

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 350**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014** **PCT/FI2014/000038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082756**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014** **E 14819038 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020** **EP 3076957**

54 Título: **Método para preparar composiciones de inhalación de polvo seco**

30 Prioridad:

06.12.2013 US 201361913024 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2020

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

MATTILA, TERHI;
HAPPONEN, ANITA y
HAIKARAINEN, JUSSI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 776 350 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

Método para preparar composiciones de inhalación de polvo seco

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un método para preparar composiciones de inhalación de polvo seco que comprenden dos o más principios activos y excipiente particulado inerte, y a un método para ajustar el rendimiento de tales composiciones.

10

Antecedentes de la invención

Los medicamentos inhalados para el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma y EPOC a menudo se formulan como polvos secos y se administran mediante un inhalador de polvo seco (DPI). Los medicamentos se micronizan para que tengan un diámetro aerodinámico respirable que típicamente está en la región de 0,5 a 10 μm . Dichas partículas micronizadas tienden a ser cohesivas y tienen propiedades de flujo pobres. Para aumentar la fluidez y la precisión de dosificación, las partículas finas de fármaco de tamaño respirable se mezclan típicamente con partículas de excipiente más gruesas para formar una mezcla ordenada, en donde se unen partículas finas de fármaco a las partículas de excipiente más gruesas. Esta técnica requiere la ruptura de los aglomerados de fármacos/excipientes antes de que entren en la boca y la garganta del paciente, donde las partículas grandes individuales y las partículas grandes y pequeñas aglomeradas tienden a depositarse. La aerosolización y la desaglomeración del polvo eficaces requieren que las fuerzas ejercidas en las partículas (por ejemplo, fuerzas entre partículas y superficies del dispositivo, entre partículas del fármaco y partículas del excipiente o entre las propias partículas del fármaco) deben superarse para obtener una dosis alta de partículas finas (FPD) de partículas de medicamento en el tamaño respirable. Se han informado mejoras en la FPD y la uniformidad de la dosis ajustando adecuadamente el intervalo de tamaños de las partículas de excipiente.

La interacción entre el fármaco y el excipiente además se complica cuando el polvo de inhalación incluye partículas de dos o más principios activos diferentes. En el desarrollo de tales productos combinados, a menudo es deseable ajustar el nivel de FPD de cada principio activo independientemente. Sin embargo, a menudo esto resulta difícil, ya que los intentos de afectar el nivel de FPD de un principio activo también afectan al FPD de los otros principios activos de la combinación.

Recientemente se han informado esfuerzos para controlar el rendimiento de los productos de inhalación de polvo seco que tienen dos o más principios activos. El documento EP 2221048 describe un método para premezclar primero cada principio activo diferente con un excipiente diferente (que difiere en su tamaño de partícula) y, posteriormente, mezclar las premezclas obtenidas juntas en un procedimiento de mezcla principal para obtener la composición final. El método permite supuestamente la adhesión de cada uno de los principios activos a un excipiente, pero no a otro. La FPD de una sustancia activa podría ajustarse independientemente de la otra sustancia activa ajustando adecuadamente el tamaño de partícula de cada excipiente.

El método de EP 2221048 sufre el inconveniente de que se requieren diversos grados de lactosa con diferente distribución de tamaño de partícula para etapa de modificación. Las calidades de lactosa comerciales pueden diferir también en otras características en el tamaño de partícula y pueden producirse efectos inesperados en la FPD. Así, existe la necesidad de métodos simplificados para ajustar el nivel de FPD de cada sustancia activa independientemente en productos combinados de polvo seco inhalado.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que el nivel de FPD de cada principio activo de la combinación se puede ajustar de forma independiente sin la necesidad de cambiar las calidades de excipiente utilizadas en la composición. Esto se logra al proporcionar dos calidades de excipiente que difieren en su tamaño medio de partícula, mezclando el primer principio activo y una parte del segundo principio activo con un primer excipiente para proporcionar una primera premezcla, mezclando la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente para proporcionar una segunda premezcla, y finalmente mezclar la primera y la segunda premezclas juntas. El nivel de FPD del segundo principio activo se puede ajustar simplemente cambiando la relación de cómo se divide entre el primer y el segundo excipiente. La premezcla con un excipiente más grueso se asocia con un nivel de FPD más bajo. Así, el valor de FPD del segundo principio activo puede ajustarse al nivel deseado cambiando la parte del segundo principio activo que se premezcla con un excipiente más grueso. Al mismo tiempo, el nivel de FPD del primer principio activo se ve mínimamente afectado.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1a muestra los cambios observados en la dosis de partículas finas (FPD) del xinafoato de salmeterol ajustando los parámetros de premezcla (porcentaje de lactosa fina y proporción de xinafoato de salmeterol premezclado con excipiente más grueso).

Figura 1b muestra los cambios observados en la FPD del propionato de fluticasona *in vitro* usando varios parámetros de premezcla (porcentaje de lactosa fina y proporción de xinafoato de salmeterol premezclado con un excipiente más grueso).

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una composición de inhalación de polvo seco que comprende un primer y un segundo principios activos en forma micronizada que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el primer principio activo y una parte del segundo principio activo con un primer excipiente particulado para proporcionar una primera premezcla;
- (b) mezclar la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente particulado para proporcionar una segunda premezcla; y
- (c) mezclar la primera y la segunda premezclas juntas;

en donde el primer excipiente particulado y el segundo excipiente particulado difieren en su tamaño medio de partícula, tal que VMD (diámetro medio de volumen) del excipiente particulado más fino es inferior al 90 % del VMD del excipiente particulado más grueso.

El término "aproximadamente" se refiere a una variación de 5 % del valor numérico indicado.

La expresión "excipiente particulado más fino", como se usa en este documento, significa el excipiente seleccionado entre el primer y el segundo excipientes particulados que tiene el valor VMD más bajo.

La expresión "excipiente particulado más grueso", como se usa en este documento, significa el excipiente seleccionado entre el primer y el segundo excipientes particulados que tiene el valor VMD más alto.

La expresión "forma micronizada" significa un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 µm, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 10 µm, particularmente en el intervalo entre 1 y 6 µm.

El tamaño de partícula, por ejemplo, diámetro medio en volumen (VMD), del material particulado puede determinarse mediante un difractómetro láser (por ejemplo, Malvern Instruments Ltd, Reino Unido) utilizando el método de dispersión en seco y la aproximación de Fraunhofer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una composición de inhalación de polvo seco que comprende un primer y un segundo principios activos en forma micronizada que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el primer principio activo y una parte del segundo principio activo con un primer excipiente particulado que tiene VMD dentro del intervalo de 30 a 70 µm para proporcionar una primera premezcla;
- (b) mezclar la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente particulado que tiene VMD dentro del intervalo de 80 a 150 µm para proporcionar una segunda premezcla; y
- (c) mezclar la primera y la segunda premezclas, opcionalmente con primer o segundo excipientes particulados adicionales, juntos y
- (d) opcionalmente mezclar la mezcla obtenida con un primer o segundo excipientes particulados adicionales.

El primer y segundo principios activos, que en este documento se entiende que son diferentes, generalmente pueden ser dos principios activos que son adecuados para la administración por inhalación en polvo seco como una combinación. En particular, los principios activos pueden seleccionarse entre aquellos que son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma y EPOC. El presente método también puede usarse en la preparación de composiciones de inhalación de polvo seco que incorporan más de dos principios activos diferentes, por ejemplo, en la preparación de una combinación de tres principios activos.

De acuerdo con una realización de la invención, el primer y segundo principios activos se seleccionan entre esteroides antiinflamatorios y broncodilatadores. Los ejemplos de esteroides antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, budesónida, fluticasona, beclometasona, ciclesonida, fluticasona, mometasona y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de broncodilatadores incluyen, pero no se limitan a, formoterol, salmeterol, aclidinio, arformoterol, carmoterol, fenoterol, glicopirronio, indacaterol, ipratropio, olodaterol, salbutamol, tiotropio, umeclidinio, vilanterol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según una realización particular de la invención, el primer principio activo es un esteroide antiinflamatorio y el segundo principio activo es un broncodilatador. Según otra realización particular de la invención, el primer principio activo es un broncodilatador y el segundo principio activo es un esteroide antiinflamatorio. Según otra realización particular de la invención, el primer principio activo es budesónida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo principio activo es formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Según aún otra realización particular de la invención, el primer principio activo es fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo

principio activo es salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los principios activos deben estar en forma micronizada, es decir, que tenga un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 µm, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 µm, particularmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 µm, como para poder depositar áreas diana en los pulmones. Se pueden usar métodos convencionales, como molienda, para proporcionar los principios activos en forma micronizada.

La cantidad del principio activo en la composición de inhalación de polvo seco puede variar dependiendo, por ejemplo, del principio activo y del tipo de inhalador de polvo seco utilizado. Generalmente, la cantidad del principio activo en la composición de inhalación de polvo seco está dentro del intervalo de 0,02 a 30 %, típicamente de 0,05 a 10 %, más típicamente de 0,1 a 5 %, en peso de la composición.

De acuerdo con una realización de la invención, el excipiente utilizado en la composición de inhalación de polvo seco es un mono- o disacárido, particularmente lactosa o manitol, por ejemplo, alfa lactosa monohidratada. En general, el tamaño de partícula del excipiente es preferentemente tal que puede ser arrastrado en la corriente de aire, pero no puede penetrar profundamente en el pulmón. Sin embargo, una pequeña proporción de partículas con un tamaño respirable (< 10 µm) puede estar presente en el excipiente ya que tales partículas finas del excipiente pueden ayudar a alcanzar valores de FPD más altos. El VMD del excipiente, como lactosa, a usar en la composición está adecuadamente en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 µm. El excipiente de VMD deseado puede obtenerse de fuentes comerciales o puede prepararse usando métodos conocidos en la técnica, como mezclando polvos de excipientes de tamaño de partícula conocido o tamizando.

En el presente método, se usan dos excipientes particulados que difieren en su tamaño medio de partícula de modo que el VMD del excipiente particulado más fino es inferior al 90 % del VMD del excipiente particulado más grueso. De acuerdo con una realización de la invención, el VMD del excipiente particulado más fino es inferior al 85 % del VMD de los excipientes particulados más gruesos. De acuerdo con otra realización de la invención, el VMD del excipiente particulado más fino está dentro del intervalo de 30 a 70 µm, por ejemplo, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65 µm, y el VMD del excipiente particulado más grueso está dentro del intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 150 µm, por ejemplo, de aproximadamente 90 a aproximadamente 120 µm.

La relación de peso del excipiente particulado más fino al excipiente particulado más grueso en la composición de inhalación de polvo seco puede variar dentro de un amplio intervalo, pero normalmente está dentro del intervalo de 0,2 a 5, más típicamente de 0,25 a 3, por ejemplo, de 0,5 a 1,5.

Preferentemente, el primer y el segundo excipientes particulados es lactosa.

En la primera etapa del proceso de mezcla, la totalidad del primer principio activo y una parte del segundo principio activo se mezclan con un primer excipiente particulado (por ejemplo, el excipiente particulado más fino) para proporcionar una primera premezcla. En esta etapa se puede usar la totalidad o solo una parte del primer excipiente total. Si en esta etapa solo se usa una proporción del primer excipiente, la proporción es típicamente del 5 al 80 %, por ejemplo 10-75 %, de la cantidad total utilizada en la composición. El resto del primer excipiente particulado puede usarse luego en etapas de mezcla posteriores. Los componentes de la primera premezcla se mezclan en un dispositivo de mezcla adecuado, por ejemplo, una mezcladora de polvo de bajo cizallamiento o un mezclador de polvo de alto cizallamiento. La velocidad de mezcla y el tiempo de mezcla pueden variar dentro de un amplio intervalo dependiendo del dispositivo de mezcla utilizado, pero en general se seleccionan para producir una composición de polvo homogénea. La velocidad de mezcla puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 10 - 50 rpm, por ejemplo 20 - 40 rpm. El tiempo de mezcla puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 60 min, por ejemplo 3 a 15 min.

La segunda premezcla se prepara mezclando la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente particulado (por ejemplo, el excipiente particulado más grueso) para proporcionar una segunda premezcla. En esta etapa se puede usar la totalidad o solo una parte del segundo excipiente total. Si en esta etapa solo se usa una proporción del segundo excipiente, la proporción es típicamente 1-50 %, por ejemplo 1-30 %, de la cantidad total utilizada en la composición. El resto del segundo excipiente particulado se puede usar en la etapa final de mezcla. Se pueden utilizar las mismas condiciones de mezcla que anteriormente.

A continuación, la primera y la segunda premezclas se tamizan adecuadamente y luego se mezclan. Si en la preparación de la primera premezcla solo se usó una parte del primer excipiente, el resto del primer excipiente (por ejemplo, el resto del excipiente particulado más fino) se mezcla en esta etapa con la primera y la segunda premezclas para obtener una mezcla que contiene el primer y el segundo principios activos. La mezcla se tamiza entonces preferentemente. Se pueden utilizar las mismas condiciones de mezcla que anteriormente.

Si en la preparación de la segunda premezcla solo se usó una parte del segundo excipiente, el resto del segundo excipiente (por ejemplo, el resto del excipiente particulado más grueso) ahora se puede mezclar con la mezcla obtenida previamente que contiene el primer y el segundo principio activo para obtener la composición final de inhalación de polvo seco. Se pueden utilizar las mismas condiciones de mezcla que anteriormente. La composición final se puede

llenar en un inhalador de polvo seco adecuado.

Si se desea, se pueden añadir excipientes o principios activos adicionales a la composición durante las etapas de mezcla mencionadas anteriormente o durante las etapas de mezcla adicionales.

En el desarrollo de composiciones de inhalación de polvo seco que incorporan una combinación de principios activos, a menudo se produce el deseo de ajustar la dosis de partículas finas (FPD) de un principio activo independientemente del otro principio activo. De acuerdo con el presente método, la FPD del segundo principio activo de la composición puede ajustarse independientemente cambiando simplemente la proporción del segundo principio activo que se mezcla con un primer excipiente particulado. Se encuentra que la premezcla del principio activo con un excipiente más grueso se asocia con un nivel más bajo de FPD. Así, en caso de que el primer excipiente particulado sea el más fino, la FPD del segundo principio activo puede aumentarse aumentando la proporción del segundo principio activo que se mezcla con un primer excipiente particulado. Por el contrario, la FPD del segundo principio activo puede disminuirse disminuyendo la proporción del segundo principio activo que se mezcla con el primer excipiente particulado.

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

Se preparó una formulación de polvo seco para inhalación según la Tabla 1.

Tabla 1. Formulación de polvo seco para inhalación

Dihidrato de fumarato de formoterol	1,71 g
Budesónida	60,9 g
Lactosa A (VMD = 55 µm)	862 g
Lactosa B (VMD = 105 µm)	575 g

Se preparó una primera premezcla mezclando 0,855 g de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado, 60,9 g de budesónida micronizada y 287 g de lactosa A en una mezcladora de polvo de tipo mezcla oscilante seguido de tamizado de la mezcla y combinarla con el resto (575 g) de lactosa A en una mezcladora de polvo de mezcla oscilante. Se preparó una segunda premezcla mezclando 0,855 g de dihidrato de fumarato de formoterol micronizado y 192 g de lactosa B en una mezcladora de polvo de mezcla oscilante seguido de tamizado de la mezcla y mezclándola con 192 g de lactosa B en una mezcladora de polvo de mezcla oscilante. Las dos premezclas se combinaron por tamizado y luego se mezclaron con el resto (191 g) de lactosa B en una mezcladora de polvo de tipo de mezcla oscilante para obtener la formulación final. El tiempo de mezcla de cada etapa fue 5 minutos a 35 rpm.

Ejemplo 2. (Ejemplo de referencia)

Se preparó una formulación de polvo seco para inhalación según el Ejemplo 1, con la excepción de que todo el dihidrato de fumarato de formoterol se incorporó en la segunda premezcla (con lactosa B).

Ejemplo 3. (Ejemplo de referencia)

Se preparó una formulación en polvo seco para inhalación según el Ejemplo 1 con la excepción de que todo el dihidrato de fumarato de formoterol se incorporó en la primera premezcla (con lactosa A).

Ejemplo 4.

Las formulaciones de los ejemplos 1, 2 y 3 se rellenaron en un dispositivo inhalador de polvo Easyhaler® y se determinaron los valores de FPD para los principios activos (dihidrato de fumarato de formoterol y budesónida) *in vitro* utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de dosis de partículas finas (FPD) de formulaciones de los Ejemplos 1-3.

Ejemplo n.º	FPD de formoterol (µg/dosis)	FPD de budesónida (µg/dosis)
2	2,8	137
1	3,1	139
3	3,6	133

Se puede ver que la FPD del dihidrato de fumarato de formoterol se puede ajustar mezclando parte de dihidrato de fumarato de formoterol con lactosa B (lactosa más gruesa) mientras que la FPD de budesónida se ve mínimamente afectada. El cambio de FPD depende de la proporción de formoterol que se mezcla con lactosa B (lactosa más gruesa).

Ejemplo 5.

Se preparó una formulación de polvo seco para inhalación según la Tabla 3.

Tabla 3. Formulación de polvo seco para inhalación

Xinafoato de salmeterol	1,9 g
Propionato de fluticasona	13,0 g
Lactosa A (VMD = 55 µm)	145,5 g
Lactosa B (VMD = 105 µm)	339,6 g

Se preparó una primera premezcla mezclando 0,95 g de xinafoato de salmeterol micronizado, 13,0 g de propionato de fluticasona micronizado y 107,3 g de lactosa A en una mezcladora de polvo de tipo mezcla oscilante. Se preparó una segunda premezcla mezclando 0,95 g de xinafoato de salmeterol micronizado y 7,3 g de lactosa B en una mezcladora de polvo del tipo de mezcla oscilante. Las dos premezclas se combinaron por tamizado y luego se mezclaron con 38,2 g de lactosa A en una mezcladora de polvo de tipo de mezcla oscilante. La mezcla resultante se tamizó y finalmente se mezcló con 332,3 g de lactosa B en una mezcladora de polvo de tipo de mezcla oscilante para obtener la formulación final. El tiempo de mezcla de cada etapa fue 5 minutos a 35 rpm.

Ejemplo 6. Efecto de la relación salmeterol/lactosa de la segunda premezcla en la dosis de partículas finas (FPD)

Se estudió cómo los cambios en la proporción de salmeterol/lactosa B en la segunda premezcla afectan la dosis de partículas finas (FPD) de la formulación final de salmeterol/fluticasona. Se preparó una serie de formulaciones de salmeterol/fluticasona como en el ejemplo anterior, con la excepción de que la proporción de salmeterol utilizada en la segunda premezcla se varió, así como la proporción de lactosa A (de la lactosa total) utilizada en la formulación. Las formulaciones se rellenaron en un dispositivo inhalador de polvo Easyhaler® y se determinaron los valores de FPD para los principios activos *in vitro* utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los resultados se ajustaron en un modelo matemático que demuestra el efecto de las variables en la FPD de los principios activos. Los cambios observados en la FPD de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona se presentan en las Figuras 1a y 1b, respectivamente. En las Figuras la proporción (% del total) de xinafoato de salmeterol (SX) mezclado con lactosa A (lactosa más fina) en la primera premezcla se muestra en el eje x. La proporción de lactosa A (% de lactosa total) utilizada en la composición se muestra en el eje y. El valor de FPD resultante del xinafoato de salmeterol se muestra en la Figura 1a como zonas que varían de aproximadamente 4 µg/dosis a aproximadamente 10 µg/dosis. El valor FPD resultante del propionato de fluticasona se muestra de manera similar en la Figura 1b.

Las Figuras demuestran que el valor de FPD (que se muestra en un recuadro) para cada principio activo de la composición puede aumentarse aumentando la proporción de lactosa A (lactosa más fina) en la composición. Por ejemplo, La FPD de salmeterol se puede aumentar de aproximadamente 4 µg/dosis a aproximadamente 10 µg/dosis aumentando la proporción de lactosa A (lactosa más fina) del 0 % al 30 % (Figura 1a). Al mismo tiempo, la FPD de la fluticasona aumenta de aproximadamente 60 µg/dosis a aproximadamente 100 µg/dosis (Figura 1b).

Por otro lado, cuando parte del salmeterol de la composición se mezcla con lactosa B (lactosa más gruesa), el valor de FPD del salmeterol disminuye. La disminución depende de la proporción de salmeterol que se mezcla con lactosa B (lactosa más gruesa). Por ejemplo, cuando la proporción de lactosa A a lactosa B se fija en 10:90 (es decir, la proporción de lactosa A es del 10 %) en la composición, la FPD de salmeterol puede reducirse linealmente de aproximadamente 7,2 µg/dosis a aproximadamente 5,5 µg/dosis aumentando la parte de salmeterol que se mezcla con lactosa B (lactosa más gruesa) del 0 % al 100 %. Esto corresponde a una disminución del 24 % en la FPD de salmeterol. De forma importante, al mismo tiempo, el valor de FPD de fluticasona disminuye solo un 5 % (de aproximadamente 74 µg/dosis a aproximadamente 70 µg/dosis). Así, mezclar parte del segundo principio activo de la combinación con una lactosa de segunda calidad que difiere en el tamaño de partícula de la lactosa de primera calidad proporciona un método para ajustar la FPD del segundo principio activo mientras afecta solo mínimamente la FPD del primer principio activo de la composición.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición de inhalación de polvo seco que comprende un primer y un segundo principios activos en forma micronizada que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el primer principio activo y una parte del segundo principio activo con un primer excipiente particulado para proporcionar una primera premezcla;
- (b) mezclar la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente particulado para proporcionar una segunda premezcla; y
- (c) mezclar la primera y la segunda premezclas juntas;

en donde el primer excipiente particulado y el segundo excipiente particulado difieren en su tamaño medio de partícula, tal que VMD (diámetro medio de volumen) del excipiente particulado más fino es inferior al 90 % del VMD del excipiente particulado más grueso.

2. Un método según la reivindicación 1, en donde el VMD del excipiente particulado más fino es inferior al 85 % del VMD del excipiente particulado más grueso.

3. Un método según la reivindicación 1 o 2, en donde el VMD del excipiente particulado más fino está dentro del intervalo de 30 a 70 μm y el VMD del excipiente particulado más grueso está dentro del intervalo de 80 a 150 μm .

4. Un método para preparar una composición de inhalación de polvo seco que comprende un primer y un segundo principios activos en forma micronizada que comprende las etapas de:

- (a) mezclar el primer principio activo y una parte del segundo principio activo con un primer excipiente particulado que tiene VMD dentro del intervalo de 30 a 70 μm para proporcionar una primera premezcla;
- (b) mezclar la parte restante del segundo principio activo con un segundo excipiente particulado que tiene VMD dentro del intervalo de 80 a 150 μm para proporcionar una segunda premezcla; y
- (c) mezclar la primera y la segunda premezclas, opcionalmente con primer o segundo excipientes particulados adicionales, juntos y
- (d) opcionalmente mezclar la mezcla obtenida con un primer o segundo excipientes particulados adicionales.

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el primer y segundo excipientes particulados son lactosa.

6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el primer y el segundo principios activos se seleccionan entre esteroides antiinflamatorios y broncodilatadores.

7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el primer principio activo es un esteroide antiinflamatorio y el segundo principio activo es un broncodilatador.

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el primer principio activo es un broncodilatador y el segundo principio activo es un esteroide antiinflamatorio.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el esteroide antiinflamatorio es budesónida, fluticasona, beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el broncodilatador es formoterol, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un método según la reivindicación 7, en donde el primer principio activo es budesónida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo principio activo es formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un método según la reivindicación 7, en donde el primer principio activo es fluticasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo principio activo es salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un método según la reivindicación 7, en donde el primer principio activo es beclometasona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo principio activo es formoterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

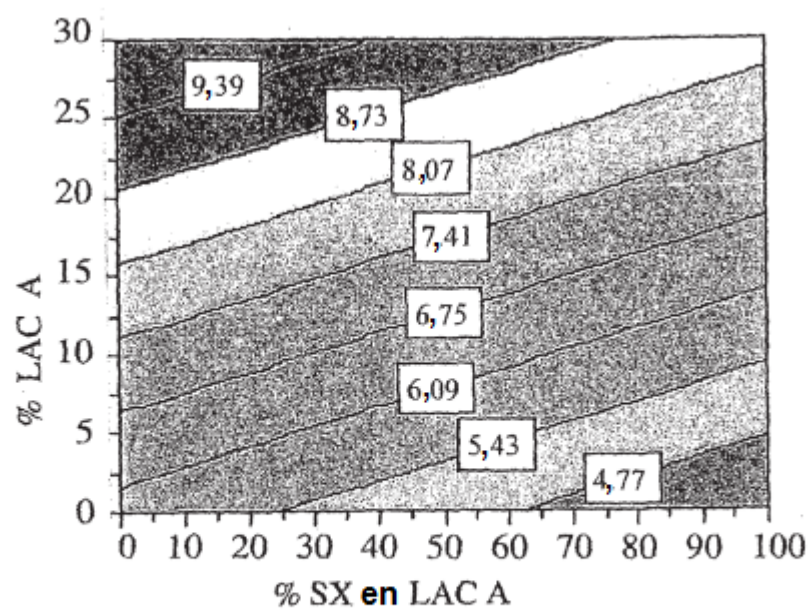


FIG. 1a

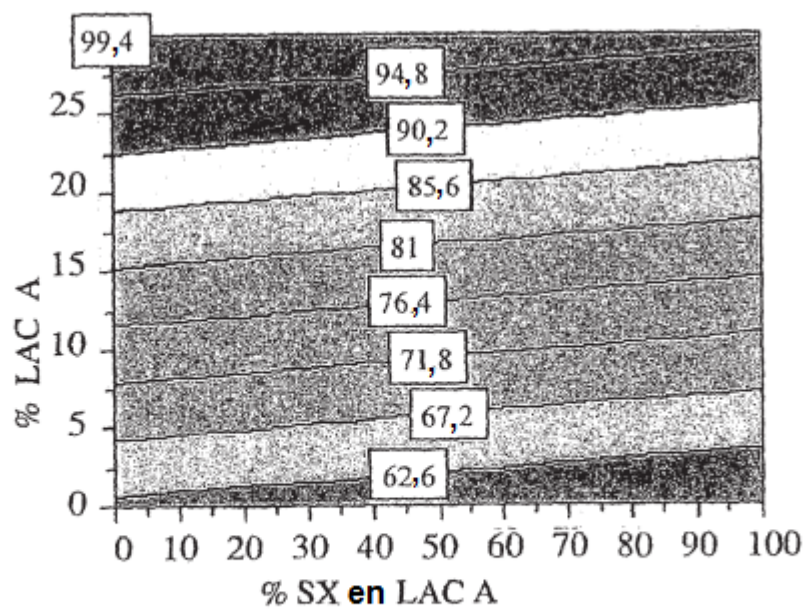


FIG. 1b