

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 986**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/EP2014/064824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14747855 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3019153**

54 Título: **Formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un betaadrenérgico para administración por inhalación**

30 Prioridad:

11.07.2013 EP 13176114
28.11.2013 EP 13194763

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MUSA, ROSSELLA;
PASQUALI, IRENE;
ASKEY-SARVAR, AZITA y
SCHIARETTI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 699 986 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticosteroide y un betaadrenérgico para administración por inhalación.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a formulaciones para administración por inhalación por medio de inhaladores de polvo seco.

En particular, la invención se refiere a formulaciones de polvo seco que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista beta₂-adrenoceptor y un corticosteroide inhalado, al procedimiento para su preparación y al uso de la misma para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedad y muerte en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de los pulmones, una categoría caracterizada por vías respiratorias inflamadas y fácilmente colapsables, obstrucción al flujo de aire, problemas de exhalación y frecuentes consultas médicas y hospitalizaciones. Los tipos de enfermedad pulmonar inflamatoria y/u obstructiva incluyen asma, bronquiectasias, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

20 En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad de múltiples componentes caracterizada por la limitación del flujo aéreo y la inflamación de las vías respiratorias. Las exacerbaciones de la COPD tienen un impacto considerable en la calidad de vida, las actividades diarias y el bienestar general de los pacientes y son una gran carga para el sistema de salud. Por lo tanto, los objetivos del manejo de la COPD incluyen no solo aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad, sino también prevenir y tratar las exacerbaciones.

25 Aunque las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, no desaceleran de forma inequívoca la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. A medida que aumenta la carga de la COPD, continúan las investigaciones sobre nuevas y mejores estrategias de tratamiento para optimizar la farmacoterapia y, en particular, las terapias combinadas, con vistas a sus modos de acción complementarios que permiten abordar múltiples componentes de la enfermedad. La evidencia de los ensayos clínicos recientes indica que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticosteroide inhalado y un agonista beta₂-adrenoceptor de acción prolongada, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con COPD más grave.

30 En la actualidad, existen varias clases recomendadas de terapia para la COPD, de las cuales los broncodilatadores como los agonistas beta₂ y los anticolinérgicos son el pilar del manejo de los síntomas en la enfermedad leve y moderada, prescritos según sea necesario para la COPD leve y como una terapia de mantenimiento para la COPD moderada.

35 Dichos broncodilatadores se administran de manera eficaz por inhalación, aumentando de este modo el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

40 Para el tratamiento de la COPD más grave, las directrices recomiendan la adición de corticosteroides inhalados (ICSs) a la terapia broncodilatadora de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de terapias con vistas a sus modos de acción complementarios que permiten abordar múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un ICS y un agonista beta₂ de acción prolongada (LABA), puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento solo en pacientes con COPD de moderada a grave.

Una combinación triple interesante, actualmente bajo investigación, incluye:

45 i) formoterol, particularmente su sal fumarato (en adelante indicada como FF), un agonista del receptor beta-2 adrenérgico de acción prolongada, actualmente usado clínicamente en el tratamiento del asma bronquial, la COPD y los trastornos relacionados;

ii) bromuro de glicopirronio, un anticolinérgico recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la COPD;

50 iii) dipropionato de beclometasona (BDP), un potente esteroide corticosteroide antiinflamatorio, disponible bajo un gran número de marcas para la profilaxis y/o tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios.

Las formulaciones para inhaladores de dosis medidas presurizadas (pMDIs) que contienen los mencionados tres ingredientes activos en combinación se divulgan en los documentos WO 2011/076841 y WO 2011/076843.

Sin embargo, a pesar de su popularidad, las formulaciones de pMDI pueden tener algunas desventajas en particular en pacientes de edad avanzada, principalmente debido a su dificultad para sincronizar la activación del dispositivo con la inspiración.

5 Los inhaladores de polvo seco (DPI) son una alternativa válida a los MDIs para la administración de fármacos a las vías respiratorias y los pulmones.

Los ingredientes activos destinados a la inhalación como polvos secos se deben usar en forma de partículas micronizadas.

10 Para fabricar un solo producto de DPI apropiado que contenga dichos tipos de ingredientes activos, la formulación de polvo seco debe tener una capacidad de flujo aceptable para facilitar tanto el manejo como el rendimiento en aerosol de los tres activos del dispositivo.

15 Esta es una tarea desafiante ya que es bien sabido que al aumentar los números y la concentración de los ingredientes activos, mayor es el riesgo de formar aglomerados desiguales que son perjudiciales para la posibilidad de lograr una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la mezcla de polvo y por consiguiente una buena precisión de la dosis. Dicho fenómeno también tiene un efecto perjudicial sobre la capacidad de flujo de la formulación relevante, que a su vez impactaría en la capacidad del dispositivo de administrar la dosis correcta, ya que las partículas activas no pueden salir del inhalador y permanecen adheridas a su interior.

20 Por lo tanto, la presencia de tres ingredientes activos con diferentes propiedades físicas y químicas que se deben administrar en tres concentraciones de dosificación diferentes dentro del mismo dispositivo crea serios problemas en la preparación de mezclas homogéneas, así como en el suministro de ellos con las fracciones respirables apropiadas.

25 El documento D1 US 2011/262543 divulga una formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende: a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla, preparada mediante la mezcla del 98 por ciento en peso de partículas micronizadas de monohidrato de alfa lactosa y 2 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que el 90% de todas las partículas mencionadas tienen un diámetro de volumen igual o inferior a 10 micras y el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas es de 6 micras; b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa comprendido entre 212 y 355 micras, en la que la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 10: 90 y 15:85 por ciento en peso; y c) partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato, dipropionato de beclometasona y bromuro de glicopirronio, como ingredientes activos, en la que no más del 50% de las partículas activas tienen un diámetro de volumen inferior a 1,7 micras; y al menos el 90% de las partículas activas tienen un diámetro de volumen inferior a 6 micras. El estearato de magnesio recubre las partículas de excipiente en una extensión de la superficie de más del 35%. El documento WO 01/78693 divulga una plataforma tecnológica de preparación de una formulación de polvo seco que comprende como portador, una combinación de una fracción de partículas gruesas de excipiente y una fracción fina hecha de partículas de excipiente finas y estearato de magnesio.

35 La formulación descrita en este documento se divulga como fluida libremente, física y químicamente estable y capaz de administrar tanto dosis precisas como una alta fracción de partículas finas activas (fracción respirable).

Sin embargo, no hay ejemplos reportados que demuestren que la plataforma mencionada sería apropiada para una combinación de tres ingredientes activos diferentes.

40 Además, los buenos resultados en términos de fracción respirable solo se obtienen si la fracción fina del portador se prepara partiendo de partículas gruesas de excipiente y el aditivo, y someténdolas a la comolienda durante largos períodos de tiempo, al menos dos horas, o a molienda de chorro.

45 Por lo tanto, sería altamente ventajoso proporcionar una formulación en polvo para administración con DPI que comprenda una combinación de un anticolinérgico, un corticosteroide inhalado y un agonista β_2 de acción prolongada como ingredientes activos, superando todas las desventajas mencionadas anteriormente.

El problema se resuelve mediante la formulación de la presente invención.

Sumario de la invención

50 La invención se dirige a una formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) para administrar por inhalación una combinación de partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato como ingredientes activos en una dosis eficaz terapéuticamente combinada comprendida entre 100 y 500 microgramos, comprendiendo dicha formulación: a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90% de todas las partículas mencionadas tienen un diámetro de volumen inferior a 12 micras, el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas es de 3 a 7 micras, y no más del 10% de las partículas mencionadas tienen

un diámetro inferior a 1,5 micras; b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras, en la que la proporción entre las partículas finas mencionadas a) y las partículas gruesas mencionadas b) es desde 1:99 y 30:70 por ciento en peso; en la que al menos el 90% de todas las partículas micronizadas mencionadas de los ingredientes activos tienen un diámetro de volumen inferior a 6,0 micras, su diámetro medio de volumen es de 1,2 y 2,5 micras y el ancho de su distribución de tamaño de partícula, expresado como un intervalo, está comprendido entre 1,2 y 3,0; dicha formulación que se obtiene mediante un procedimiento que comprende las etapas de: i) preparar la fracción de partículas finas a) mediante la comezcla en un aparato de alta energía durante un período de menos de 20 minutos, ii) mezclar dicha fracción de partículas finas a), la fracción de partículas gruesas b), y todos los ingredientes activos micronizados. En un aspecto adicional, la invención está dirigida a procedimientos de preparación de las formulaciones de polvo seco mencionadas anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un dispositivo inhalador de polvo seco lleno de las formulaciones de polvo seco anteriores.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a las formulaciones reivindicadas para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de las formulaciones de la invención.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de las formulaciones reivindicadas en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Definiciones

Los términos "antagonistas de los receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" se pueden usar como sinónimos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato" se refiere a una sal del compuesto (3S, 2'R), (3R, 2'S) -3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio en aproximadamente mezcla racémica 1:1, también conocida como sal de glicopirronio.

El término "sal farmacéuticamente aceptable de formoterol" se refiere a una sal del compuesto 2'-hidroxi-5'- [(RS) -1-hidroxi-2' [(RS)-p-metoxi- α -metilfenetil]amino} etil] formanilida.

El término "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il propionato.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" comprende sales inorgánicas y orgánicas. Los ejemplos de sales orgánicas pueden incluir formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, metanosulfonato, benzenosulfonato, xinafoato, pamoato y benzoato. Los ejemplos de sales inorgánicas pueden incluir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.

La expresión "aparato de alta energía" se refiere a un aparato que genera altas fuerzas de compresión y cizallamiento (energía mecánica) logradas por compresión repetida del lecho de polvo en el campo centrífugo.

El término "micronizado" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de pocas micras.

El término "grueso" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de uno o unos pocos cientos de micras.

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

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de la masa por medio de un instrumento conocido apropiado tal como, por ejemplo, el analizador de tamices.

El diámetro volumétrico (VD) está relacionado con el diámetro de la masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

En la presente solicitud, el tamaño de partícula de los ingredientes activos y de la fracción de partículas finas se expresa en términos de diámetro de volumen, mientras que el de las partículas gruesas se expresa en términos de diámetro de masa.

Las partículas tienen una distribución normal (gaussiana) que se define en términos del volumen o diámetro medio de masa (VMD o MMD) que corresponde al volumen o diámetro de masa del 50 por ciento en peso de las partículas y, opcionalmente, en términos de volumen o diámetro de masa del 10% y 90% de las partículas, respectivamente.

- 5 Otro enfoque común para definir la distribución del tamaño de partícula es citar tres valores: i) el diámetro medio $d(0,5)$, que es el diámetro donde el 50% de la distribución es superior y el 50% es inferior; ii) $d(0,9)$, donde el 90% de la distribución está por debajo de este valor; iii) $d(0,1)$, donde el 10% de la distribución está por debajo de este valor.

El intervalo es el ancho de la distribución basado en el cuantil del 10%, 50% y 90% y se calcula según la fórmula.

$$\text{Intervalo} = \frac{D[v, 0,9] - D[v, 0,1]}{D[v, 0,5]}$$

- 10 En términos generales, las partículas que tienen la misma VMD o MMD o una similar pueden tener una distribución de tamaño de partícula diferente, y en particular una anchura diferente de la distribución gaussiana representada por los valores $d(0,1)$ y $d(0,9)$.

- 15 En la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico de masa (MAD), mientras que la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) y desviación típica geométrica (GSD). La MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

En la formulación final, el tamaño de partícula de los ingredientes activos se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido según procedimientos conocidos para los expertos en el arte.

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

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

- 25 El término "buena capacidad de flujo" se refiere a una formulación que se maneja fácilmente durante el procedimiento de fabricación y es capaz de garantizar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz.

Las características de flujo se pueden evaluar mediante diferentes pruebas, tales como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la proporción de Hausner o la velocidad de flujo a través de un orificio.

En el contexto de la presente solicitud, se evaluaron las propiedades de flujo midiendo la velocidad de flujo a través de un orificio según el procedimiento descrito en the European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7th Edition.

- 30 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en el que, al mezclarse, la uniformidad de distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV), también conocida como desviación típica relativa (RSD), es inferior a 5,0%. Generalmente se determina según procedimientos conocidos, por ejemplo, tomando muestras de diferentes partes del polvo y probando el componente por HPLC u otros procedimientos analíticos equivalentes.

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

- 40 La fracción respirable se evalúa usando un aparato in vitro apropiado, tal como el impactador de cascada Andersen (ACI), el impactador de líquidos de múltiples etapas (MLSI) o el impactador de próxima generación (NGI), según los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en the European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7th Edition.

Se calcula mediante la proporción en porcentaje de la masa de partículas finas (anteriormente dosis de partículas finas) a la dosis administrada.

La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición de partículas que tienen un diámetro $<5,0$ micras.

- 45 En el contexto de la invención, la formulación se define como una formulación extrafina cuando es capaz de suministrar una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 2,0 micras igual o superior al 20%, preferiblemente igual o superior al 25%, más preferiblemente igual o superior al 30% y/o es capaz de suministrar una fracción de partículas con un tamaño de partícula igual o inferior a 1,0 micras igual o superior al 10%.

- La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes de su uso" se refiere a una formulación en la que las partículas activas no se segregan y/o se desprenden sustancialmente de la superficie de las partículas del portador, tanto durante la fabricación del polvo seco como en el dispositivo de administración antes de usar. La tendencia a segregarse se puede evaluar según Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como desviación típica relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes de la prueba.
- La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que, una vez almacenada, cumple con los requisitos de la directriz EMEA CPMP/QWP/122/02 que hace referencia a "Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products".
- El término "recubrimiento de superficie" se refiere a la cobertura de la superficie de las partículas portadoras formando una película de estearato de magnesio alrededor de las partículas mencionadas. El espesor de la película se ha estimado mediante espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) en aproximadamente menos de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica la medida en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas del portador.
- El término "prevención" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.
- El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la medida de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (esto es, sin empeoramiento), prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.
- Según la iniciativa global para el asma (GINA), el "asma grave persistente" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de las actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) igual o inferior al 60% previsto y con una variabilidad superior al 30%.
- De acuerdo con las directrices de the Global initiative for chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), la "COPD grave" es una forma caracterizada por una proporción entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0,7 y el FEV₁ entre el 30% y el 50% predicho. La forma muy grave se caracteriza además por insuficiencia respiratoria crónica.
- La "dosis terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de ingredientes activos administrados al mismo tiempo por inhalación al actuar el inhalador. Dicha dosis se puede administrar en una o más acciones, preferiblemente una acción (disparo) del inhalador. "Actuación" se refiere a la liberación de los ingredientes activos del dispositivo mediante una sola activación (por ejemplo, mecánica o respiratoria).
- 35 Descripción detallada de la invención**
- La invención se dirige a formulaciones de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende una fracción de partículas a) de excipientes finos, una fracción de partículas b) de excipientes gruesos, y partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide inhalado. (ICS), y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) como ingredientes activos.
- El ingrediente activo de LABA, que puede estar presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables y/o forma de solvato de los mismos, es formoterol. El anticolinérgico, es el bromuro de glicopirronio. El ICS, que puede ser anhidro o presente en forma de hidratos, es dipropionato de beclometasona. El LABA es formoterol fumarato dihidrato, el ICS es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio. Las fracciones a) y b) son las partículas "portadoras".
- La fracción de partículas finas a) se preparará mediante la comezcla en un aparato de alta energía durante un período de menos de 20 minutos.
- Dicha fracción consiste en 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio (opcionalmente micronizado), en la que al menos el 90% de las partículas mencionadas tienen un diámetro de volumen inferior a 12 micras, y el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas está comprendido entre 3 y 7 micras, preferiblemente entre 4 y 6 micras.
- Como la etapa de comezcla no altera el tamaño de partícula de la fracción de las partículas mencionadas, el experto en el arte seleccionará el tamaño apropiado de las partículas finas del excipiente fisiológicamente aceptable así como del estearato de magnesio para lograr la distribución de tamaño de partícula deseada en términos de tanto el diámetro del volumen del 90% de las partículas como el diámetro medio del volumen (50%).

Los materiales de la distribución de tamaño de partícula deseada están disponibles comercialmente. No más del 10% de las partículas mencionadas tienen un diámetro inferior a 1,5 micras, preferiblemente inferior a 1,8 micras.

5 La última característica se considera particularmente ventajosa ya que una fracción de partículas finas a) que contiene una mayor cantidad de partículas más finas podría crear problemas de capacidad de flujo de toda la formulación en polvo.

Se ha encontrado que la plataforma tecnológica divulgada en el documento WO 01/78693 podría ser apropiada para la preparación de una formulación de polvo seco que comprende tres ingredientes activos diferentes en diferentes dosis terapéuticamente eficaces.

10 Sin embargo, el solicitante encontró que la fracción de partículas finas que constituyen parte del portador se puede obtener en un tiempo mucho más corto al someter el excipiente micronizado del tamaño de partícula deseado y estearato de magnesio (opcionalmente micronizado) a la comezcla en un aparato particular en lugar de partículas gruesas de comolienda del excipiente con estearato de magnesio.

15 Además de reducir el tiempo de procesamiento, esto también permite mejorar la versatilidad de la formulación, ya que de esta manera sería posible apuntar el tamaño de partícula final de la fracción fina a) mediante la preselección, ya que la etapa de comezcla no afecta el tamaño de las partículas, mientras que con la comolienda no es tan fácil controlar el tamaño de partícula de la mezcla fina final.

En comparación con lo informado en el documento WO 01/78693, también se ha encontrado sorprendentemente que, al llevar a cabo la etapa de comezcla en un aparato particular, es posible proporcionar formulaciones capaces de suministrar fracciones respirables para cada ingrediente activo superior al 50%.

20 La formulación según la invención también muestra una buena homogeneidad de los ingredientes activos, una buena capacidad de flujo y una apropiada estabilidad física y química en el inhalador antes del uso con fines farmacéuticos.

En una realización de la invención, la fracción de partículas finas a) se puede preparar mediante comezcla en un aparato de mecanofusión.

25 La mecanofusión es un procedimiento mecánico simple, seco que está diseñado para aplicar capas delgadas de lubricantes a las superficies de las partículas sin afectar el tamaño original de las partículas.

30 Las partículas de excipiente finas y las partículas de estearato de magnesio se introducen en el vaso accionado por mecanofusión, donde se someten a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interna del vaso. El polvo se comprime entre la holgura fija de la pared del tambor y un elemento interior curvo con alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento. La pared interior y el elemento curvo juntos forman una brecha o un estrechamiento en el que las partículas se presionan entre sí. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizallamiento muy altas y tensiones de compresión muy fuertes, ya que quedan atrapadas entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared interna del tambor).

35 Las partículas chocan violentamente entre sí con suficiente energía para calentar y suavizar localmente, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de material hidrófobo alrededor de la partícula del núcleo para formar un recubrimiento. La energía es generalmente suficiente para romper los aglomerados, mientras que el tamaño de partícula de las partículas del excipiente permanece sustancialmente igual y se logra una gran cantidad de recubrimiento con estearato de magnesio.

40 Ya sea el recipiente exterior o el elemento interior pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. La brecha entre estas superficies es relativamente pequeña, y por lo general es inferior a 10 mm y preferiblemente es inferior a 5 mm, más preferiblemente inferior a 3 mm. Esta brecha es fija y, en consecuencia, conduce a un mejor control de la energía de compresión que se proporciona en algunas otras formas de molino, tal como los molinos de bolas. También, preferiblemente, no hay impacto de las superficies de los medios de molienda, por lo que se minimiza el desgaste y, en consecuencia, la contaminación.

45 También puede haber un raspador para romper cualquier material apelmazado que se acumula en la superficie del recipiente. La temperatura local se puede controlar mediante el uso de una chaqueta de calefacción/refrigeración integrado en las paredes del recipiente del tambor. El polvo puede ser recirculado a través del recipiente.

50 Se usan preferiblemente aparatos tales como los procesadores de mecanofusión Nobilta™ y Nanocular™ de Hosokawa Micron Corporation, Japón. Ambos sistemas comprenden un recipiente cilíndrico con un eje axial giratorio (rotor). En el procesador Nobilta™, las paletas se extienden a lo largo del eje axial y se extienden hasta aproximadamente 1 mm de la pared del vaso. En consecuencia, a medida que el eje gira, las cuchillas se barren continuamente cerca de la pared del recipiente, asegurando que todo el polvo esté en movimiento constante y violento. Debido a la alta velocidad de rotación de las paletas, el polvo es impulsado hacia la pared y, como resultado, la mezcla experimenta fuerzas de cizallamiento muy altas en la cara de la paleta y tensiones de compresión entre la pared y la paleta.

55

En el procesador Nanocular™, el movimiento es similar, pero con menos impacto debido a la ausencia de las caras de la paleta, y un mayor grado de tensiones de compresión entre la pared y el cabezal de la prensa.

5 El tiempo del procedimiento dependerá del procesador específico, y el experto lo ajustará de manera apropiada en función del tamaño del lote. Sin embargo, el procedimiento se llevará a cabo durante un tiempo no superior a 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, más ventajosamente durante 10 minutos.

La temperatura del producto se mantuvo constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura se puede controlar de manera precisa y confiable mediante un sistema de chaqueta de enfriamiento que por lo general se ajusta a 15-25 °C.

10 La velocidad de rotación dependerá del procesador de mecanofusión específico, el tipo de rotor y el número relacionado de paletas, así como del tamaño del lote procesado, y el experto en el arte la ajustará adecuadamente.

Por lo general, se puede usar una velocidad de rotación no superior a 5000 rpm, comprendida ventajosamente entre 500 y 4000 rpm.

En una realización de la invención, las partículas se procesan a 500 rpm durante diez minutos.

15 En una realización alternativa de la invención, la fracción de partículas finas a) se puede preparar mediante la comezcla en un mezclador de alta energía basado en la fricción, operando a una velocidad de rotación comprendida entre 100 rpm y 2500 rpm, preferiblemente entre 500 y 2000 rpm, más preferiblemente entre 1000 y 1500 rpm.

20 Un mezclador de alta energía típico que podría emplearse para llevar a cabo el procedimiento de la invención es el aparato CYCLOMIX™ (Hosokawa Micron Group Ltd). Dicho aparato comprende un recipiente cónico estacionario equipado con elementos mezcladores en forma de paleta, que giran cerca de la pared interna del recipiente.

25 El polvo cargado en el recipiente de mezcla cónico desde la parte superior; el grado de llenado puede oscilar entre 30 y 100%. Juntos, la rotación de las paletas y la forma cónica del recipiente fuerzan el polvo desde el fondo hasta la zona superior del recipiente. Al llegar a la parte superior, el polvo fluye hacia abajo en el centro del recipiente. Este patrón de flujo da como resultado una mezcla rápida. Durante el movimiento hacia arriba, las partículas del polvo son aceleradas por las paletas y se mezclan intensamente por fricción con el recipiente. Tales efectos son suficientes para suavizar, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de estearato de magnesio alrededor de las partículas del portador para formar un recubrimiento.

30 La temperatura del producto se mantuvo constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura se puede controlar de manera precisa y confiable mediante un sistema de chaqueta de enfriamiento que por lo general se ajusta a 15-25 °C.

Cuando el procedimiento se lleva a cabo dentro de los límites reivindicados en términos de velocidad de rotación, el tamaño de partícula de las partículas de excipiente permanece sustancialmente igual y se logra un alto grado de recubrimiento con estearato de magnesio.

El experto en el arte puede ajustar adecuadamente el tiempo del procedimiento, dependiendo del tamaño del lote.

35 Sin embargo, el procedimiento se llevará a cabo durante un tiempo no superior a 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, preferiblemente durante un tiempo igual o inferior a 10 minutos.

40 De manera ventajosa, las partículas de excipiente finas y gruesas pueden consistir en cualquier material farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable o una combinación de los mismos; excipientes preferidos son aquellos hechos de azúcares cristalinos, en particular lactosa; los más preferidos son aquellos hechos de α -lactosa monohidrato.

Preferiblemente, las partículas gruesas de excipiente y las partículas de excipiente finas consisten ambas en α -lactosa monohidrato.

45 De manera ventajosa, el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas del excipiente de la fracción fina a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es al menos del 10%, más ventajosamente, superior al 20%.

En algunas realizaciones, dependiendo de la cantidad de estearato de magnesio usada así como de las condiciones de procesamiento, se podría lograr un grado de recubrimiento de la superficie superior al 50%, preferiblemente superior al 60%.

50 El grado al cual el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas del excipiente se puede determinar mediante espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS), una herramienta bien conocida para determinar el grado y la uniformidad de distribución de ciertos elementos en la superficie de otras sustancias. En el instrumento XPS, se

usan fotones de una energía específica para excitar los estados electrónicos de los átomos debajo de la superficie de la muestra. Los electrones expulsados de la superficie son energía filtrada a través de un analizador hemisférico (HSA) antes de que un detector registre la intensidad de una energía definida. Dado que los electrones a nivel del núcleo en los átomos de estado sólido se cuantifican, los espectros de energía resultantes presentan picos de resonancia característicos de la estructura electrónica de los átomos en la superficie de la muestra.

Por lo general, las mediciones de XPS se toman en un instrumento Axis-Ultra disponible de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) usando radiación de Al K α monocromada (1486.6 eV) operada a una corriente de emisión de 15 mA y un potencial de ánodo de 10 kV (150 W). Se utiliza una pistola de flujo de electrones de baja energía para compensar la carga del aislador. Los barridos de reconocimiento, a partir de los cuales se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, se obtienen con una energía de paso del analizador de 160 eV y un tamaño de paso de 1 eV. Los barridos de alta resolución de las regiones C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s y Cl 2p se adquieren con energía de paso de 40 eV y un tamaño de paso de 0,1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700 μm x 300 μm para los barridos de reconocimiento y un punto de 110 μm de diámetro para los barridos de alta resolución.

En el contexto de la invención, es posible calcular por XPS tanto el grado de recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa. El grado de recubrimiento del estearato de magnesio (MgSt) se estima mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de recubrimiento con MgSt} = (\% \text{ Mg}_{\text{muestra}} / \% \text{ Mg}_{\text{ref}}) \times 100$$

dónde

$\text{Mg}_{\text{muestra}}$ es la cantidad de Mg en la mezcla analizada;

Mg_{ref} es la cantidad de Mg en la muestra de referencia de MgSt disponible comercialmente.

Normalmente, los valores se calculan como una media de dos mediciones diferentes. Por lo general, se cita una precisión del 10% para los experimentos XPS realizados de forma rutinaria.

Alternativamente, cuando las partículas de excipiente están hechas de lactosa, preferiblemente de alfa-lactosa monohidrato, el grado de recubrimiento de la superficie se puede determinar mediante la medición del ángulo de contacto con el agua, y luego aplicando la ecuación conocida en la literatura como Cassie and Baxter, por ejemplo, citada en la página 338 de Colombo I et al II Farmaco 1984, 39(10), 328-341 y se informa a continuación.

$$\cos \vartheta_{\text{mezcla}} = f_{\text{MgSt}} \cos \vartheta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactosa}} \cos \vartheta_{\text{lactosa}}$$

donde f_{MgSt} y f_{lactosa} son las fracciones del área de superficie del estearato de magnesio y de la lactosa;

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

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

$\vartheta_{\text{mezcla}}$ son los valores experimentales del ángulo de contacto.

Para los fines de la invención, el ángulo de contacto se puede determinar con procedimientos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Esto implica la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido bajo prueba. Por lo tanto, es bastante sencillo de realizar, ya que es la única limitación relacionada con el posible sesgo derivado de la variabilidad intraoperatoria. Sin embargo, se debe subrayar que este inconveniente se puede superar mediante la adopción de un procedimiento totalmente automatizado, tal como un análisis de imágenes asistido por computadora. Un enfoque particularmente útil es el procedimiento de caída sésil o estática que se realiza por lo general depositando una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (procedimiento del disco de polvo comprimido).

En los límites del error experimental, se ha encontrado una buena consistencia entre los valores del grado de recubrimiento según se determina por las mediciones de XPS y los estimados por los cálculos teóricos basados en la ecuación de Cassie and Baxter.

El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas del excipiente también se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), una técnica analítica versátil bien conocida.

Tal microscopía puede estar equipada con un analizador EDX (un analizador de rayos X de dispersión 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 sobre la distribución del estearato de magnesio en la superficie de las partículas de excipiente.

SEM se puede combinar alternativamente con IR o espectroscopia Raman para determinar el grado del recubrimiento, según los procedimientos conocidos.

5 Opcionalmente, la fracción de partículas finas a) se puede someter a una etapa de acondicionamiento según las condiciones divulgadas en el documento WO 2011/131663, cuya enseñanza se incorpora en este documento como referencia.

Las partículas gruesas de excipiente de la fracción b) deben tener un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras.

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

10 En ciertas realizaciones de la invención, el diámetro de masa de las partículas gruesas mencionadas podría estar comprendido entre 80 y 200 micras, preferiblemente entre 90 y 150 micras, mientras que en otra realización, el diámetro de masa podría estar comprendido entre 200 y 400 micras, preferiblemente entre 210 y 355 micras.

En una realización preferida de la invención, el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 355 micras.

15 En general, el experto en el arte seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas gruesas de excipiente mediante tamizado, usando un clasificador apropiado.

20 Cuando el diámetro de masa de las partículas gruesas está comprendido entre 200 y 400 micras, las partículas gruesas de excipiente tienen preferiblemente una superficie relativamente altamente fisurada, es decir, en la que hay hendiduras y valles y otras regiones rebajadas, referidas en este documento de forma colectiva como fisuras. Las partículas gruesas "relativamente altamente fisuradas" se pueden definir en términos de índice de fisura o coeficiente de rugosidad como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y se podrían caracterizar según la descripción informada en este documento. Ventajosamente, el índice de fisura de las partículas gruesas mencionadas es de al menos 1,25, preferiblemente de al menos 1,5, más preferiblemente de al menos 2,0, mientras que el coeficiente de rugosidad es de al menos 1,25.

25 Dichas partículas gruesas también se pueden caracterizar en términos de densidad compactada o volumen de intrusión total medido como se informa en el documento WO 01/78695.

La densidad compactada de las partículas gruesas mencionadas podría ser ventajosamente inferior a 0,8 g/cm³, preferiblemente entre 0,8 y 0,5 g/cm³. El volumen total de intrusión podría ser de al menos 0,8 cm³, preferiblemente de al menos 0,9 cm³.

30 La proporción entre la fracción de partículas finas a) y la fracción de partículas gruesas b) estará comprendida entre 1:99 y 30: 70% en peso, preferiblemente entre 2:98 y 20: 80% en peso.

Preferentemente, la proporción está comprendida entre 5:95 y 15: 85% en peso.

En ciertas realizaciones, la proporción es de 10:90 en peso, mientras que en otras realizaciones, la proporción podría ser de 5:95 en peso.

35 La etapa de mezclar las partículas gruesas b) de excipiente con la fracción de partículas finas a) se lleva a cabo por lo general en mezcladores apropiados, por ejemplo, mezcladores de tambor tales como Turbula™ o Dynamix™, mezcladores giratorios o mezcladores instantáneos como Diosna™, durante al menos 5 minutos, preferiblemente durante al menos 30 minutos, más preferiblemente durante al menos dos horas.

40 De manera general, el experto en el arte ajustará el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

Cuando se desean partículas gruesas de excipientes esferonizadas para obtener pellas duras según la definición informada anteriormente, la etapa de mezcla se llevará a cabo por lo general durante al menos cuatro horas.

45 Ventajosamente, cada ingrediente activo está presente en la formulación de la invención en forma cristalina, más preferiblemente con un grado de cristalinidad superior al 95%, incluso más preferiblemente superior al 98%, como se determina según procedimientos conocidos.

Dado que la formulación de la invención se debe administrar a los pulmones por inhalación, al menos el 90% de las partículas micronizadas de cada ingrediente activo debe tener un diámetro de volumen igual o inferior a 6 micras.

50 Por otra parte, es bien sabido que la mayoría de las formulaciones disponibles tienden a estar asociadas con un control terapéutico deficiente de individuos que presentan enfermedades respiratorias que afectan a las vías respiratorias pequeñas, tal como el fenotipo del asma de las vías respiratorias pequeñas.

Por lo tanto, se necesitan formulaciones "extrafinas" de corticosteroides inhalados en combinación con agonistas β y anticolinérgicos de acción prolongada que podrían alcanzar el tracto distal del árbol respiratorio y, por consiguiente, mejorar los resultados de las vías aéreas pequeñas y el control asociado.

5 De acuerdo con lo anterior, en una realización particular de la invención, las partículas micronizadas de cada ingrediente activo se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula seleccionada, estrecha y bien definida capaz de alcanzar dicho tracto distal del árbol respiratorio.

10 En este caso, la fracción de partículas finas a) se podría obtener según cualquiera de los procedimientos divulgados en el documento WO 01/78693, por ejemplo, mediante comolienda o mediante comezcla como se indica en la página 15, líneas 5-15. En una realización alternativa, se podría obtener mediante la comezcla en un aparato de alta energía según las condiciones divulgadas en la presente solicitud.

Ventajosamente, no más del 10% de todas las partículas micronizadas mencionadas de los ingredientes activos tienen un diámetro inferior a 0,6 micras, preferiblemente igual o inferior a 0,7 micras, más preferiblemente igual o inferior a 0,8 micras.

15 Se deduce que el ancho de la distribución del tamaño de partícula de las partículas de cada ingrediente activo, expresado como un intervalo, está comprendido entre 1,2 y 3,0, preferiblemente entre 1,3 y 2,1, más preferiblemente entre 1,6 y 2,0. De acuerdo con Chew et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$.

20 Aún más ventajosamente, al menos el 99% de las partículas mencionadas $[d(v, 0,99)]$ tendrá un diámetro de volumen igual o inferior a 7,0 micras, y sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro de volumen comprendido entre 6,8 y 0,4 micras, preferiblemente entre 6,5 y 0,45 micras.

El tamaño de las partículas activas se determina midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro del volumen, por difracción láser. En los ejemplos informados, el diámetro del volumen se ha determinado usando un aparato Malvern. Sin embargo, los expertos en el arte pueden usar otros aparatos equivalentes.

25 Para proporcionar una formulación extrafina que comprende formoterol fumarato dihidrato, BDP y bromuro de glicopirronio como ingredientes activos, también sería preferible que las partículas micronizadas de BDP tengan un área de superficie específica comprendida entre 5,5 y 7,0 m^2/g , preferiblemente entre 5,9 y 6,8 m^2/g , las partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidrato tienen un área de superficie específica comprendida entre 5 y 7,5 m^2/g , preferiblemente entre 5,2 y 6,5 m^2/g , más preferiblemente entre 5,5 y 5,8 m^2/g , y las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio tienen un área de superficie específica comprendida entre 3,0 y 6,0 m^2/g , preferiblemente entre 3,5 y 4,5 m^2/g .

30 El área de superficie específica se determina mediante el procedimiento de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET) según un procedimiento conocido.

35 Todos los ingredientes activos micronizados usados en la formulación de la invención se pueden preparar procesándolos en un molino apropiado según procedimientos conocidos.

En una realización de la invención, se podrían preparar moliendo usando un molino de energía de fluido convencional tal como micronizadores de molino de chorro disponibles comercialmente que tienen cámaras de molienda de diferentes diámetros.

40 Según el tipo de aparato y el tamaño del lote, el experto en el arte ajustará adecuadamente los parámetros de molienda, tal como la presión de operación, la velocidad de alimentación y otras condiciones de operación para lograr el tamaño de partícula deseado.

En una realización particular, las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio se pueden preparar según el procedimiento divulgado en el documento EP 13165483.2, cuyo texto se incorpora en este documento como referencia.

45 En una realización particularmente preferida, la invención se dirige a una formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) en la que:

a) al menos el 90% de las partículas mencionadas de la fracción de partículas finas tienen un volumen

50 de diámetro inferior a 12 micras, y el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas está comprendido entre 4 y 6 micras;

b) La fracción de partículas gruesas consiste

de alfa-lactosa monohidrato

que tiene un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras, en el que la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 5:95 y 15:85 por ciento en peso.

5 La invención también se refiere a procedimientos de preparación de las formulaciones de polvo seco divulgadas en este documento que comprenden la etapa de mezclar la fracción de partículas finas a), la fracción de partículas de lactosa gruesas b) y todos los ingredientes activos micronizados.

10 En una realización, las partículas portadoras que comprenden la fracción de partículas finas a) y la fracción de partículas gruesas b) se pueden preparar mezclando en un aparato apropiado conocido para el experto en el arte, por ejemplo, un mezclador Turbula™. Las dos fracciones se mezclan preferiblemente en un mezclador Turbula™ que funciona a una velocidad de rotación de 11 a 45 rpm, preferiblemente de 16 a 32 rpm durante un período comprendido entre 30 y 300 minutos, preferiblemente entre 150 y 240 minutos.

15 También la mezcla de las partículas portadoras con las partículas de ingrediente activo se puede realizar mezclando los componentes en un aparato conocido apropiado, como un mezclador Turbula™ o Dynamix™ durante un período suficiente para lograr la homogeneidad del ingrediente activo en la mezcla final. Ventajosamente, la mezcla se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 30 y 120 minutos, preferiblemente entre 45 y 100 minutos.

Opcionalmente, en una realización alternativa, primero se mezcla un ingrediente activo con una porción de las partículas portadoras y la mezcla resultante se fuerza a través de un tamiz, luego, los dos ingredientes activos adicionales y la parte restante de las partículas portadoras se mezclan con la mezcla tamizada; finalmente, la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz y se mezcla nuevamente.

20 El experto en el arte seleccionará el tamaño de malla del tamiz en función del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

25 En una realización particular, cuando la fracción de partículas finas a) se puede preparar según cualquiera de los procedimientos divulgados en el documento WO 01/78693, la formulación en polvo de la invención se puede preparar mezclando las partículas micronizadas de los excipientes, las partículas de magnesio y las partículas gruesas de los excipientes en un aparato apropiado, seguidos de la adición de los ingredientes activos micronizados a la mezcla resultante y la mezcla nuevamente.

La proporción entre las partículas portadoras y los ingredientes activos dependerá del tipo de inhalador usado y la dosis requerida.

30 Las formulaciones en polvo de la invención pueden ser apropiadas para administrar una cantidad terapéutica de todos los ingredientes activos en una o más acciones (inyecciones o soplos) del inhalador. Las formulaciones de la invención serán apropiadas para administrar una dosis terapéuticamente eficaz de los tres ingredientes activos comprendidos entre 100 y 500 µg.

35 Por ejemplo, las formulaciones serán apropiadas para administrar 3-12 µg de formoterol (como fumarato dihidratado) por actuación, especialmente 6 µg o 12 µg por actuación, 25-200 µg de dipropionato de beclometasona (BDP) por actuación, especialmente 50, 100 o 200 µg por actuación, y 10-65 µg de glicopirronio (como bromuro), especialmente 12,5 µg o 25 µg.

La formulación de polvo seco de la invención se puede usar con cualquier inhalador de polvo seco.

40 El inhalador de polvo seco (DPI) se puede dividir en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis subdivididas únicas del compuesto activo; cada dosis única se llena generalmente en una cápsula;

ii) inhaladores multidosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

45 Las formulaciones de polvo seco de la invención son particularmente apropiadas para los DPIs de dosis múltiples que comprenden un depósito del cual se pueden retirar las dosis terapéuticas individuales según se requiera a través del accionamiento del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801.

Otros dispositivos multidosis que pueden usarse son, por ejemplo, el DISKUS™ de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER™ de AstraZeneca, el TWISTHALER™ de Schering y el CLICKHALER™ de Innovata.

Los ejemplos de dispositivos de dosis única comercializados incluyen ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline, HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim, Breezehaler™ de Novartis, y Monodose RS01 de Plastiap.

50 Preferiblemente, cuando se usa una formulación extrafina según la invención, la formulación de polvo seco se llena en el dispositivo DPI divulgado en el documento WO 2004/012801, siendo particularmente apropiado para el suministro de una formulación extrafina.

Para proteger los DPI de la entrada de humedad en la formulación, puede ser deseable envolver el dispositivo en un paquete flexible capaz de resistir la entrada de humedad tal como se divulga en el documento EP 1760008.

5 La administración de las formulaciones de la invención está indicada preferiblemente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Sin embargo, dicha formulación también podría estar indicada para la prevención y/o tratamiento del asma de todos los tipos y gravedad, incluido el asma grave persistente, así como otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y la presencia de moco tal como la bronquiolitis obstructiva crónica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención son apropiadas para la prevención y/o el tratamiento de formas graves y/o muy graves de trastornos respiratorios, en particular formas graves y/o muy graves de COPD.

10 La invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de la fracción de partículas finas a) por mecanofusión

15 Varios lotes hechos de aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidrato micronizada (Meggler, Alemania) mezclados con diferentes cantidades de estearato de magnesio de Peter Greven, Alemania (MgSt) se introdujeron en el recipiente de 100 ml del aparato de mecanofusión AMS-MINI (Hosokawa Micron Corporation) equipado con dos rotores diferentes.

El recipiente impulsado también estaba equipado con un sistema de chaqueta de refrigeración configurado a 15 °C.

El procedimiento se llevó a cabo según las condiciones indicadas en la tabla 1.

Tabla 1

Lote	Velocidad de rotación (rpm)	Tiempo de procesamiento (min)	MgSt (%)
1C	3000	10	2
1D	4000	10	2
2C	3000	10	2
2D	4000	10	2
GK/A	500	10	0,5
GK/B	500	10	1
GK/C	500	10	2
GK/D	500	10	3

20

Las micropartículas mecanofusionadas obtenidas se recogieron y se sometieron a caracterización tecnológica.

Ejemplo 2 - Caracterización tecnológica de las partículas finas del ejemplo 1

Las partículas finas como se obtuvieron en el ejemplo 1 se sometieron al siguiente análisis.

25 Microscopía electrónica de barrido (SEM): se investigaron las propiedades morfológicas usando un microscopio electrónico de barrido (Phenom™, FEI Company, Hillsboro, OR). Cada muestra se montó con cuidado en un soporte de muestra, con el fin de garantizar imágenes representativas, y recubiertas por rociado con oro. Las micrografías SEM se tomaron usando un software de captura de imágenes incorporado.

30 Distribución de tamaño de partícula: las distribuciones de tamaño de partícula se midieron mediante difracción láser (Mastersizer® S, Malvern Instruments, Worcestershire, Reino Unido). El parámetro que se tuvo en cuenta fue el VD en micras del 10%, 50% y 90% de las partículas expresadas como $d(v, 0,1)$, $d(v, 0,5)$ y $d(v, 0,9)$, respectivamente, que corresponden al diámetro de la masa asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas.

Los resultados se presentan en la tabla 2.

Uniformidad de distribución - La uniformidad de distribución de MgSt se evaluó mediante la extracción de 12 muestras de diferentes partes del polvo, luego su contenido se determinó mediante análisis de HPLC.

Los resultados en términos de desviación típica relativa (RSD) se presentan en la tabla 2 para los lotes GK/A, GK/B, GK/C y GK/D.

Recubrimiento de MgSt: el grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa se determinó mediante espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) usando un instrumento Axis-Ultra disponible en Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) y según las condiciones informadas en la especificación.

5

Tabla 2

Lote	uniformidad de MgSt RSD	Tamaño de partícula (µm)			Recubrimiento con MgSt (%)
		d(v0,1)	d(v0,5)	d(v0,9)	
GK/A	2,97	1,17	4,58	10,62	10,6
GK/B	2,26	1,15	4,55	10,60	17,7
GK/C	3,99	1,19	4,68	10,80	20,9
GK/D	2,84	1,18	4,70	10,96	21,5

El análisis tanto de SEM como de Malvern indica que la distribución del tamaño de partícula de las partículas finas no cambia sustancialmente en comparación con el tamaño de partícula de las partículas de partida de alfa-lactosa monohidrato.

10

Además, MgSt muestra una buena homogeneidad dentro de la mezcla.

Los lotes 1C, 1D, 2C y 2D mostraron un grado de recubrimiento con MgSt que oscila entre el 60 y el 65%, lo que indica que una mayor velocidad de rotación podría contribuir a mejorar el grado de recubrimiento.

Ejemplo 3 - Preparación de la fracción de partículas finas a) usando el aparato Cyclomix

Se alimentaron aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidrato mezclada con 2% p/p de estearato de magnesio en el recipiente cónico estacionario de un aparato de laboratorio de 5 litros modelo CYCLOMIX™ (Hosokawa Micron Ltd) y se procesaron a 125 rpm, durante 20 minutos. (lote C23) o a 500 rpm durante 10 minutos (lote C24).

15

Las partículas obtenidas se recogieron y se sometieron a la caracterización tecnológica químico-física descrita en el ejemplo 2.

El lote C23 mostró un grado de recubrimiento con MgSt del 14,9%, mientras que el lote C24 mostró un grado de recubrimiento con MgSt del 19,9%.

20

Ejemplo 4 - Preparación del "portador" [fracción a) + fracción b)]

Las muestras del lote GK/C (Ejemplo 1) y C23 (Ejemplo 3) se mezclaron por separado con partículas gruesas fisuradas de α -lactosa monohidrato que tienen un diámetro de masa comprendido entre 212 - 355 micras, y se obtuvieron por tamizado, en la proporción 90:10 por ciento en peso.

25

La mezcla se llevó a cabo en un mezclador Turbula que funcionaba a una velocidad de rotación de 32 rpm durante un período de 240 minutos.

Las mezclas de partículas resultantes se denominan en lo que sigue como portadores MF (derivadas de mecanofusión) y CY (derivadas de Cyclomix).

Ejemplo 5 - Preparación de las formulaciones de polvo seco.

30

Una porción de cada portador como se obtuvo en el ejemplo 4 se mezcló con formoterol fumarato dihidrato (FF) micronizado en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. y la mezcla resultante se forzó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,3 mm (300 micras).

El dipropionato de beclometasona micronizado (BDP) y el bromuro de glicopirronio (GB) y la parte restante del portador se mezclaron en un mezclador Turbula durante 120 minutos a 32 r.p.m. con la mezcla tamizada para obtener las formulaciones finales MF y CY.

35

Cada formulación final se pasó a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,4 mm (400 micras).

La proporción de los ingredientes activos a 10 mg del portador es 6 microg (μg) de FF dihidrato (dosis teórica administrada 4,5 μg), 100 microg (μg) de BDP y 12,5 microg (μg) de bromuro de glicopirronio (dosis teórica administrada 10,0 μg).

5 Las formulaciones en polvo MF y CY se caracterizaron en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y el rendimiento del aerosol después de cargarlo en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

La uniformidad de distribución de los ingredientes activos se evaluó mediante la extracción de 12 muestras de diferentes partes de la mezcla y se evaluó mediante HPLC.

Los resultados (valor medio \pm RSD) se presentan en la tabla 3.

10 La evaluación del rendimiento del aerosol se llevó a cabo usando el Andersen Cascade Impactor (ACI) según las condiciones informadas en the European Pharmacopeia 6th Ed 2008, par 2.9.18, pages 293-295.

15 Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, el aparato de ACI se desmontó y las cantidades de fármaco depositadas en las etapas se recuperaron lavando con una mezcla de solventes y luego se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosis administrada, que es la cantidad de fármaco administrado desde el dispositivo recuperado en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partículas igual o inferior a 5,0 micras, y la FPM extrafina que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partículas igual o inferior a 2,0 micras; iii) la fracción de partículas finas (FPF) que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; iv) el MMAD.

20 Los resultados (valor de la media \pm D.T.) se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

	Lote MF	Lote CY
FF		
Uniformidad de distribución	100,0 (\pm 3,4)	97,9 (\pm 1,6)
Dosis administrada [μg]	5,3 (\pm 0,1)	5,2 (\pm 0,4)
Masa de partículas finas <5 μm [μg]	4,3	4,0
Fracción de partículas finas <5 μm [%]	75,0	75,9
Masa de partículas extrafinas <2 μm [μg]	3,2	3,0
Fracción de partículas extrafinas <2 μm [%]	60,4	57,7
MMAD [μm]	1,2	1,2
GB		
Uniformidad de distribución	100,0 (\pm 3,6)	101,6 (\pm 2,3)
Dosis administrada [μg]	10,8 (\pm 0,5)	10,5 (\pm 0,6)
Masa de partículas finas <5 μm [μg]	6,4	6,6
Fracción de partículas finas <5 μm [%]	53,8	57,2
Masa de partículas extrafinas <2 μm [μg]	4,0	4,0
Fracción de partículas extrafinas <2 μm [%]	37,0	38,1
MMAD [μm]	1,8	1,8
BDP		
Uniformidad de distribución	99,9 (\pm 3,2)	99,8 (\pm 1,5)
Dosis administrada [μg]	84,1 (\pm 3,1)	83,8 (\pm 5,6)
Masa de partículas finas [μg]	66,9	64,5
Fracción de partículas finas [%]	69,9	71,2
Masa de partículas extrafinas <2 μm [μg]	50,0	48,8
Fracción de partículas extrafinas <2 μm [%]	59,5	58,2
MMAD [μm]	1,1	1,1

A partir de los datos de la tabla 3, se puede apreciar que las formulaciones preparadas muestran una excelente homogeneidad, una dosis administrada aceptable y una fracción respirable alta (FPF) para los tres ingredientes activos.

25 También dan lugar a una alta fracción de partículas con un diámetro igual o inferior a 2 micras (al menos más del 35% para todos los ingredientes activos), lo que indica que podrían ser apropiadas para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades que afectan el tracto distal del árbol respiratorio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI) para administrar por inhalación una combinación de partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidratado como ingredientes activos en una dosis combinada terapéuticamente eficaz compuesta de 100 a 500 µg, comprendiendo dicha formulación:
- 10 a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90% de todas las dichas partículas tiene un diámetro de volumen inferior a 12 micras, el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas es de 3 a 7 micras, y no más del 10% de las partículas mencionadas tienen un diámetro inferior a 1,5 micras;
- b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa igual o superior a 175 micras, en la que, la proporción entre las partículas finas mencionadas a) y las partículas gruesas mencionadas b) es desde 1:99 y 30:70 por ciento en peso;
- 15 en la que al menos el 90% de todas las dichas partículas micronizadas de los ingredientes activos tienen un diámetro de volumen inferior a 6,0 micras, su diámetro medio de volumen es de 1,2 y 2,5 micras y el ancho de su distribución de tamaño de partícula, expresado como un intervalo, está comprendido entre 1,2 y 3,0; obteniéndose dicha formulación mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
- 20 i) preparación de la fracción de partículas finas a) comenzando en un aparato de alta energía durante un período de menos de 20 minutos,
- ii) mezcla de dicha fracción de partículas finas a), la fracción de partículas gruesas b) y todos los ingredientes activos micronizados.
2. La formulación de polvo seco según la reivindicación 1, en la que las partículas finas a) se mezclan durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos.
- 25 3. La formulación de polvo seco según la reivindicación 1 o 2, en la que al menos el 90% de las partículas micronizadas de los ingredientes activos tiene un diámetro de volumen igual o inferior a 5,0 micras.
4. La formulación de polvo seco según la reivindicación 3, en la que el diámetro medio del volumen de las partículas mencionadas está comprendido entre 1,3 y 2,2 micras.
- 30 5. La formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente a) de tal manera que el grado de recubrimiento de la superficie es al menos del 50%.
6. La formulación de polvo seco según la reivindicación 5, en la que el aparato de alta energía es un aparato de mecanofusión.
7. La formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción entre las partículas finas a) y las partículas gruesas b) está comprendida entre 5:95 y 15: 85 por ciento en peso.
- 35 8. La formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el diámetro de las partículas gruesas b) está comprendido entre 210 y 355 micras.
9. Un dispositivo inhalador de polvo seco, que contiene una formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 40 10. Una formulación de polvo seco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias.
11. La formulación de polvo seco según la reivindicación 10, en la que la enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).