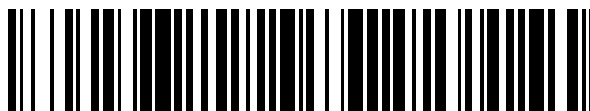


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 365**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/194 (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: **14.11.2016 PCT/EP2016/077566**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085007**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2016 E 16801984 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3377109**

54 Título: **Un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticoesteroide y un beta-adrenérgico**

30 Prioridad:

16.11.2015 EP 15194661

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2020

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo 26/A
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**CAFIERO, CLAUDIO y
ORTENZI, LEONARDO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 789 365 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

Un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo seco que comprende un anticolinérgico, un corticoesteroide y un beta-adrenérgico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una formulación de polvo para administración mediante inhalación por medio de un inhalador de polvo seco.

En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo seco que comprende una combinación de un anticolinérgico, un agonista de adrenerreceptor beta₂ y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades respiratorias son una causa frecuente e importante de dolencia y fallecimiento en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades pulmonares inflamatorias y/u obstructivas, una categoría caracterizada por vías respiratorias inflamadas y fácilmente colapsables, obstrucción al flujo de aire, problemas para exhalar y visitas continuas a clínicas médicas y hospitalizaciones. Los tipos de enfermedad pulmonar inflamatoria y/u obstructiva incluyen asma, bronquiectasia, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad de múltiples componentes caracterizada por la limitación del flujo de aire y la inflamación de las vías respiratorias. Las exacerbaciones de la EPOC 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 sanitario. Por tanto, el objetivo del tratamiento de la EPOC incluye no solo aliviar los síntomas y prevenir la evolución de la enfermedad, sino también prevenir y someter a tratamiento las exacerbaciones.

Aunque los tratamientos disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, estos no ralentizan, de manera firme, la evolución a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Dado que la carga de la EPOC continúa aumentando, se están investigando estrategias de tratamiento nuevas y mejoradas para optimizar el tratamiento con fármacos y, en particular, los tratamientos de combinación, en busca de sus modos de acción complementarios que permitan abordar los múltiples componentes de la enfermedad. Las pruebas de ensayos clínicos recientes indican que el tratamiento triple, que combina un anticolinérgico con un corticoesteroide inhalado y un agonista de adrenerreceptor β₂ de acción prolongada, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a aquellos asociados a cada tratamiento por separado en pacientes con EPOC más grave.

En la actualidad, existen varias clases de tratamiento recomendadas para la EPOC, de las que los broncodilatadores, tales como los agonistas β₂ y anticolinérgicos, son la base del tratamiento de los síntomas en las enfermedades leves y moderadas, que se recetan según las necesidades, en el caso de la EPOC leve, y como tratamiento de mantenimiento, en el caso de la EPOC moderada.

Dichos broncodilatadores se administran de manera eficaz mediante inhalación, lo que aumenta, por tanto, el índice terapéutico y lo que reduce los efectos secundarios del material activo.

En el tratamiento de una EPOC más grave, las directrices recomiendan la adición de corticoesteroides inhalados (CEI) al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada. Se han investigado combinaciones de tratamientos en busca de sus modos de acción complementarios que permitan abordar los múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que el tratamiento triple, que combina un anticolinérgico con un agonista β₂ de acción prolongada (ABAP) y un CEI, puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a aquellos asociados a cada tratamiento por separado en pacientes con formas de enfermedades respiratorias moderadas a graves, en particular, con EPOC moderada a grave.

Una combinación triple interesante, actualmente en investigación, incluye:

- i) formoterol, particularmente, su sal de fumarato (en lo sucesivo en el presente documento indicada como FF), un agonista de receptor adrenérgico beta-2 de acción prolongada, actualmente usado clínicamente en el tratamiento del asma, la EPOC y los trastornos relacionados;
- ii) bromuro de glicopirronio, un anticolinérgico recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC;
- iii) dipropionato de beclometasona (DPB), un potente corticoesteroide antiinflamatorio, disponible en una amplia cantidad de marcas, para la profilaxis y/o el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios.

Las formulaciones de polvo para inhalación mediante inhaladores de polvo seco (IPS) que contienen la totalidad de dichos tres principios activos en una combinación fija se desvelan en el documento WO 2015/004243. Dicha formulación aprovecha la plataforma tecnológica desvelada en el documento WO 01/78693, que supone el uso de

vehículos constituidos por una fracción de partículas de excipiente gruesas y una fracción compuesta de partículas de excipiente finas y estearato de magnesio.

5 Sin embargo, la enseñanza del documento WO 2015/004243 se centra principalmente en proporcionar una formulación de polvo en la que la totalidad de los principios activos tiene un tamaño de partícula muy pequeño con el fin de llegar a la parte distal del árbol respiratorio.

10 Por otro lado, en el tratamiento de algunas formas de enfermedades respiratorias, la EPOC, para maximizar la broncodilatación, resultaría ventajoso proporcionar una formulación en polvo en la que el fármaco anticolinérgico también pudiera llegar significativamente a la parte superior del aparato respiratorio para favorecer su actividad broncodilatadora, al tiempo que permitiera que el corticoesteroide inhalado y el ABAP llegaran principalmente a la parte distal bronquioloalveolar.

El problema se resuelve mediante la formulación de la presente invención y el procedimiento para su preparación de la misma.

Sumario de la invención

15 La presente invención se dirige a un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de una formulación de polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicha formulación de polvo:

(A) un vehículo, que comprende:

- 20 (a) una fracción de partículas gruesas de un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de al menos 175 μm ; y
 (b) una fracción de partículas finas, que consiste en una mezcla del 90 al 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de una sal de un ácido graso, en la que al menos el 90 % de la totalidad de dichas partículas finas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros,

25 en el que la relación en peso de dichas partículas finas respecto a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y
 (B) partículas micronizadas de un fármaco antimuscarínico, un agonista β_2 de acción prolongada y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado, como principios activos, en el que dicho procedimiento comprende:

- 30 (i) mezclar dicho vehículo, dicho agonista β_2 de acción prolongada y, opcionalmente, dicho corticoesteroide inhalado en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no menos de 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
 (ii) añadir dicho fármaco antimuscarínico a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos.

En una realización preferida, el fármaco antimuscarínico es bromuro de glicopirronio, el CEI es dipropionato de beclometasona, el ABAP es dihidrato de fumarato de formoterol y la sal de ácido graso es estearato de magnesio.

35 Por lo tanto, en un segundo aspecto, la presente invención se dirige a una formulación de polvo para su uso en cualquier inhalador de polvo seco, que comprende:

(A) un vehículo, que comprende:

- 40 (a) una fracción de partículas gruesas de un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de al menos 175 μm ; y
 (b) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla del 90 al 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90 % de la totalidad de dichas partículas finas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros,

45 en el que la relación en peso de dichas partículas finas respecto a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y
 (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dipropionato de beclometasona, como principios activos, en el que dicha formulación se puede obtener mediante un procedimiento que comprende:

- 50 (i) mezclar dicho vehículo, dicho dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dicho dipropionato de beclometasona en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no menos de 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
 (ii) añadir dicho bromuro de glicopirronio a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos; y

en el que la fracción de partículas finas intermedias de bromuro de glicopirronio es superior al 25 %, preferentemente entre el 28 y el 40 %.

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

- 5 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a las formulaciones reivindicadas para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular, del asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 En un quinto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias, en particular, del asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar mediante inhalación, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de las formulaciones de la invención. El ámbito de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante tratamiento (o para el diagnóstico).

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

Definiciones

20 Las expresiones "antagonistas de receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" se pueden usar como sinónimas.

La expresión "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 una mezcla racémica de aproximadamente 1:1, también conocida como sal de glicopirronio.

25 La expresión "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.

La expresión "dipropionato de beclometasona" se refiere al compuesto propionato de (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-ilo.

30 La expresión "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, bencenosulfonato, xinafoato, pamoato y benzoato. Los ejemplos de sales inorgánicas pueden incluir fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.

35 La expresión "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte a usar como vehículo. En el contexto de la presente invención, las sales de ácidos grasos, que también son excipientes fisiológicamente aceptables, se consideran aditivos.

40 La expresión "mezclador agitador" se refiere a un mezclador versátil que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de ciclos de rotación e inversión. En dichos mezcladores, el recipiente de mezclado está montado en cardán. Dos ejes de rotación se posicionan perpendicularmente entre sí y se accionan independientemente. La dirección de giro y la velocidad de rotación de ambos ejes están sujetas a cambios continuos e independientes. El ajuste de este tipo de parámetros del procedimiento de mezclado puede garantizar un alto valor de eficacia de mezclado. Un mezclador agitador típico está disponible en el mercado como dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o mezclador 3D.S (Erhard Muhr GmbH, Alemania).

45 La expresión "mezclador volteador" se refiere a un mezclador que funciona con diferentes tiempos de mezclado y velocidades de mezclado, pero con un movimiento típico caracterizado por la interacción de la rotación, la traslación y la inversión.

Un mezclador volteador típico está disponible en el mercado como Turbula™ (Willy A. Bachofen AG, Suiza).

La expresión mezclador instantáneo o de alta cizalla se refiere a mezcladores en los que se usa un rotor o impulsor, junto con un componente estacionario conocido como estátor, en un tanque que contiene el polvo a mezclar para crear una cizalla.

50 Los mezcladores de alta cizalla típicos son P 100 y P 300 (Diosna GmbH, Alemania), Roto Mix (IMA, Italia) y Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japón).

El término "micronizado/a" se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de unos pocos micrómetros.

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

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

5 El tamaño de partícula también se puede cuantificar mediante la medición del diámetro en masa por medio de un instrumento conocido adecuado, tal como, por ejemplo, el analizador de tamiz.

El diámetro en volumen (DV) está relacionado con el diámetro en masa (DM) mediante la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente de tamaño de las partículas).

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

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

15 Otro enfoque habitual para definir la distribución de tamaño de partícula es citar tres valores: i) la mediana del diámetro $d(0,5)$ que es el diámetro en el que el 50 % de la distribución está por encima y el 50 % está por debajo; ii) $d(0,9)$, en el que el 90 % de la distribución está por debajo de este valor; iii) $d(0,1)$, en el que el 10 % de la distribución está por debajo de este valor.

20 El intervalo es el ancho de la distribución que se basa en los cuantiles del 10 %, 50 % y 90 % y se calcula según la Fórmula.

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

En términos generales, las partículas que tienen la misma MDV o MDM o una similar pueden tener una distribución de tamaño de partícula diferente y, en particular, un ancho diferente de la distribución gaussiana, tal como se representa mediante los valores de $d(0,1)$ y $d(0,9)$.

25 Con la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico en masa (DAM), mientras que la distribución de tamaño de partícula se expresa en términos de mediana del diámetro aerodinámico en masa (MDAM) y desviación típica geométrica (DTG). El DAM indica la capacidad de las partículas de transportarse suspendidas en una corriente de aire. La MDAM corresponde al diámetro aerodinámico en masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

30 En la formulación final, el tamaño de partícula de los principios activos se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido según procedimientos conocidos por la persona experta en la materia.

La expresión "pellas duras" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está fabricado de partículas de excipiente gruesas.

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

La expresión "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el procedimiento de fabricación y puede garantizar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente eficaz.

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

40 En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo se sometieron a ensayo mediante la medición del caudal a través de un orificio según el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8.6, 8ª edición. La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en el que, con el mezclado, la uniformidad de distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV), también conocido como desviación típica relativa (DTR), es de menos del 5,0 %. Normalmente, esta se determina según procedimientos conocidos, por ejemplo, tomando muestras de diferentes partes del polvo y sometiendo a ensayo el componente mediante CLAR u otros procedimientos analíticos equivalentes.

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

50 La fracción respirable se evalúa usando un aparato *in vitro* adecuado, tal como un impactador de cascada Andersen (ICA), golpeador en líquido de múltiples fases (GLMF) o impactador de próxima generación (IPG), según los

procedimientos indicados en las farmacopeas habituales, en particular, en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 8.4, 8ª edición.

Esta se calcula mediante la relación en porcentaje de la masa de partículas finas (anteriormente, dosis de partículas finas) respecto a la dosis administrada.

- 5 La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulativa 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 micrómetros.

En el contexto de la invención, la formulación se define como formulación extrafina, cuando, con la inhalación, los principios activos se administran con una fracción de partículas, que tienen un tamaño de partícula igual a o inferior a 2,0 micrómetros, igual al o superior al 20 %, preferentemente igual a o superior al 25 %, más preferentemente igual al o superior al 30 %, y/o puede administrar una fracción de partículas, que tienen un tamaño de partícula igual a o inferior a 1,0 micrómetro, igual al o superior al 10 %.

Con la expresión 'FPF intermedias' se define la fracción de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0. Una FPF intermedias superior al 25 % es el índice de una buena deposición en la parte proximal de los pulmones.

- 15 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 separan sustancialmente de la superficie de las partículas de vehículo, tanto durante la fabricación del polvo seco como en el dispositivo de administración antes de su uso. La tendencia a segregarse se puede evaluar según Staniforth y col. J. Pharm. Pharmacol. 34.700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del principio activo en la formulación de polvo después del ensayo, expresada como desviación típica relativa (DTR), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes del ensayo.

La expresión "químicamente estable" se refiere a una formulación que, con el almacenamiento, cumple los requisitos de la Guía EMEA CPMP/QWP/122/02, que se refiere a 'Ensayos de Estabilidad de Sustancias Activas Existentes y Productos Acabados Relacionados'.

- 25 La expresión "recubrimiento de superficie" se refiere a la cobertura de la superficie de las partículas de vehículo mediante la formación de una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas. Se ha estimado que el espesor de la película, mediante espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (EFX), es de aproximadamente menos de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de superficie indica la extensión en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de la totalidad de las partículas de vehículo.

El término "prevención" significa un enfoque para la reducción del riesgo de aparición de una enfermedad.

- 30 El término "tratamiento" significa un enfoque para la obtención de resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, un alivio o una mejora de uno o más síntomas o afecciones, una disminución del alcance de la enfermedad, un grado de actividad de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), una prevención de la transmisión de la enfermedad, un retardo o una ralentización de la evolución de la enfermedad, una mejora o una atenuación del cuadro clínico y una remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento.

- 40 Según la Iniciativa Global para el Asma (IGA), el "asma crónica no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, una limitación de las actividades físicas, un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) igual a o menor del 80 % previsto y con una variabilidad superior al 30 %. Según las directrices de 2014 de la Iniciativa Global para el Asma (IGA), el "asma parcialmente no controlada" se define como una forma caracterizada por síntomas diarios menos de dos veces a la semana, síntomas de asma nocturna menos de dos veces al mes y un volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) superior al 80 % con una variabilidad comprendida entre el 20 y el 30 %.

- 45 Según las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (IGEPOC), la "EPOC grave" es una forma caracterizada por una relación entre el VEF₁ y la capacidad vital forzada (CVF) inferior a 0,7 y un VEF₁ entre el 30 % y el 50 % previsto. La forma muy grave se caracteriza, además, por una insuficiencia respiratoria crónica.

- 50 La "dosis terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de principios activos administrados de una vez mediante inhalación con la pulsación del inhalador. Dicha dosis se puede administrar en una o más pulsaciones, preferentemente una pulsación (inyección) del inhalador. El término "pulsación" se refiere a la liberación de principios activos del dispositivo mediante una pulsación individual (por ejemplo, mecánica o de respiración).

En los casos en los que se indica un intervalo numérico en el presente documento, se incluyen los puntos finales.

Descripción detallada de la invención

La invención se dirige a un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo seco para su uso en un

inhalador de polvo seco (IPS) que comprende un vehículo y partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticoesteroide inhalado (CEI) y un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) como principios activos.

5 El principio activo de ABAP, que puede estar presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables y/o forma de solvato del mismo, se puede seleccionar de un grupo, que incluye, pero sin limitación, formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol y el compuesto agonista de adrenorreceptor β_2 de acción ultraprolongada (ABAUP) citado con el código AZD3199.

El anticolinérgico, que normalmente está presente en forma de sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, se puede seleccionar de un grupo que incluye, pero sin limitación, bromuro o cloruro de glicopirronio, bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio, bromuro de aclidinio y el compuesto citado con el código GSK 233705.

10 El CEI, que puede ser anhidro o estar presente en forma de hidratos, se puede seleccionar de un grupo que incluye, pero sin limitación, dipropionato de beclometasona y su forma de monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.

Preferentemente, el ABAP es dihidrato de fumarato de formoterol, el CEI es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

15 El vehículo A) comprende una fracción de partículas de excipiente gruesas a) y una fracción de partículas finas b).

Las partículas de excipiente gruesas de la fracción a) deben tener una mediana del diámetro en masa igual a o superior a 175 micrómetros.

Ventajosamente, la totalidad de las partículas gruesas tiene un diámetro en masa en el intervalo comprendido entre 100 y 600 micrómetros.

20 En determinadas realizaciones de la invención, el diámetro en masa de dichas partículas gruesas puede estar entre 150 y 500 micrómetros, preferentemente entre 200 y 400 micrómetros.

En una realización preferida de la invención, el diámetro en masa de las partículas gruesas está comprendido entre 210 y 360 micrómetros.

25 En general, la persona experta seleccionará el tamaño más adecuado de las partículas de excipiente gruesas si está disponible en el mercado o mediante tamizado, usando un clasificador adecuado.

Ventajosamente, las partículas de excipiente gruesas pueden tener una superficie relativamente muy agrietada, es decir, sobre la que hay rebajes y valles y otras regiones huecas, denominadas en el presente documento colectivamente como grietas. Las partículas gruesas "relativamente muy agrietadas" se pueden definir en términos de índice de grietas y/o coeficiente de rugosidad, tal como se describe en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y estas se podrían caracterizar según la descripción indicada en los mismos. Ventajosamente, el índice de grietas de dichas partículas gruesas es de al menos 1,25, preferentemente de al menos 1,5, más preferentemente de al menos 2,0. Dichas partículas gruesas también se pueden caracterizar en términos de densidad compactada o volumen de intrusión total medidos, tal como se indica en el documento WO 01/78695.

35 La densidad compactada de dichas partículas gruesas podría ser, ventajosamente, menor de 0,8 g/cm³, preferentemente entre 0,8 y 0,5 g/cm³. El volumen de intrusión total podría ser de al menos 0,8 cm³, preferentemente al menos 0,9 cm³.

40 La fracción de partículas finas b), a su vez, consiste entre el 90 y el 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre el 0,5 y el 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90 % de dichas partículas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros, preferentemente inferior a 12 micrómetros.

En una de las realizaciones de la invención, dicha fracción b) se puede obtener sometiendo las partículas de excipiente y las partículas de estearato de magnesio a micronización conjunta mediante molienda, ventajosamente, en un molino de bolas.

45 En algunos casos, la micronización conjunta durante al menos dos horas se puede considerar ventajosa, aunque se apreciará que el tiempo de tratamiento generalmente será tal que se obtenga una reducción de tamaño deseada. En una realización más preferida de la invención, las partículas se micronizan conjuntamente mediante el uso de un molino de chorro.

50 En otra realización de la invención, al menos el 90 % de las partículas de la fracción b) tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros, preferentemente inferior a 12 micrómetros, así como la mediana del diámetro en volumen de dichas partículas está comprendida entre 3 y 7 micrómetros, preferentemente entre 4 y 6 micrómetros, y no más del 10 % de dichas partículas tiene un diámetro inferior a 2,5 micrómetros, preferentemente inferior a 2,0 micrómetros.

Con el fin de lograr el control del tamaño de partícula anterior, que permite mejorar la fluidez del polvo, se somete una

mezcla de partículas de excipiente micronizadas con partículas de estearato de magnesio, opcionalmente micronizadas, a mezclado conjunto en cualquier mezclador adecuado, preferentemente durante al menos una hora, más preferentemente durante al menos dos horas, o en un mezclador de alta energía durante más de 30 minutos, preferentemente durante al menos una hora, más preferentemente durante al menos dos horas; de otro modo, los componentes se someten a un mezclado conjunto en un aparato de alta energía durante un período de menos de aproximadamente 30 minutos, preferentemente menos de 20 minutos, tal como se desvela en la solicitud en trámite con la presente WO 2015/004243.

Dado que la etapa de mezclado conjunto no altera el tamaño de partícula de la fracción de dichas partículas, la persona experta en la materia seleccionará el tamaño adecuado de las partículas finas del excipiente fisiológicamente aceptable, así como de la sal del ácido graso, ya sea mediante tamizado, mediante el uso de un clasificador para lograr la distribución el tamaño de partícula deseada.

Los materiales de la distribución de tamaño de partícula deseada también están disponibles en el mercado.

Se ha hallado que la plataforma tecnológica desvelada en el documento WO 01/78693 podría ser adecuada para la preparación de una formulación de polvo seco que comprendiera tres principios activos diferentes a diferentes dosificaciones terapéuticamente eficaces.

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

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

Ventajosamente, la sal del ácido graso, que actúa como aditivo para mejorar la fracción respirable, consiste en una sal de ácidos grasos, tales como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos. Los ejemplos específicos de tales materiales son: estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio.

La sal de ácido graso preferida es estearato de magnesio.

Ventajosamente, cuando se usa como aditivo, el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente de la fracción fina b), de tal manera que la extensión del recubrimiento de superficie es al menos del 10 %, más ventajosamente, superior al 20 %.

En algunas realizaciones, dependiendo de la cantidad de estearato de magnesio, así como de las condiciones de procesamiento, se podría lograr una extensión del recubrimiento de superficie superior al 50 %, preferentemente superior al 60 %.

La extensión en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente se puede determinar mediante espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (EFX), una herramienta bien conocida para la determinación de la extensión, así como la uniformidad de la distribución de determinados elementos sobre la superficie de otras sustancias. En el instrumento de EFX, los fotones de una energía específica se usan para excitar los estados electrónicos de los átomos por debajo de la superficie de la muestra. Los electrones expulsados de la superficie son la energía filtrada a través de un analizador hemisférico (AH) antes de que un detector registre la intensidad de una energía definida. Dado que se cuantifican los electrones a nivel de núcleo en los átomos en estado sólido, los espectros de energía resultantes presentan picos de resonancia característicos de la estructura electrónica de los átomos en la superficie de muestra.

Típicamente, las mediciones de EFX se toman en un instrumento Axis-Ultra disponible a través de Kratos Analytical (Mánchester, Reino Unido) usando una radiación Al K α monocromada (1.486,6 eV) que se opera a una corriente de emisión de 15 mA y un potencial de ánodo de 10 kV (150 W). Se usa una pistola de inundación de electrones de baja energía para compensar la carga del aislante. Los barridos de estudio, a partir de los que se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, se adquieren con una energía de paso de analizador de 160 eV y un tamaño de etapa de 1 eV. Los barridos de alta resolución de las regiones de C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s y Cl 2p se adquieren con una energía de paso de 40 eV y un tamaño de etapa de 0,1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700 μ m x 300 μ m para los barridos de estudio y un punto con diámetro de 110 μ m para los barridos de alta resolución.

En el contexto de la invención, resulta posible calcular mediante EFX tanto la extensión del recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa. La extensión del recubrimiento de estearato de magnesio (MgSt) se estima usando la siguiente ecuación:

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

en la que

$Mg_{muestra}$ es la cantidad de Mg en la mezcla analizada;
 $Mg_{ref.}$ es la cantidad de Mg en la muestra de referencia de MgSt disponible en el mercado.

Normalmente, los valores se calculan como una media de dos mediciones diferentes. Típicamente, se cita una precisión del 10 % para los experimentos de EFX realizados rutinariamente.

- 5 Como alternativa, cuando las partículas de excipiente se fabrican de lactosa, preferentemente de monohidrato de alfa-lactosa, la extensión del recubrimiento de superficie se puede determinar mediante la medición del ángulo de contacto con el agua y, a continuación, mediante la aplicación de la ecuación conocida en la literatura como de Cassie y Baxter, por ejemplo, citada en la página 338 de Colombo I y col. II Farmaco 1984, 39(10), 328-341 e indicada a continuación.

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

- 10 en la que f_{MgSt} y $f_{lactosa}$ son las fracciones de área de superficie de estearato de magnesio y de lactosa;
 ϑ_{MgSt} es el ángulo de contacto con el agua de estearato de magnesio;
 $\vartheta_{lactosa}$ es el ángulo de contacto con el agua de lactosa;
 ϑ_{mezcla} son los valores de ángulo de contacto experimental.

- 15 Para el fin de la presente invención, el ángulo de contacto se puede determinar con procedimientos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Estos implican la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido sometido a ensayo. Por lo tanto, es bastante simple de llevar a cabo, siendo la única limitación relacionada con posibles sesgos derivados de la variabilidad intraoperadora. Sin embargo, se debe subrayar que este inconveniente se puede superar mediante la adopción de un procedimiento completamente automatizado, tal como un análisis de imagen asistido por ordenador. Un enfoque particularmente útil es el procedimiento de gota sésil o estática que se lleva a cabo típicamente mediante la deposición de una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido mediante compactación (procedimiento de disco de polvo comprimido).
- 20

En los límites del error experimental, se ha hallado una buena consistencia entre los valores de extensión del recubrimiento, tal como se determina mediante las mediciones de EFX, y aquellos estimados mediante los cálculos teóricos basados en la ecuación de Cassie y Baxter.

- 25 La extensión en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente también se puede determinar mediante microscopía electrónica de barrido (MEB), una técnica analítica versátil muy conocida.

- Tal microscopía puede estar equipada con un analizador de XDE (un analizador de rayos X de dispersión de electrones), que puede producir una imagen selectiva para determinados tipos de átomos, por ejemplo, átomos de magnesio. De esta manera, resulta posible obtener un conjunto de datos claro sobre la distribución de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas de excipiente.
- 30

La MEB se puede combinar, como alternativa, con una espectroscopía de IR o Raman para la determinación de la extensión del recubrimiento, según los procedimientos conocidos.

- 35 La etapa de mezclar las partículas de excipiente gruesas a) con la fracción de partículas finas b) se lleva a cabo típicamente en cualquier mezclador adecuado, por ejemplo, mezcladores volteadores, tales como Turbula™, o mezcladores de alta cizalla, tales como aquellos disponibles a través de Diosna, durante al menos 5 minutos, preferentemente durante al menos 30 minutos, más preferentemente durante al menos dos horas.

De manera general, la persona experta ajustará el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

- 40 Cuando se desean partículas de excipiente gruesas esferonizadas para obtener pellas duras según la definición indicada anteriormente, la etapa de mezclar se llevará a cabo típicamente durante al menos cuatro horas.

- En una realización, el vehículo que consiste en la fracción de partículas gruesas a) y la fracción de partículas finas b) se puede preparar mediante el mezclado en cualquier mezclador adecuado. Por ejemplo, si se utiliza un mezclador Turbula™, las dos fracciones se mezclarán a una velocidad de rotación de 11 a 45 rpm, preferentemente de 16 a 32 rpm durante un período de al menos 30 minutos, preferentemente comprendido entre 30 y 300 minutos, más preferentemente entre 150 y 240 minutos.
- 45

Opcionalmente, antes de mezclarse con la fracción de partículas gruesas a), la fracción de partículas finas b) se puede someter a una etapa de acondicionamiento según las condiciones desveladas en el documento WO 2011/131 663.

- En una realización particular, el vehículo se puede obtener mediante el mezclado conjunto de las partículas de excipiente gruesas, las partículas de excipiente micronizadas y las partículas de estearato de magnesio micronizadas juntas en cualquier mezclador adecuado. Por ejemplo, si se utiliza el mezclador Turbula™, los tres componentes se mezclarán durante un tiempo superior a 30 minutos, ventajosamente comprendido entre 60 y 300 minutos.
- 50

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

Preferentemente, la relación puede estar comprendida entre el 5:95 y el 15:85 % en peso.

En determinadas realizaciones, la relación puede ser de 10:90 en peso, mientras que, en otras realizaciones, la relación puede ser de 5:95 en peso.

5 Ventajosamente, en el vehículo, cuando está presente, el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente finas y/o gruesas, de tal manera que la extensión del recubrimiento de superficie es al menos del 5 %, más ventajosamente, superior al 10 %, preferentemente igual al o superior al 15 %.

La extensión en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente se puede determinar tal como se ha indicado anteriormente.

10 En la Etapa i), el vehículo, el principio activo de ABAP y, opcionalmente, el principio activo de CEI se cargan en el recipiente de un mezclador agitador adecuado que tiene un intervalo amplio y ajustable de velocidad de ciclos de rotación e inversión.

15 De hecho, se ha hallado que dicho tipo de mezcladores son particularmente adecuados debido a su versatilidad. De hecho, con dichos mezcladores, se pueden establecer cambios frecuentes en los ciclos de revolución con el fin de cambiar continuamente el flujo de polvo dentro del tambor de mezclado y crear diferentes patrones de flujo de polvo para aumentar la eficacia de mezclado.

El vehículo se mezcla en un mezclador agitador con los principios activos de CEI y ABAP a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m., preferentemente comprendida entre 16 y 32 r.p.m., durante un tiempo de no menos de 60 minutos, preferentemente comprendido entre 60 y 120 minutos.

20 En la Etapa ii), el fármaco antimuscarínico se añade a la combinación anterior y se mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m., preferentemente 15 r.p.m. o inferior, durante un tiempo de no más de 40 minutos, preferentemente entre 20 y 40 minutos.

En una realización preferida de la invención, se utiliza el mezclador dyna-MIX™.

Opcionalmente, la mezcla resultante se tamiza a través de un tamiz. La persona experta seleccionará el tamaño de malla del tamiz dependiendo del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

25 La combinación de la Etapa ii) se mezcla finalmente en cualquier mezclador adecuado para lograr una distribución homogénea de los principios activos.

La persona experta seleccionará el mezclador adecuado y ajustará el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mezcla homogénea.

30 Ventajosamente, cada principio activo está presente en la formulación de la invención en forma cristalina, más preferentemente con un grado de cristalinidad superior al 95 %, incluso más preferentemente superior al 98 %, tal como se determina según los procedimientos conocidos.

35 Dado que la formulación de polvo obtenida con el procedimiento de la invención se debe administrar a los pulmones mediante inhalación, al menos el 99 % de dichas partículas [d(v,0,99)] tendrá un diámetro en volumen igual a o inferior a 10 micrómetros y sustancialmente la totalidad de las partículas tiene un diámetro en volumen comprendido entre 8 y 0,4 micrómetros.

40 Ventajosamente, con el fin de llegar mejor a la parte distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de los principios activos de CEI y ABAP tendrá un diámetro en volumen inferior a 6,0 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 5,0 micrómetros, la mediana del diámetro en volumen estará comprendida entre 1,2 y 2,5 micrómetros, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrómetros, y no más del 10 % de dichas tendrá un diámetro inferior a 0,6 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 0,7 micrómetros, más preferentemente igual a o inferior a 0,8 micrómetros.

45 De ello, se deduce que el ancho de la distribución de tamaño de partícula de las partículas de los principios activos de CEI y ABAP, expresado como intervalo, estará comprendido ventajosamente entre 1,0 y 4,0, más ventajosamente entre 1,2 y 3,5. Según Chew y col. J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

50 En el caso del fármaco anticolinérgico, con el fin de llegar tanto a la parte distal como superior del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas tendrá un diámetro en volumen igual a o inferior a 8,0 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 7 micrómetros, la mediana del diámetro en volumen estará comprendida entre 1,2 y 4,0 micrómetros, preferentemente entre 1,7 y 3,5 micrómetros, y no más del 10 % de dichas partículas tendrá un diámetro inferior a 0,5 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 0,6 micrómetros, más preferentemente igual a o inferior a 0,8 micrómetros.

De ello, se deduce que el ancho de la distribución de tamaño de partícula de las partículas del fármaco anticolinérgico,

expresado como intervalo, estará comprendido ventajosamente entre 1,0 y 5,0, más ventajosamente entre 1,2 y 4,0.

El tamaño de partícula del principio activo se determina mediante la medición del diámetro en esfera equivalente característico, conocido como diámetro en volumen, mediante difracción láser. En los ejemplos indicados, el diámetro en volumen se ha determinado usando un aparato Malvern. Sin embargo, la persona experta en la materia puede usar otro aparato equivalente.

En una realización preferida, se utiliza el instrumento Helos Aspirios (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). Las condiciones típicas son: algoritmo Fraunhofer FREE o Fraunhofer HRLD, lente R1 (0,1/0,18-35 micrómetros) o R2 (0,25/0,45-87,5 micrómetros), presión de 100 kPa.

En cuanto a la determinación del tamaño de partícula, un CV de \pm el 30 % para el $d(v_{0,1})$ y un CV de \pm el 20 % para el $d(v_{0,5})$, $d(v_{0,9})$ y $d(v_{0,99})$ se consideran dentro del error experimental. En una realización preferida, el fármaco antimuscarínico es bromuro de glicopirronio, el CEI es dipropionato de beclometasona, el ABAP es dihidrato de fumarato de formoterol y la sal de ácido graso es estearato de magnesio.

Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la invención se dirige a una formulación de polvo para su uso en cualquier inhalador de polvo seco, que comprende:

(A) un vehículo, que comprende:

(a) una fracción de partículas gruesas de un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de al menos 175 μm ; y

(b) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla del 90 al 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90 % de la totalidad de dichas partículas finas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros,

en el que la relación en peso de dichas partículas finas respecto a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dipropionato de beclometasona, como principios activos,

en el que dicha formulación se puede obtener mediante un procedimiento que comprende:

(i) mezclar dicho vehículo, dicho dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dicho dipropionato de beclometasona en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no menos de 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y

(ii) añadir dicho bromuro de glicopirronio a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos; y

en el que una fracción de partículas finas intermedias de bromuro de glicopirronio es superior al 25 %, preferentemente está comprendida entre el 28 y el 40 %.

Ventajosamente, con el fin de llegar mejor a la parte distal del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas de dipropionato de beclometasona (DPB) y dihidrato de fumarato de formoterol tendrá un diámetro en volumen inferior a 6,0 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 5,0 micrómetros, la mediana del diámetro en volumen estará comprendida entre 1,2 y 2,5 micrómetros, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrómetros, y no más del 10 % de dichas partículas tendrá un diámetro inferior a 0,6 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 0,7 micrómetros, más preferentemente igual a o inferior a 0,8 micrómetros.

De ello, se deduce que el ancho de la distribución de tamaño de partícula de las partículas de DPB y dihidrato de fumarato de formoterol, expresado como intervalo, estará comprendido ventajosamente entre 1,0 y 4,0, más ventajosamente entre 1,2 y 3,5.

En el caso del bromuro de glicopirronio, con el fin de llegar tanto a la parte distal como superior del árbol respiratorio, el 90 % de las partículas micronizadas tendrá un diámetro en volumen igual a o inferior a 8,0 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 7,0 micrómetros, la mediana del diámetro en volumen estará comprendida entre 1,2 y 4,0 micrómetros, preferentemente entre 1,7 y 3,5 micrómetros, y no más del 10 % de dichas partículas tendrá un diámetro inferior a 0,5 micrómetros, preferentemente igual a o inferior a 0,8 micrómetros, más preferentemente igual a o inferior a 1,0 micrómetro.

De ello, se deduce que el ancho de la distribución de tamaño de partícula de las partículas del fármaco anticolinérgico, expresado como intervalo, estará comprendido ventajosamente entre 1,0 y 5,0, más ventajosamente entre 1,2 y 4,0.

Más ventajosamente, también resultaría preferible que las partículas micronizadas de DPB tuvieran un área de superficie específica comprendida entre 5,5 y 7,0 m^2/g , preferentemente entre 5,9 y 6,8 m^2/g , las partículas micronizadas de dihidrato de fumarato de formoterol tuvieran un área de superficie específica comprendida entre 5 y 7,5 m^2/g , preferentemente entre 5,2 y 6,5 m^2/g , más preferentemente entre 5,5 y 5,8 m^2/g y las partículas micronizadas

de bromuro de glicopirronio tuvieran un área de superficie específica comprendida entre 1,8 y 5,0 m²/g, preferentemente entre 2,0 y 4,5 m²/g.

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

- 5 Todos los principios activos micronizados utilizados en la formulación según la invención se pueden preparar mediante el procesamiento en un molino adecuado según los procedimientos conocidos.

En una realización de la invención, estos se podrían preparar mediante trituración usando un molino de energía fluida convencional, tal como los micronizadores de molino de chorro disponibles en el mercado que tienen cámaras de trituración de diferentes diámetros.

- 10 Dependiendo del tipo de aparato y el tamaño del lote, la persona experta en la materia ajustará adecuadamente los parámetros de molienda, tales como la presión de operación, la velocidad de alimentación y otras condiciones de operación para lograr el tamaño de partícula deseado. Preferentemente, todos los principios activos micronizados se obtienen sin usar ningún aditivo durante el procedimiento de micronización.

- 15 En una realización de la invención, las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio se pueden preparar según el procedimiento desvelado en el documento WO 2014/173 987.

La formulación de polvo que comprende partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dipropionato de beclometasona y dihidrato de fumarato de formoterol como principios activos que se pueden obtener según el procedimiento de la invención es física y químicamente estable, puede fluir libremente y presenta una buena homogeneidad de los principios activos.

- 20 Además, la formulación de polvo anterior puede administrar una fracción respirable alta, tal como se mide mediante la fracción de partículas finas (FPF), de la totalidad de los tres principios activos.

- 25 En particular, dicha formulación da lugar a una FPF significativamente superior al 50 %, en el caso de la totalidad de los tres principios activos, con una FPF extrafinas superior al 10 %, en el caso del dipropionato de beclometasona y el dihidrato de fumarato de formoterol, y una FPF intermedias superior al 25 %, preferentemente igual al o superior al 28 %, más preferentemente comprendida entre el 28 y el 40 %, en el caso del bromuro de glicopirronio.

La relación entre las partículas de vehículo y los principios activos dependerá del tipo de inhalador usado y la dosis requerida.

Las formulaciones de polvo de la invención pueden ser adecuadas para la administración de una cantidad terapéutica de la totalidad de los principios activos en una o más pulsaciones (inyecciones o inhalaciones) del inhalador.

- 30 Ventajosamente, las formulaciones de la invención serán adecuadas para la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la totalidad de los tres principios activos comprendida entre 50 y 600 µg, preferentemente entre 100 y 500 µg.

- 35 Por ejemplo, la formulación será adecuada para la administración de 3-15 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación, ventajosamente 4-13,5 µg por pulsación, 25-240 µg de dipropionato de beclometasona (DPB) por pulsación, ventajosamente 40-220 µg por pulsación, y 5-65 µg de glicopirronio (como bromuro) por pulsación, ventajosamente 11-30 µg por pulsación. En una realización particularmente preferida de la invención, la formulación es adecuada para la administración de 3 o 6 µg o 12 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación, 50 o 100 o 200 µg de dipropionato de beclometasona por pulsación y 6,5 o 12,5 µg o 25 µg de glicopirronio (como bromuro) por pulsación.

- 40 En una realización particular, la formulación es adecuada para la administración de 6 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación, 100 µg de dipropionato de beclometasona y 12,5 µg de glicopirronio (como bromuro) por pulsación.

- 45 En otra realización, la formulación es adecuada para la administración de 12 µg de formoterol (como dihidrato de fumarato) por pulsación, 200 µg de dipropionato de beclometasona y 25 µg de glicopirronio (como bromuro) por pulsación.

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

El inhalador de polvo seco (IPS) se puede dividir en dos tipos básicos:

- 50 i) inhaladores de dosis individual, para la administración de dosis subdivididas individuales del compuesto activo; cada dosis individual normalmente se llena en una cápsula;
 ii) inhaladores de múltiples dosis precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Sobre la base de los caudales inspiratorios requeridos (l/min), que a su vez dependen estrictamente de su diseño y las características mecánicas, los IPS también se dividen en:

- i) dispositivos de resistencia baja (> 90 l/min);
- ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60-90 l/min);
- 5 iii) dispositivos de resistencia media-alta (aproximadamente 50-60 l/min);
- iv) dispositivos de resistencia alta (menos de 30 l/min).

La clasificación indicada se genera con respecto a los caudales requeridos para producir una caída de presión de 4 kPa (kilopascales) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Eur. Ph.).

- 10 Las formulaciones de polvo seco de la invención son particularmente adecuadas para IPS de múltiples dosis que comprenden un depósito del que se pueden retirar dosificaciones terapéuticas individuales a demanda mediante la pulsación del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801.

Otros dispositivos de múltiples dosis que se pueden usar son, por ejemplo, Diskus™ de GlaxoSmithKline, Turbohaler™ de AstraZeneca, Twisthaler™ de Schering, Clickhaler™ de Innovata, Spiromax™ de Teva, Novolizer™ de Meda y Genuair™ de Almirall.

- 15 Los ejemplos de dispositivos de dosis individual comercializados incluyen Rotohaler™ de GlaxoSmithKline, Handihaler™ de Boehringer Ingelheim y Breezhaler™ de Novartis.

Preferentemente, se utiliza la formulación según la invención con el dispositivo IPS comercializado con la marca registrada de NEXTHaler™ y desvelado en el documento WO 2004/012801 o sus variantes desveladas en la solicitud n.º PCT/EP2015/063803, que son especialmente adecuadas para la administración de formulaciones extrafinas.

- 20 A fin de proteger los IPS de la entrada de humedad en la formulación, puede resultar deseable envolver el dispositivo en un paquete flexible que pueda resistir la entrada de humedad, tal como el desvelado en el documento EP 1760008.

La administración de la formulación preparada según el procedimiento de la invención está indicada para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma de todo tipo y gravedad.

- 25 La formulación preparada según el procedimiento de la invención también está indicada para la prevención y/o el tratamiento de trastornos respiratorios adicionales caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y presencia de mucosidad, tales como la bronquiolitis obstructiva crónica.

En determinadas realizaciones, dicha formulación es particularmente adecuada para la prevención y/o el tratamiento de formas graves y/o muy graves de EPOC y, en particular, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC con síntomas, limitación del flujo de aire y antecedentes de exacerbaciones.

- 30 Además, esta podría resultar adecuada para la prevención y/o el tratamiento del asma crónica y el asma en pacientes no controlados con dosis medias o altas de CEI en combinación con ABAP.

La invención se ilustra con detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación del vehículo

- 35 Se usó monohidrato de alfa-lactosa micronizado (DFE Pharma, Alemania) que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v0,1) = 1,7$ micrómetros; $d(v0,5) = 4,3$ micrómetros; y $d(v0,9) = 9,8$ micrómetros.

- 40 Aproximadamente 3.388 g de dicho monohidrato de alfa-lactosa micronizado mezclados con aproximadamente 69,17 g de estearato de magnesio (Peter Greven, Alemania) se alimentaron al recipiente de un mezclador dyna-MIX™ (Willy A. Bachofen AG, Alemania) y se mezclaron con partículas gruesas agrietadas de monohidrato de α -lactosa que tenían un diámetro en masa de 212-355 micrómetros en la relación del 10:90 por ciento en peso. El mezclado se llevó a cabo durante 240 minutos a una velocidad de rotación de 16 y 24 r.p.m., como alternativa, en los dos ejes de rotación.

La relación entre el monohidrato de alfa-lactosa micronizado y el estearato de magnesio es del 98:2 por ciento en peso.

Las mezclas de partículas resultantes se denominan en lo sucesivo en el presente documento "vehículo".

- 45 La extensión en la que el estearato de magnesio (MgSt) recubre la superficie de las partículas de lactosa finas y gruesas se determinó mediante la medición del ángulo de contacto con el agua y, a continuación, mediante la aplicación de la ecuación conocida en la literatura como de Cassie y Baxter según las condiciones indicadas en la memoria descriptiva.

El recubrimiento de superficie resultó ser del 26 %.

- 50 **Ejemplo 2: preparación de la formulación de polvo seco**

Se usó dihidrato de fumarato de formoterol micronizado que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v_{0,1}) = 0,9$ micrómetros; $d(v_{0,5}) = 2,3$ micrómetros; y $d(v_{0,9}) = 4,2$ micrómetros.

Se usó dipropionato de beclometasona (DPB) que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v_{0,1}) = 0,7$ micrómetros; $d(v_{0,5}) = 1,5$ micrómetros; y $d(v_{0,9}) = 2,8$ micrómetros.

5 Se usó bromuro de glicopirronio (BG) que tenía el siguiente tamaño de partícula: $d(v_{0,1}) = 0,39$ micrómetros; $d(v_{0,5}) = 1,91$ micrómetros; $d(v_{0,9}) = 4,77$ micrómetros.

El vehículo, tal como se obtuvo en el Ejemplo 1, se mezcló en un mezclador dyna-MIX™ con dihidrato de fumarato de formoterol y DPB a una velocidad de rotación entre 22 y 28 r.p.m. en los dos ejes de rotación durante un tiempo de 88 minutos.

10 A continuación, se añadió bromuro de glicopirronio y se mezcló a una velocidad de rotación entre 15 y 13 r.p.m., como alternativa, en los dos ejes de rotación durante un tiempo de 36 minutos.

La mezcla resultante se vertió en una máquina de tamizado disponible a través de Frewitt (Friburgo, Suiza) equipada con un tamiz de malla de un tamaño de 600 micrómetros.

15 Con el tamizado, la combinación finalmente se mezcló en el mezclador dyna-MIX™ durante 60 minutos a una velocidad de rotación de 15 y 13 r.p.m., como alternativa, en los dos ejes de rotación, para lograr una distribución homogénea de los principios activos.

La relación de los principios activos respecto a 10 mg del vehículo es de 6 microgramos (μg) de dihidrato de FF (dosis administrada teórica de 4,5 μg), 100 microgramos (μg) de DPB y 12,5 microgramos (μg) de bromuro de glicopirronio (dosis administrada teórica de 10,0 μg).

20 La formulación de polvo se caracterizó en términos de la uniformidad de distribución de los principios activos y los rendimientos en aerosol después de cargarla en el inhalador de polvo seco de múltiples dosis descrito en el documento WO 2004/012801.

La uniformidad de distribución de los principios activos se evaluó mediante la retirada de 12 muestras de diferentes partes de la combinación y se evaluó mediante CLAR.

25 Los resultados (valor medio \pm DTR) se indican en la Tabla 1.

La evaluación del rendimiento en aerosol se llevó a cabo usando el impactador de próxima generación (IPG) según las condiciones indicadas en la Farmacopea Europea 8.5ª edición de 2015, sección 2.9.18, páginas 309-320. Después de la aerosolización de 3 dosis del dispositivo inhalador, el aparato de IPG se desensambló y las cantidades de fármaco depositadas en las fases se recuperaron mediante lavado con una mezcla de disolvente y, a continuación, se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (CLAR).

30 Se calcularon los siguientes parámetros: *i*) la dosis administrada, que es la cantidad de fármaco administrado a partir del dispositivo que se recupera en la totalidad de las partes del impactador; *ii*) la masa de partículas finas (MPF), que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual a o inferior a 5,0 micrómetros; *iii*) la MPF extrafinas, que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual a o inferior a 2,0 micrómetros y/o igual a o inferior a 1,0 micrómetro y; *iv*) la MPF intermedias, que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula comprendido entre 2,0 y 5,0 micrómetros; *v*) la fracción de partículas finas (FPF), que es la relación entre la masa de partículas finas y la dosis administrada; *vi*) la MDAM.

Los resultados (valor medio \pm DT) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

	Principio activo
	FF
Uniformidad de distribución	99,4 (\pm 1,4)
Dosis administrada [μg]	5,99 (\pm 0,3)
Masa de partículas finas [μg]	4,14
Fracción de partículas finas [%]	69,4
Masa de partículas finas intermedias [μg]	1,46
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	2,67
Masa de partículas extrafinas < 1 μm [μg]	1,19
Fracción de partículas finas intermedias [%]	24,4
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	44,6
Fracción de partículas extrafinas < 1 μm [%]	19,9
MDAM [μm]	1,65

	BG
Uniformidad de distribución	100,8 (± 1,6)
Dosis administrada [µg]	11,66 (± 0,4)
Masa de partículas finas [µg]	7,85
Fracción de partículas finas [%]	67,2
Masa de partículas finas intermedias [µg]	3,46
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	4,39
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	1,8
Fracción de partículas finas intermedias [%]	29,6
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	37,6
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	15,4
MDAM [µm]	1,92
	DPB
Uniformidad de distribución	101,8 (± 1,1)
Dosis administrada [µg]	97,4 (± 3,2)
Masa de partículas finas [µg]	67,6
Fracción de partículas finas [%]	69,4
Masa de partículas finas intermedias [µg]	17,6
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	50
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	27,9
Fracción de partículas finas intermedias [%]	18
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	51,4
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	28,7
MDAM [µm]	1,25

A partir de los datos de la Tabla 1, se puede apreciar que la formulación de polvo muestra tanto una excelente homogeneidad como una alta fracción respirable (FPF), de la totalidad de los tres principios activos.

5 Por otro lado, en cuanto al glicopirrolato, se obtiene una mayor FPF intermedias que aquellas logradas con las formulaciones desveladas en la Tabla 3 del documento WO 2015/004243 (aproximadamente el 30 % frente a aproximadamente el 20 %).

Se podrían obtener rendimientos análogos si se utilizan diferentes principios activos pertenecientes a la clase de CEI, ABAP y anticolinérgicos, siempre que estos tengan un tamaño de partícula muy similar.

Ejemplo 3: preparación de la formulación de polvo seco

10 La formulación de polvo se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, pero la relación de los principios activos respecto a 10 mg del vehículo es de 6 microgramos (µg) de dihidrato de FF (dosis administrada teórica de 4,5 µg), 100 microgramos (µg) de DPB y 25 microgramos (µg) de bromuro de glicopirronio (dosis administrada teórica de 20,0 µg).

La uniformidad de distribución de los principios activos y los rendimientos en aerosol se evaluaron tal como se ha indicado en el Ejemplo 2.

15 Los resultados se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

	Principio activo
	FF
Uniformidad de distribución	99,6 (± 1,6)
Dosis administrada [µg]	4,76 (± 0,2)
Masa de partículas finas [µg]	3,05
Fracción de partículas finas [%]	66,3
Masa de partículas finas intermedias [µg]	1,05
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	2,10
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	0,78
Fracción de partículas finas intermedias [%]	22,0
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	44,1
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	16,3
MDAM [µm]	1,63

BG	
Uniformidad de distribución	101,5 (± 2,5)
Dosis administrada [µg]	20,03 (± 0,8)
Masa de partículas finas [µg]	11,43
Fracción de partículas finas [%]	57,1
Masa de partículas finas intermedias [µg]	5,94
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	5,49
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	1,75
Fracción de partículas finas intermedias [%]	29,7
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	27,4
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	8,7
MDAM [µm]	2,15
DPB	
Uniformidad de distribución	100,2 (± 1,2)
Dosis administrada [µg]	80,9 (± 3,1)
Masa de partículas finas [µg]	50,0 (± 1,2)
Fracción de partículas finas [%]	61,8
Masa de partículas finas intermedias [µg]	17,3
Masa de partículas extrafinas < 2 µm [µg]	32,7
Masa de partículas extrafinas < 1 µm [µg]	13,1
Fracción de partículas finas intermedias [%]	21,4
Fracción de partículas extrafinas < 2 µm [%]	40,3
Fracción de partículas extrafinas < 1 µm [%]	16,2
MDAM [µm]	1,62

A partir de los datos de la Tabla 2, se puede apreciar que la formulación de polvo muestra tanto una excelente homogeneidad como una alta fracción respirable (FPF), de la totalidad de los tres principios activos.

En cuanto al glicopirrolato, se obtiene una FPF intermedias de aproximadamente el 30 %.

Ejemplo de referencia del documento WO 2015/004243

- 5 Se prepararon dos formulaciones de polvo según las enseñanzas de los Ejemplos 1, 3, 4 y 5 del documento WO 2015/004243.

Sus rendimientos en aerosol, evaluados tal como se ha indicado en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, se indican en la Tabla 4.

MF significa aparato de mecanofusión y CY significa aparato Cyclomix™

Tabla 3

	Lote de CY	Lote de MF
FF		
Dosis administrada [μg]	5,3	5,8
Masa de partículas finas [μg]	4,0	4,3
Fracción de partículas finas [%]	75,9	73,4
Fracción de masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	3,0	3,2
Masa de partículas finas intermedias [μg]	1,00	1,07
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	56,6	55,2
Fracción de partículas finas intermedias [%]	18,8	18,4
MDAM [μm]	1,16	1,16
BG		
Dosis administrada [μg]	11,6	11,9
Masa de partículas finas [μg]	6,6	6,4
Fracción de partículas finas [%]	53,8	57,2
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	4,0	4,0
Masa de partículas finas intermedias [μg]	2,6	2,5
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	34,5	33,6
Fracción de partículas finas intermedias [%]	22,4	21,0
MDAM [μm]	1,78	1,75
Dosis administrada [μg]	90,6	95,7
Masa de partículas finas [μg]	64,5	66,9
Fracción de partículas finas [%]	71,2	69,9
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	48,8	50,0
Masa de partículas finas intermedias [μg]	15,7	16,9
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	53,9	52,2
Fracción de partículas finas intermedias [%]	17,3	17,7
MDAM [μm]	1,08	1,13

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una formulación de polvo para inhalación para su uso en un inhalador de polvo seco, comprendiendo dicha formulación de polvo:

(A) un vehículo, que comprende:

- 5 (a) una fracción de partículas gruesas de un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de al menos 175 μm ; y
 (b) una fracción de partículas finas, que consiste en una mezcla del 90 al 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de una sal de un ácido graso, en la que al menos el 90 % de la totalidad de dichas partículas finas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros,

10 en el que la relación en peso de dichas partículas finas respecto a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y (B) partículas micronizadas de un fármaco antimuscarínico, un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) y, opcionalmente, un corticoesteroide inhalado (CEI), como principios activos, en el que dicho procedimiento comprende:

- 15 (i) mezclar dicho vehículo, dicho agonista β_2 de acción prolongada y, opcionalmente, dicho corticoesteroide inhalado en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no menor de 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
 (ii) añadir dicho fármaco antimuscarínico a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos,

en el que

el agonista β_2 de acción prolongada es seleccionado del grupo que consiste en formoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol;

25 el fármaco antimuscarínico es seleccionado del grupo que consiste en bromuro o cloruro de glicopirronio, bromuro de tiotropio, bromuro de umeclidinio y bromuro de aclidinio;

el corticoesteroide inhalado es seleccionado del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona y su forma de monohidrato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, además: (iii) mezclar adicionalmente la formulación obtenida en (ii), para lograr una distribución homogénea de dichos principios activos.

30 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el fármaco antimuscarínico es bromuro de glicopirronio, el CEI es dipropionato de beclometasona, el ABAP es dihidrato de fumarato de formoterol.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de un ácido graso es seleccionada del grupo que consiste en estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio; estearil lactilato de sodio; lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio.

35 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la sal del ácido graso es estearato de magnesio.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la Etapa i), el mezclado es realizado a 16-32 r.p.m., durante un tiempo comprendido entre 60 y 120 minutos.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la Etapa ii), el mezclado es realizado durante un tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos.

40 8. Una formulación de polvo para su uso en cualquier inhalador de polvo seco, que comprende:

(A) un vehículo, que comprende:

- 45 (a) una fracción de partículas gruesas de un vehículo fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula medio de al menos 175 μm ; y
 (b) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla del 90 al 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y del 0,5 al 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en la que al menos el 90 % de la totalidad de dichas partículas finas tiene un diámetro en volumen inferior a 15 micrómetros,

50 en el que la relación en peso de dichas partículas finas respecto a dichas partículas gruesas es de 5:95 a 30:70; y (B) partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio, dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dipropionato de beclometasona, como principios activos, en el que dicha formulación se puede obtener mediante un procedimiento que comprende:

(i) mezclar dicho vehículo, dicho dihidrato de fumarato de formoterol y, opcionalmente, dicho dipropionato de

- 5 beclometasona en un recipiente de un mezclador agitador a una velocidad de rotación no inferior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no menor de 60 minutos, para obtener una primera mezcla; y
(ii) añadir dicho bromuro de glicopirronio a dicha primera mezcla, para obtener una segunda mezcla, y mezclar dicha segunda mezcla a una velocidad de rotación no superior a 16 r.p.m. durante un tiempo de no más de 40 minutos; y en el que la fracción de partículas finas intermedias de bromuro de glicopirronio es superior al 25 %.
9. El polvo según la reivindicación 8, en el que el procedimiento comprende, además:
(iii) mezclar adicionalmente la formulación obtenida en (ii), para lograr una distribución homogénea de dichos principios activos.
- 10 10. La formulación de polvo según la reivindicación 8 o 9, en la que la fracción de partículas finas intermedias está comprendida entre el 28 y el 40 %.
11. La formulación de polvo según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable es monohidrato de alfa-lactosa.
12. La formulación de polvo según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que las partículas gruesas tienen un diámetro en masa comprendido entre 210 y 360 μm .
- 15 13. Un dispositivo inhalador de polvo seco lleno de la formulación de polvo seco de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12.
14. La formulación de polvo seco de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 para su uso para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias.
- 20 15. La formulación de polvo seco para su uso según la reivindicación 14, en la que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).