

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 073**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2015 PCT/EP2015/062764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189168**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2015 E 15731264 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3151812**

54 Título: **Partículas de inhalación que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un corticoesteroide y un beta-adrenérgico**

30 Prioridad:

09.06.2014 EP 14171644

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

01.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MIOZZI, MICHELE;
ROUSE, TIMOTHY J y
BRAMBILLA, GAETANO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 797 073 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

Partículas de inhalación que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un corticoesteroide y un beta-adrenérgico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a partículas que comprenden tres ingredientes activos para administración por inhalación.

En particular, la invención se refiere a partículas que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista de receptor adrenérgico β_2 , y un corticoesteroide inhalado, a un proceso para su preparación y su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedad y muerte en todo el mundo. De hecho, muchas personas se ven afectadas por enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de los pulmones, una categoría caracterizada por vías respiratorias inflamadas y de fácil colapso, obstrucción del flujo de aire, problemas de exhalación y frecuentes visitas a clínicas médicas y hospitalizaciones. Los tipos de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de los pulmones 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 de salud. De este modo, los objetivos del tratamiento de la EPOC incluyen no sólo el alivio de los síntomas y la prevención de la progresión de la enfermedad, sino también la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones.

Si bien las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, no retardan de manera inequívoca la progresión a largo plazo ni abordan todos los componentes de la enfermedad. Con la carga de la EPOC en continuo aumento, se están investigando nuevas y mejores estrategias de tratamiento para optimizar la farmacoterapia y, en particular, las terapias combinadas, con vistas a sus modos de acción complementarios que permitan abordar los múltiples componentes de la enfermedad. Las evidencias obtenidas de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticoesteroide inhalado y un agonista de receptor adrenérgico β_2 , puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados a cada tratamiento por separado en pacientes con EPOC más grave.

Actualmente, hay diversas clases recomendadas de terapia para la EPOC, de las cuales los broncodilatadores tal como β_2 -agonistas y anticolinérgicos son el pilar del manejo de síntomas en enfermedad leve y moderada, prescritos según la necesidad para la EPOC leve y como terapia de mantenimiento para la EPOC moderada.

Dichos broncodilatadores son administrados eficientemente por inhalación, aumentando así el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

Para el tratamiento de una EPOC más severa, las directrices recomiendan la adición de corticosteroides inhalados (ICS) a la terapia broncodilatadora de larga duración. Han sido investigadas combinaciones de terapias con vistas a sus modos de acción complementarios que permitan abordar múltiples componentes de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un CSI y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), puede proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada tratamiento por separado en pacientes con EPOC moderada a grave.

Además, hay evidencias que sugieren acciones sinérgicas del LABA y el ICS a condición de que ambos ingredientes activos estén presentes en el mismo sitio de acción, por ejemplo, las vías respiratorias periféricas pequeñas del árbol pulmonar. Sin suscribir a ninguna teoría, esto también puede ocurrir si el fármaco antimuscarínico es administrado en dicho sitio de acción.

Una combinación triple interesante, actualmente bajo investigación, incluye:

i) formoterol, en particular su sal de fumarato dihidratado (en adelante en la presente memoria denominado FF), un agonista de receptor adrenérgico β_2 de larga duración, actualmente usado clínicamente en el tratamiento de asma bronquial, EPOC y trastornos relacionados;

50 ii) bromuro de rac-glicopironio (en adelante en la presente memoria denominado GB), un fármaco antimuscarínico recientemente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC;

iii) dipropionato de beclometasona (en adelante en la presente memoria denominado DPB), un potente corticoesteroide antiinflamatorio, disponible en un amplio número de marcas para la profilaxis y/o tratamiento de asma y otros trastornos respiratorios.

5 Por el otro lado, los productos de inhalación combinada actuales pueden estar sujetos a una gran variabilidad en la administración de la dosis de cada ingrediente activo, que a su vez puede perpetuarse en función de las condiciones de almacenamiento del producto.

Por lo tanto, sería ventajoso proporcionar un proceso que permita la preparación de partículas combinadas para inhalación que permita la administración de los tres ingredientes activos sin variaciones significativas de la dosis.

10 Además, aún es necesario mejorar el control terapéutico de los individuos que presentan enfermedades respiratorias que afectan a las vías respiratorias periféricas pequeñas.

Por lo tanto, sería muy ventajoso proporcionar un proceso que permita la preparación de partículas combinadas a través de las que los tres ingredientes activos puedan llegar simultáneamente al tracto distal del árbol respiratorio y, por lo tanto, mejorar los resultados de las vías respiratorias pequeñas y el control asociado.

15 En la técnica anterior, han sido propuestos diferentes enfoques de preparación de partículas que incorporan una combinación de dos o más ingredientes activos. Por ejemplo, los documentos WO 02/28377, WO 2010/097188, y WO 2013/021199 desvelan partículas que incorporan, *inter alia*, un LABA y un ICS.

20 El documento US 2011/150782 desvela formulaciones en aerosol que comprenden bromuro de glicopironio en combinación con formoterol, útiles para la prevención o tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La formulación comprende además un propulsor HFA, un codisolvente, y una cantidad de ácido inorgánico suficiente para estabilizar los componentes de bromuro de glicopironio y formoterol. Opcionalmente, la formulación puede comprender además dipropionato de beclometasona.

25 El documento US 2011/262543 desvela un proceso de preparación de partículas portadoras para una formulación en polvo seco para inhalación, en particular con cargas electrostáticas reducidas, dichas partículas portadoras comprenden: (i) una fracción de partículas comicronizadas constituidas por una mezcla de un excipiente y un aditivo, cuya mezcla tiene un diámetro de media de masa (DMM) menor que 20 micrómetros; y (ii) una fracción de partículas gruesas de excipiente con un DMM igual o mayor que 80 micrómetros.

Sin embargo, ninguno de dichos documentos desvela partículas que incorporen una combinación de sales de formoterol, dipropionato de beclometasona y sales de glicopironio. Además, ninguno se expide sobre el problema de alcanzar el tracto distal del árbol respiratorio.

30 **Sumario de la invención**

La invención está dirigida a micropartículas multicomponentes para uso en una formulación para inhalación, cada micropartícula comprende una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y un bromuro de glicopironio en una relación comprendida entre 35:10:55 y 94:1:5 p/p/p, por lo que dichas micropartículas están caracterizadas por un factor de forma comprendido entre 0,95 y 1,05 y pueden ser obtenidas mediante un proceso que comprende las etapas de:

a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente que consiste en una mezcla de etanol:agua en una relación de 85:15 a 95:5 v/v;

b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos y

c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas.

40 Ventajosamente al menos 90% de todas las micropartículas mencionadas con anterioridad tienen un diámetro de volumen igual o menor que 4,5 micrómetros, preferentemente igual o menor que 4,0 micrómetros, y el diámetro de media del volumen de dichas micropartículas está comprendido entre 1,0 y 3,0 micrómetros, preferentemente 1,2 y 2,5 micrómetros, más preferentemente entre 1,5 y 2,2 micrómetros.

45 En un segundo aspecto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas en aerosol para inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) que comprenden las micropartículas mencionadas en suspensión en un gas propulsor licuado.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) que comprende un bote llenado con la mencionada formulación farmacéutica en aerosol y una válvula de medición para administración de una dosis diaria terapéuticamente eficaz del ingrediente activo.

50 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una formulación farmacéutica en polvo seco que comprende las micropartículas mencionadas con anterioridad y, opcionalmente, un portador.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un inhalador de polvo seco llenado con la formulación en polvo seco mencionada con anterioridad.

En un sexto aspecto, la invención está dirigida a un proceso de preparación de las micropartículas reivindicadas, el proceso comprende las etapas de:

- 5 a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente adecuado;
- b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos;
- c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas; y
- d) aislar las micropartículas producidas.

10 En un séptimo aspecto, la invención se refiere a las micropartículas reivindicadas para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definiciones

15 Los términos "antagonistas de receptores muscarínicos", "fármacos antimuscarínicos" y "fármacos anticolinérgicos" pueden ser usados como sinónimos.

El término "sal de glicopironio farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

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

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

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

El término "disolvente" es usado para designar el medio en el que son disueltos los ingredientes activos, mientras que el término "antidisolvente" es usado para designar el medio en el que es producida la cristalización.

30 El término "partícula multicomponente" se refiere a la partícula individual más pequeña y discreta que comprende una combinación de tres ingredientes activos. Dicha partícula individual está diseñada en forma esférica.

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

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

En términos generales, el tamaño de partículas es cuantificado midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser.

35 El tamaño de partículas también puede ser cuantificado midiendo el diámetro de la masa mediante un instrumento conocido adecuado tal como, por ejemplo, el analizador de tamices.

El diámetro de volumen (VD) se refiere al diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño de las partículas).

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

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

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

El intervalo es el ancho de la distribución basado en el cuantil de 10%, 50% y 90% y es calculado de acuerdo con la fórmula.

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

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

10 Tras la aerosolización, el tamaño de partículas es expresado en términos de diámetro aerodinámico de masa (DAM), mientras que la distribución del tamaño de partículas es expresado en términos de diámetro aerodinámico de media de masa (DAMM) y desviación estándar geométrica (DEG). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El DAMM corresponde al diámetro aerodinámico de masa de 50 por ciento en peso de las partículas.

En la formulación final, el tamaño de partículas de las micropartículas de la invención puede ser determinado mediante microscopía electrónica de barrido de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

15 El término "sinérgico" significa que la actividad de los ingredientes activos es mayor que la esperada al sumar sus respectivas actividades individuales en un ensayo determinado.

La expresión "mezcla interactiva u ordenada" se refiere a la formulación en polvo para inhalación que comprende una sustancia portadora fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte, a la que son unidas por adhesión las partículas de compuestos activos micronizados, a fin de lograr y mantener así un material mixto adecuado, es decir, la homogeneidad de la mezcla.

20 El término "superficie relativamente muy fisurada" significa una superficie en la que hay hendiduras y valles y otras regiones cóncavas, denominadas colectivamente en la presente memoria fisuras. Dichas superficies de las partículas excipientes gruesas pueden ser definidas en términos de índice de fisura o coeficientes de rugosidad, como es desvelado en los documentos WO 01/78695 y WO 01/78693, y pueden ser caracterizadas de acuerdo con la descripción realizada en dichos documentos.

25 El término "gránulos duros" se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está formado por partículas excipientes gruesas.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que es manipulada fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de asegurar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéutica efectiva.

30 Las características del flujo pueden ser evaluadas mediante diferentes pruebas, tal como el ángulo de reposo, índice de Carr, relación de Hausner o caudal a través de un orificio.

En el contexto de la presente solicitud, las propiedades de flujo son probadas midiendo el flujo a través de un orificio de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 7.3, 7^o Edición.

35 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a un polvo en el que, tras la mezcla, la uniformidad de la distribución de un componente, expresada como coeficiente de variación (CV), también denominada desviación estándar relativa (RSD), es menor que 5,0%. Normalmente, es determinada de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, tomando muestras de diferentes partes del polvo y probando el componente por HPLC u otros procedimientos analíticos equivalentes, tal como UPLC.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de las partículas de ingrediente activo que llegarían a los pulmones de un paciente.

40 La fracción respirable es evaluada usando un aparato *in vitro* adecuado tal como el Impactador de Cascada de Andersen (ACI), Impactador Líquido Multietapa (MLSI) o el Impactador de Próxima Generación (NGI), de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 7.3, 7^o Edición.

45 Es calculada por la relación porcentual de la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) a la dosis administrada.

La dosis administrada es calculada a partir de la deposición acumulada en el aparato, mientras que la masa de partículas finas es calculada a partir de la deposición de partículas con un diámetro < 5,0 micrómetros.

5 En el contexto de la presente solicitud, la formulación es definida como formulación extrafina cuando es capaz de administrar una fracción de partículas con un tamaño de partícula igual o menor que 2,0 micrómetros igual o mayor que 20%, preferentemente igual o mayor que 25%, más preferentemente igual o mayor que 30% y/o es capaz de administrar una fracción de partículas con un tamaño de partícula igual o menor que 1,0 micrómetros igual o mayor que 10%, preferentemente igual o mayor que 20%.

La expresión "químicamente estable" se refiere a un ingrediente activo que, tras el almacenamiento de las micropartículas, cumple los requisitos de la directriz de EMEA CPMP/QWP/122/02 relativa a 'Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products'.

10 La expresión "físicamente estable" se refiere a las micropartículas que no muestran ningún cambio sustancial en la morfología, ninguna transición del estado amorfo al cristalino o viceversa, ningún crecimiento en el tamaño de partículas durante el almacenamiento durante al menos un mes a temperatura ambiente y una humedad relativa de 60%, según lo determinado de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

15 La expresión "buena constancia de la relación de ingredientes activos" significa que los tres ingredientes activos, tras la administración de una dosis terapéutica única, mantienen sustancialmente la misma relación que la relación predeterminada de dichos dos ingredientes activos en la formulación, es decir, que la desviación estándar relativa (RSD) de la relación de las cantidades de medicamentos medidas en un aparato *in vitro* tal como NGI es menor que 15%, preferentemente menor que 10%.

El término "prevención" significa un enfoque para reducir el riesgo de aparición de una enfermedad.

20 El término "tratamiento" significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, el alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, la prevención de la propagación de la enfermedad, el retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de enfermedad, y la 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 es recibido tratamiento.

25 De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA), el "asma severa persistente" es definido como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas frecuentes de asma nocturna, limitación de actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) igual o menor que 60% previsto y con una variabilidad mayor que 30%.

30 De acuerdo con las directrices de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD), la "EPOC severa" es una forma caracterizada por una relación entre FEV₁ y la Capacidad Vital Forzada (FVC) menor que 0,7 y FEV₁ entre 30% y 50% previstos. La forma muy severa está caracterizada además por una insuficiencia respiratoria crónica.

35 La expresión "dosis única con efecto terapéutico" significa la cantidad de ingrediente activo que es administrada de una sola vez por inhalación al accionar el inhalador. Dicha dosis puede ser administrada en una o más accionamientos, preferentemente un accionamiento (disparo) del inhalador.

"Accionamiento" se refiere a la liberación de los ingredientes activos del dispositivo por una única activación (por ejemplo, mecánica o respiratoria).

40 La expresión "insoluble en agua o escasamente soluble en agua" es usada en referencia a la solubilidad en agua, tal como es definida en la Farmacopea Europea 4^o Ed., 2003, página 2891.

El término 'UPLC-PDA' se refiere a un instrumento de Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento acoplado a un detector de Matriz de Fotodiodos.

Figuras

Figura 1 - micrográficas SEM de las micropartículas de la invención obtenidas por secado por pulverización.

Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a micropartículas multicomponentes para uso en una formulación para inhalación, cada micropartícula comprende una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio.

El formoterol puede estar presente en forma de sal de fumarato dihidratado.

50 El glicopirronio puede ser usado en forma de cualquiera de los enantiómeros o diastereoisómeros puros o cualquier combinación de los mismos en la práctica de la presente invención. En una realización preferente, es usada la mezcla racémica 1:1 (3S,2'R), (3R,2'S), también denominada rac-glicopirronio.

El dipropionato de beclometasona puede ser anhídrido o estar presente en forma de monohidrato.

En la realización preferente de la invención, cada micropartícula consiste en una combinación de fumarato de formoterol o su forma dihidratada, bromuro de glicopironio y dipropionato de beclometasona.

5 La relación en peso en que los tres ingredientes activos, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopironio, están presentes en las micropartículas está predeterminada de manera tal que se obtenga la dosis única terapéuticamente eficaz deseada de cada ingrediente activo.

A continuación, es indicada la relación en peso entre los tres ingredientes activos por referencia a la forma anhidra de dipropionato de beclometasona (BDP), a la sal de fumarato dihidratado de formoterol (FF) y a la sal de bromuro de glicopironio (GB).

10 Ventajosamente, dicha relación está comprendida entre 35:10:55 y 94:1:5 p/p/p. En una realización preferente la relación puede estar comprendida entre 70:10:20 y 92:2:6.

15 Los ejemplos de relaciones de acuerdo con la invención son: 84,4:5,1:10,5 p/p/p para administrar 100 mcg de BDP, 6 mcg de FF, y 12,5 mcg de GB; 91,5:2,7:5,7 p/p/p para administrar 200 mcg de BDP, 6 mcg de FF, y 12,5 GB; 73,0:8,8:18,2 p/p/p para administrar 50 mcg de BDP, 6 mcg de FF, y 12,5 GB; 80,3:9,6:10,1 p/p para administrar 100 mcg de BDP, 12 mcg de FF, y 12,5 mcg de GB; 89,1:5,3:5,6 p/p para administrar 200 mcg de BDP, 12 mcg de FF, y 12,5 mcg de GB; 72,7:4,4:22,9 para administrar 200 mcg de BDP, 12 mcg de FF y 63 mcg de GB; 59,2:3,5:37,3 p/p para administrar 100 mcg de BDP, 6 mcg de FF y 63 mcg de GB, 76,3:4,6:19,1 p/p para administrar 100 mcg de BDP, 6 mcg de FF, y 25 mcg de GB y 84,4:5,1:10,5 p/p para administrar 200 mcg de BDP, 12 mcg de FF, y 25 mcg de GB.

20 En una realización preferente, los tres ingredientes activos pueden estar presentes en una relación de 84,4:5,1:10,5, o 91,5:2,7:5,7 o 73,0:8,8:18,2 p/p/p, más preferentemente de 84,4:5,1:10,5 p/p/p.

Tras la preparación, las micropartículas de la invención resultaron ser químicamente estables.

Tras la administración, muestran una buena constancia de la relación de ingredientes activos y generan una alta fracción de partículas extrafinas que indican que pueden ser adecuadas para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades que afectan al tracto distal del árbol respiratorio.

25 Además, las micropartículas de la invención tienen una forma esférica uniforme y regular que exhibe fuerzas de adhesión más homogéneas a lo largo de todo el polvo, que a su vez están asociadas con los rendimientos mejorados de IPS.

El factor de forma es usado para caracterizar la forma de las micropartículas.

30 Por consiguiente, las micropartículas de la invención están caracterizadas por un factor de forma comprendido entre 0,95 y 1,05.

El factor de forma es determinado de acuerdo con la siguiente ecuación informada en Kumar S *et al.* *Curr Appl. Phys.* Influence of metal powder shape on drag coefficient in a spray jet, 2009, 9, 678-682

$$SF = 1/RN$$

en la que:

35 RN indica la redondez de la partícula y es calculada aplicando la siguiente fórmula:

$$RN = p^2 / 4\pi A$$

en la que p y A son los valores de media del perímetro y área, respectivamente, de al menos diez partículas esféricas medidas a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM).

Alternativamente, la media de perímetro y área puede ser medida por un microscopio óptico.

40 En Kumar S *et al.* se informa que los factores de forma (SF) del círculo son 1,00. También se informa que la desviación de la unidad conduce a la irregularidad de la partícula, pero se puede considerar que las partículas con un valor SF mayor que 0,8 tienen una forma esférica.

45 La microscopía electrónica de barrido (SEM) o microscopía óptica también pueden ser usadas para apreciar cualitativamente las características de las partículas de polvo de la invención, tal como la forma de las partículas y su morfología superficial.

Dado que las micropartículas de la invención deben ser administradas a los pulmones por inhalación, al menos 90% de estas deben tener un diámetro de volumen igual o menor que 6 micrómetros.

Por el otro lado, es bien sabido que la mayoría de los enfoques terapéuticos disponibles tienden a estar asociados con un escaso control terapéutico de los individuos que exhiben enfermedades respiratorias que afectan las vías respiratorias pequeñas tal como el fenotipo de asma de las vías respiratorias pequeñas.

5 Por medio de las micropartículas de la invención, los tres ingredientes activos pueden alcanzar simultáneamente el tracto distal del árbol respiratorio, por lo que pueden actuar sinérgicamente y mejorar los resultados de las vías respiratorias pequeñas y el control asociado.

10 De hecho, dichas micropartículas están caracterizadas por una distribución del tamaño de partículas seleccionada, estrecha y bien definida, en la que al menos 90% de todas estas tienen un diámetro de volumen menor que 4,5 micrómetros, preferentemente igual o menor que 4,0 micrómetros, y su diámetro de media de volumen está comprendido entre 1,0 y 3,0 micrómetros, más ventajosamente entre 1,2 y 2,5 micrómetros, preferentemente entre 1,5 y 2,2 micrómetros.

Ventajosamente, no más que 10% de dichas micropartículas tienen un diámetro de volumen menor que 0,2 micrómetros, preferentemente igual o menor que 0,5 micrómetros, más preferentemente igual o menor que 0,6 micrómetros.

15 De esto se desprende que el ancho de la distribución del tamaño de las partículas de cada ingrediente activo, expresado como intervalo, debe comprender ventajosamente entre 1,0 y 4,0, más ventajosamente entre 1,2 y 3,5, preferentemente entre 1,5 y 2,0. De acuerdo con Chew *et al.* J Pharm Pharmaceut ICS 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v, 0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

20 El tamaño del ingrediente activo de las partículas es determinado midiendo el diámetro característico de la esfera equivalente, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser. En los ejemplos informados, el diámetro de volumen ha sido determinado usando un aparato de Malvern. Sin embargo, los expertos en la técnica pueden usar otro aparato equivalente.

25 Cuando sea determinado por el procedimiento de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido por los expertos en la técnica, el Área de Superficie Específica de las micropartículas de la invención estará comprendida entre 1,5 y 3,5 m²/g, preferentemente entre 2,0 y 3,0 m²/g, preferentemente entre 2,2 y 2,8 m²/g.

30 Las fuerzas de cohesión y adhesión de las micropartículas de la invención también son evaluadas por microscopía de fuerza atómica (AFM) de acuerdo con el procedimiento experimental informado en el Ejemplo 2. Es usado un lecho de polvo de monohidrato de alfa-lactosa para realizar las mediciones. Este lecho de polvo representa una superficie heterogénea en la que el área de contacto para la adhesión es altamente variable. A su vez, el área de contacto es un factor dominante en la determinación de la fuerza de interacción. La comparación de las fuerzas de adhesión y cohesión obtenidas sugiere que no hay ninguna diferencia estadística en la magnitud de la interacción de las micropartículas de la invención consigo mismas o con el polvo de lactosa. En agudo contraste, los ingredientes activos micronizados comunes son fuertemente adhesivos o cohesivos. En virtud de dichas propiedades, las micropartículas de la invención pueden exhibir una mejor dispersión cuando son formuladas como mezclas interactivas ordenadas con partículas excipientes de lactosa como portadoras. De hecho, son menos propensas a dar lugar a la formación de aglomerados estables como los ingredientes activos micronizados comunes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de las micropartículas de la invención que comprende las etapas de:

- 40
- a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente adecuado;
 - b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos;
 - c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas; y
 - d) aislar las micropartículas producidas.

45 Como un resultado de dicho proceso, las micropartículas son obtenidas como un polvo completamente amorfo en el que cada ingrediente activo está presente en forma amorfa.

50 En lo que respecta a la etapa a), la selección del disolvente es fundamental ya que, además de tener una alta capacidad de solubilización para los tres ingredientes activos, debe tener un grado adecuado de volatilidad y características de difusión dentro de las gotitas atomizadas. De hecho, estas propiedades afectan significativamente a la distribución del tamaño de partículas de las micropartículas resultantes.

Los expertos en la técnica deben ser capaces de seleccionar el disolvente con relación a la distribución del tamaño de partícula deseada.

Ventajosamente, el disolvente puede ser seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, agua, DMSO, acetonitrilo y sus mezclas.

En una realización preferente del proceso de acuerdo con la invención, el disolvente es una mezcla de etanol: agua que oscila de 85:15 a 95:5 v/v, preferentemente 90:10 v/v.

- 5 Para la etapa b), cualquier sistema de atomización basado en aerosoles puede ser usado para la generación del aerosol. Son bien conocidos diversos sistemas para generación de aerosoles. El aerosol puede, por ejemplo, ser generado a partir de la sustancia deseada disuelta en un disolvente adecuado por pulverización electrohidrodinámica, atomizador de alta presión de aire u otros generadores de aerosol, incluyendo sistemas neumáticos, sistemas giratorios (trompo), boquillas de pulverización, nebulizadores, sistemas de evaporación de propulsores, transductores piezoeléctricos y transductores ultrasónicos.

10 En una realización preferente, las micropartículas son preparadas mediante secado por pulverización. En este caso, la solución de la etapa a) es introducida en el cuarto de secado de un secador por pulverización a través de un dispositivo de atomización para formar gotitas y las gotitas atomizadas son secadas por la introducción de una corriente de gas secante precalentado en dicho cuarto de secado.

- 15 Ventajosamente, puede ser usado cualquier atomizador comercialmente disponible.

Los expertos en la técnica ajustan adecuadamente las condiciones de la generación de aerosoles tal como la temperatura de la solución, la caudal de la solución y la presión del gas portador con relación a la distribución del tamaño de las partículas deseadas de las micropartículas y el tamaño de la partida.

- 20 En una realización particular de la invención, puede ser preferente obtener micropartículas parcialmente amorfas o cristalinas en el sentido de que al menos uno de los ingredientes activos esté en forma cristalina.

En este caso, en la etapa d) del proceso de preparación mencionado con anterioridad, las micropartículas son recogidas en un recipiente que contiene un antisolvente para los tres ingredientes activos; después es aplicado un ultrasonido de alta intensidad para cambiar la morfología de las micropartículas e inducir la cristalización de al menos uno de los tres ingredientes activos presentes en la micropartícula. Finalmente, las micropartículas son aisladas de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

- 25 Ventajosamente, el antisolvente puede ser seleccionado del grupo que consiste en n-heptano, ciclohexano, e hidrocarburos fluorados tal como perfluorodecalina.

En los documentos WO 2010/007447 y WO 2010/097188 son desvelados detalles adicionales sobre las condiciones para inducir la cristalización.

- 30 Las micropartículas parcialmente amorfas o cristalinas pueden ser aisladas en forma adicional y recogidas.

Cuando las micropartículas de la invención que comprenden fumarato de formoterol, dipropionato de beclometasona y bromuro de glicopironio son aisladas como un polvo amorfo, contienen los tres ingredientes activos en la forma anhidra.

- 35 Por el contrario, cuando dichas micropartículas son aisladas como un polvo parcialmente amorfo o cristalino, pueden contener fumarato de formoterol en forma de dihidrato y dipropionato de beclometasona en forma de monohidrato.

En una realización particular, los tres ingredientes activos de las micropartículas están en forma cristalina.

En este caso, ventajosamente la extensión de la cristalinidad, expresada como % en peso de la micropartícula cristalina con respecto al peso total de la micropartícula, es mayor que 90%, preferentemente mayor que 95%.

- 40 La amorficidad y/o cristalinidad y su extensión pueden ser determinadas usando difracción de polvo de rayos X u otras técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tal como calorimetría diferencial de barrido (DSC) o microcalorimetría.

La presencia de todos los ingredientes activos en las micropartículas pudo ser detectada por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica tal como espectroscopia Raman y la espectroscopia de RMN CP-MAS ¹³C de estado sólido.

- 45 Las micropartículas de la invención son físicamente estables al ser almacenadas durante al menos un mes.

Sin embargo, en el caso de las micropartículas amorfas o parcialmente amorfas, puede lograrse una mayor estabilización del estado amorfo con la ayuda de excipientes adecuados en la formulación farmacéutica pertinente para inhalación, por ejemplo, manitol, leucina o trehalosa.

En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración por inhalación que comprende las micropartículas de la invención. Dichas micropartículas pueden ser formuladas junto con uno o más excipientes, aditivos, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 Por ejemplo, la formulación puede ser proporcionada en forma de suspensión en un propulsor como portador de aerosol que es administrada mediante inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp).

El IDMp comprende un recipiente en el que es llenada la formulación y una válvula dosificadora para administrar una dosis diaria terapéuticamente eficaz de la formulación.

10 En ciertas realizaciones el portador del aerosol puede consistir en un propulsor no basado en clorofluorocarburo, tal como hidrofluorocarburo (HFA). En particular, ventajosamente pueden ser usados los propulsores HFA 134a y HFA 227 o sus mezclas.

La formulación de la suspensión puede comprender excipientes adicionales tal como surfactantes y agentes humectantes.

15 En una realización preferente, la formulación es proporcionada en forma de polvo seco para inhalación, más preferentemente en forma de mezcla interactiva u ordenada, por dilución de las partículas de la invención en un excipiente fisiológicamente aceptable y farmacológicamente inerte que consiste en partículas gruesas.

20 Ventajosamente, dicha formulación en polvo para inhalación puede comprender las partículas de acuerdo con la invención y partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, por ejemplo, partículas con un MMD mayor que 90 micrómetros y preferentemente el MD comprende entre 50 y 500 micrómetros, más preferentemente entre 150 y 400 micrómetros, incluso más preferentemente entre 210 y 355 micrómetros. En otra realización, las partículas gruesas tienen un MD comprendido entre 90 y 150 micrómetros.

En una de las realizaciones preferentes, cuando el MD está comprendido entre 210 y 355 micrómetros, las partículas excipientes gruesas tienen preferentemente una superficie relativamente muy fisurada.

25 Preferentemente, la formulación en polvo mencionada con anterioridad además puede comprender una fracción de partículas con un MMD menor que 35 micrómetros preferentemente menor que 15 micrómetros, más preferentemente menor que 10 micrómetros, compuesto de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y partículas de un material de aditivo seleccionado de la clase de los antiadherentes tal como los aminoácidos leucina e isoleucina o de los lubricantes tal como estearato de magnesio, alcohol estearílico de fumarato de estearil sodio, ácido esteárico y monopalmitato de sacarosa (en adelante en la presente memoria la fracción de premezcla).

30 El excipiente fisiológicamente aceptable puede estar constituido por cualquier material amorfo o cristalino fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte, de origen animal o vegetal o una combinación de ambos. Los materiales preferentes son los azúcares cristalinos y, por ejemplo, los monosacáridos tal como glucosa o arabinosa, o disacáridos tal como maltosa, trehalosa, sacarosa, dextrosa o lactosa. También pueden ser usados polialcoholes tal como manitol, sorbitol, maltitol y lactitol. El material más preferente es α -lactosa monohidrato.

35 Los ejemplos de lactosa comercial son Capsulac™, Inhalac™ y Pharmatose™. Un ejemplo de manitol comercial es Pearlitol™.

En una realización preferente, la fracción de premezcla está compuesta por 98% en peso de α -lactosa monohidrato y 2% en peso de estearato de magnesio y la relación entre la fracción de micropartículas y la fracción de partículas gruesas fabricadas con partículas de α -lactosa monohidrato es de 10:90% en peso, respectivamente.

40 La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está ventajosamente comprendida entre 0,02% y 1,0% en peso total de la formulación, preferentemente entre 0,05 y 0,5% en peso, más preferentemente entre 0,1 y 0,4% en peso, incluso más preferentemente entre 0,2 y 0,3% en peso.

45 La formulación en polvo para inhalación que comprende las micropartículas de acuerdo con la invención está dotada de buenas propiedades de fluidez y está caracterizada por un alto grado de homogeneidad. De hecho, tras la mezcla, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es menor que 5%.

Dicha formulación en polvo puede ser administrada por inhalación con cualquier tipo de IPS conocido en la técnica.

50 Los inhaladores de polvo seco pueden estar divididos en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas presubdivididas del compuesto activo; ii) inhaladores de polvo seco multidosis (IPMD), ya sea con dosis únicas presubdivididas o precargados con cantidades de ingrediente activo suficientes para dosis múltiples. Sobre la base de los caudales inspiratorios requeridos (l/min), que a su vez dependen estrictamente de su diseño y características mecánicas, los IPS están divididos en: i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min); ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min); iii) dispositivos de alta resistencia (aproximadamente 30 l/min).

Las formulaciones en polvo seco que comprenden las micropartículas de la invención son particularmente adecuadas para IPS multidosis que comprenden un depósito del que pueden ser retiradas dosis terapéuticas individuales a demanda mediante el accionamiento del dispositivo, por ejemplo, el descrito en el documento WO 2004/012801.

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

Como ejemplos comercializados de dispositivos de dosis única, cabe mencionar ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline, HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim, Breezehaler™ de Novartis, y Monodosis RS01 de Plastiap.

En una realización preferente, la formulación en polvo seco es llenada en el dispositivo IPS desvelado en el documento WO 2004/012801, siendo particularmente adecuado para la administración de formulación extrafina.

10 Para proteger los IPS de la entrada de humedad en la formulación, puede ser conveniente envolver el dispositivo en un empaque flexible capaz de resistir la entrada de humedad como el desvelado en el documento EP 1760008.

Las micropartículas de la invención están indicadas para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 Otros trastornos respiratorios caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y/o presencia de moco, tal como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquiectasias, y fibrosis quística, también pueden ser beneficiados por su uso.

En ciertas realizaciones, las micropartículas de la invención son particularmente adecuadas para la prevención y/o tratamiento de formas graves y/o muy graves de trastornos respiratorios, en particular EPOC grave y/o muy grave y asma grave y persistente.

20 La invención además es ilustrada con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - fabricación de las micropartículas de acuerdo con la invención

25 15 g de una mezcla de fumarato de formoterol dihidratado (FF), dipropionato de beclometasona (BDP) y bromuro de glicopironio (GB) en una relación de 84,4:10,5:5,1% en peso son disueltos en 1500 ml de 90:10% v/v de etanol:agua.

La solución de materia prima es secada por pulverización usando un secador de pulverización de banco B290 (Buchi) con una boquilla de 2 fluidos a una velocidad de alimentación de 5 g min⁻¹.

Los parámetros de secado por pulverización son indicados en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetro	Configuración
Temperatura de entrada (°C)	125
Temperatura de salida (°C)	83
Presión del aire de atomización (mm)	35 (~414 L h ⁻¹)
Configuración del aspirador (%)	90 (~30-35 m ³ h ⁻¹)
Presión de filtro (Pa)	3000

30 Una vez completado el secado por pulverización, el ciclón y el recipiente de recogida son separados del secador por pulverización B290 y son almacenados durante 24 horas a una temperatura de 25°C y a una humedad relativa de 20%.

Es recuperado un polvo fluido con un rendimiento de 77% (11,7 g).

35

Ejemplo 2 - caracterización de las micropartículas de la invención

Las micropartículas obtenidas en el Ejemplo 1 son caracterizadas en términos de contenido de fármaco, tamaño de partícula, morfología, estado físico, fuerzas de cohesión/adhesión y área de superficie específica.

Contenido de fármaco

5 Es determinado por el ensayo UPLC-PDA (media \pm SD; n=5).

Los resultados son informados en la Tabla 2, indicando que están dentro de \pm 3% de la concentración objetivo para cada ingrediente activo (API) en el polvo secado por pulverización.

Tabla 2

API	Concentración real (% p/p)	Concentración teórica (% p/p)
BDP	82,0 \pm 0,3	84,4
GB	10,6 \pm 0,1	10,5
FF	5,1 \pm 0,0	5,1

10 **Tamaño de partículas**

El tamaño de partículas es determinado por difracción láser usando un lente R1 (Sympatec HELOS). Una muestra del polvo es dispersada para dos condiciones de medición usando una presión de aire de 50000 y 300000 Pa respectivamente (Sympatec RODOS) y se tomó una muestra a una velocidad de 5m/s de una unidad de dosificación de temperatura y humedad controladas (Sympatec ASPIROS). Los valores promedio de d[v,10], d[v,50], d[v,90] son calculados a partir de mediciones por triplicado.

15

El intervalo es calculado usando la siguiente ecuación:

$$\text{Intervalo} = [d(v, 0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$$

Los valores obtenidos para el tamaño de partículas, que son informados en la Tabla 3, no son afectados por la presión de dispersión, lo que indica que se trata de un polvo que fluye libremente sin agregados duros.

20 **Tabla 3**

Presión de dispersión (Pa)	d[v,10]	d[v,50]	d[v,90]	Intervalo
50000	0,20 (\pm 0,01)	1,83 (\pm 0,06)	3,72 (\pm 0,07)	1,92
300000	0,20 (\pm 0,01)	1,76 (\pm 0,05)	3,50 (\pm 0,04)	1,88

Morfología

25 La morfología de las micropartículas es determinada por un microscopio de barrido electrónico (SEM) usando el instrumento Jeol JSM-6480LV.

Las muestras son montadas en una cinta de carbono y almacenadas al vacío durante 12 horas antes de su análisis para evitar la desgasificación. Cada muestra es revestida con oro por rociado antes de la toma de imágenes.

30

El análisis del factor de forma es realizado de la siguiente manera. Una muestra de polvo secado por pulverización es dispersada en un cubreobjetos de vidrio circular de 10 mm y revestida con oro usando un revestimiento por rociado de Agar. Son obtenidas micrografías SEM usando un instrumento LEO1430VP a un voltaje de aceleración de 10 kV y una distancia de trabajo de 10 mm. Son obtenidas 120 micrografías SEM con una inclinación de 0° y son analizadas usando Image Pro Analyser Versión 7.0. Los parámetros de medición son ajustados para adquirir partículas individuales para el análisis de la forma y cualquier anomalía en el muestreo, es decir, selección de múltiples partículas, es eliminada manualmente. El factor de redondez (RN) es determinado usando la ecuación $RN=p/2/4\pi A$, en la que p

- 5 es el perímetro y A es el área. El factor de Forma de Partículas (PSF) es calculado a partir del factor de redondez usando la ecuación $PSF = 1/RN$. Es realizado un análisis estadístico de los datos de RN y PSF para determinar si habían sido analizadas suficientes partículas para obtener datos consistentes. El polvo exhibe una morfología esférica uniforme como es demostrado en las imágenes SEM (Figura 1). Tanto la redondez (RN) como el factor de forma de partículas, determinados por el análisis de las imágenes de 3953 partículas individuales, confirmaron la morfología esférica de las partículas (véase la Tabla 4).

Tabla 4

	Redondez	Factor de la forma de partículas
Media	1,008	0,993
S.D.	0,039	0,028
Mediana	1,000	1,000
N	3953	3953

Estado físico

- 10 Es investigado por difracción de polvo de rayos X (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
XRPD es realizada usando un Bruker AXS D8 Advance, equipado con un detector Vantec-1 y usando radiación K-alfa de Cu (1,54 Å).
En cuanto a DSC, el flujo de calor ($W g^{-1}$) en función del aumento de la temperatura ($^{\circ}C$) es determinado usando un calorímetro Q2000 de TA Instruments. Las muestras son pesadas en una placa DSC de aluminio no hermético. Las
15 muestras son equilibradas a $20^{\circ}C$ antes de que la temperatura aumentara de $5^{\circ}C min^{-1}$ a $220^{\circ}C$. El análisis es realizado por triplicado e interpretado usando el software Universal Analysis.
Tanto DSC como XRPD indican que el material es amorfo. De hecho, en comparación con los materiales de referencia, las micropartículas secadas por pulverización no muestran picos correspondientes al orden de corto alcance y estructura cristalina y es observado un halo amorfo típico.
20 No es identificado ningún punto de fusión en las trazas de DSC.

Fuerzas de cohesión/adhesión

- Las capacidades de medición de fuerza del microscopio de fuerza atómica (AFM) son usadas para medir directamente las fuerzas de adhesión entre dos superficies.
25 Para todas las mediciones de adhesión-cohesión son usados soportes de AFM en modo de contacto sin punta (Bruker) con constante de resorte calibrado (típicamente $0,2-0,4 Nm^{-1}$). Las sondas son preparadas por unión de las micropartículas a la punta del soporte, lo que es confirmado por SEM óptica y de presión variable antes de su uso. Un lecho de las micropartículas secadas por pulverización o lactosa Inhalac 50 es fijado a un sustrato de silicio usando una capa fina de pegamento. Las curvas de fuerza-distancia son registradas por monitorización de las desviaciones del soporte a medida que la sonda y la muestra son puestas en contacto (traza de aproximación) y después son
30 separadas (traza de retracción). Son obtenidos datos de cohesión/adhesión de las micropartículas y muestras de lactosa consecutivamente con la misma punta. Los datos son obtenidos en una cuadrícula de 5×5 con espaciamiento de 500 nm. Cada cuadrícula genera 25 curvas de fuerza en un área de $2 \times 2 \mu m$. El experimento es repetido con una sonda de partículas diferente o un área de muestreo diferente. Todos los experimentos son realizados en condiciones ambientales. Son adquiridas y procesadas un total de 153 curvas de cohesión y 144 curvas de fuerza de adhesión
35 para extraer la fuerza de interacción (nN).
La comparación de las fuerzas de adhesión y cohesión obtenidas sugiere que no hay diferencia estadística en la magnitud de la interacción de las micropartículas de la invención consigo mismas o con el polvo de lactosa. En agudo contraste, los ingredientes activos micronizados comunes son fuertemente adhesivos o cohesivos. En virtud de dichas propiedades, las micropartículas de la invención pueden exhibir una dispersión mejorada cuando son formuladas como mezclas interactivas ordenadas con partículas excipientes de lactosa como portadoras. De hecho, son menos
40 propensas a dar lugar a la formación de aglomerados estables como los ingredientes activos micronizados comunes.

Área de superficie específica

El área de superficie específica es determinada usando BET (Brunauer-Emmet-Teuer) multipunto de nitrógeno con un instrumento TriStar II 3020.

Los valores son informados en la Tabla 5.

5 **Tabla 5**

	Área de superficie BET (m ² g ⁻¹)	Volumen total de poros < 3063,514 Å (cm ³ g ⁻¹)	Diámetro promedio de poros de absorción de BJH (Å)
Ejecución 1	2,6120	0,004248	6,0434
Ejecución 2	2,3339	0,004556	5,9286
Ejecución 3	2,5183	0,004104	6,1602
Media	2,488	0,004	6,044
S.D.	0,14	0,00	0,12

Ejemplo 3 - formulación en polvo seco que comprende las micropartículas de la invención

10 Antes de la fabricación de la formulación, son preparadas una portadora de gránulos duros que contiene lactosa a granel (fracción de tamiz 212-355 µm) y una premezcla comicronizada en una relación de 9:1, de acuerdo con las enseñanzas del documento WO 01/78693. Brevemente, las partículas de monohidrato de alfa-lactosa (fracción de tamiz 212-355 µm) y una fracción de premezcla de monohidrato de alfa-lactosa y estearato de magnesio son mezcladas en una relación de 9:1.

15 Una formulación en polvo (tamaño de partida de 50 g) que contiene 1,22% p/p de las micropartículas del Ejemplo 1 equivalente a 100 µg de BDP, 12,5 µg de GB y 6,0 µg de FF en una dosis de 10 mg, es preparada en un mezclador de Turbula. Es preparada pesando por separado la portadora de gránulos duros y las micropartículas. La mitad de la portadora es añadida a un recipiente de acero inoxidable seguido de las micropartículas. Es añadida la portadora restante y los contenidos son mezclados a 32 rpm durante 90 minutos. A continuación, la formulación es tamizada con un tamiz de 500 µm y mezclada durante 30 minutos adicionales a 32 rpm. La formulación es almacenada en un recipiente de vidrio ámbar durante un mínimo de 24 horas a 20°C y una humedad relativa de 40% antes de su análisis adicional.

Ejemplo 4

La formulación en polvo del Ejemplo 3 está caracterizada en términos de la uniformidad de distribución de los ingredientes activos y los resultados del aerosol después de la carga en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801, y citado en adelante en la presente memoria como NEXThaler®.

25 **Uniformidad de distribución**

Aproximadamente 10 mg de la formulación son pesados directamente en un matraz volumétrico de 25 ml. Son muestreados 10 veces. El matraz es ajustado a volumen con 60:40% v/v de MeOH:H₂O y sonificado durante 2 minutos. Las muestras son analizadas para cada ingrediente activo usando el ensayo UPLC-PDA.

Los resultados (valor de media ± RSD) son informados en la Tabla 6.

30

Tabla 6

Fármaco	Contenido ($\mu\text{g } 10 \text{ mg}^{-1}$)	RSD (%)	% de objetivo
BDP	98,75 \pm 1,23	1,25	98,75
GB	12,64 \pm 0,18	1,45	105,37
FF	6,08 \pm 0,08	1,24	101,27

Rendimientos de aerosol

5 Los rendimientos de aerosol son determinados usando el Impactador de Próxima Generación (NGI) con un puerto de inducción USP y un preseparador que contiene 15 ml de 60:40% v/v MeOH:H₂O. El flujo crítico (relación P₃/P₂) es <0,5 en el caudal de muestreo de 60 L/min. La distribución aerodinámica del tamaño de partículas está basada en 5 accionamientos de NEXThaler, cada uno muestreado en 4 litros de aire (equivalente a un tiempo de inhalación de 4 seg.). El dispositivo es pesado antes y después de cada actuación para determinar el peso del disparo (mg). Es permitido un mínimo de 1 minuto entre las actuaciones consecutivas para permitir que la carga estática sea disipada.

10 Son recogidas muestras del NGI usando una técnica de volumen fijo. MeOH:H₂O (60:40% v/v) es dispensado en el puerto de inducción (incluyendo la boquilla); preseparador; y cada etapa usando un dispensador electrónico de medición. El puerto de inducción (30 ml) y preseparador (50 ml) son sellados usando tapones de silicona y agitados a mano durante 2 minutos antes de que las muestras sean recogidas. Las etapas NGI (etapas 1-2 10 ml; etapa 3-MOC 15 ml) son balanceadas usando un balancín NGI durante 3 minutos. Todas las muestras son filtradas usando un filtro de jeringa de 0,2 μm antes de ser analizadas por UPLC-PDA.

15 Son calculados los siguientes parámetros: i) la dosis administrada (DD), que es la cantidad de fármaco suministrada por el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (FPM), que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual o menor que 5,0 micrómetros; iii) la fracción de partículas finas (FPF), que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; iv) el DAMM; y v) la FPP extrafina, que es el porcentaje de la dosis de partículas finas que tienen un tamaño de partícula igual o menor que 2,0 micrómetros.

20 Los resultados (valor de media \pm S.D, n= 6) son informados en la Tabla 7.

Tabla 7

Fármaco	DD (μg)	FPM (μg)	FPF (%)	MMAD (μm)	FPF < 1 μm	FPF < 2 μm
FF	5,2 \pm 0,1	3,7 \pm 0,2	70,2 \pm 3,0	1,9 \pm 0,1	21,6 \pm 1,0	39,7 \pm 1,1
GB	11,5 \pm 0,4	7,9 \pm 0,5	68,5 \pm 3,7	1,9 \pm 0,1	21,7 \pm 0,7	39,3 \pm 1,6
BDP	87,6 \pm 2,2	60,0 \pm 3,6	68,5 \pm 3,1	1,9 \pm 0,1	20,8 \pm 0,7	38,6 \pm 1,2

25 A partir de los datos de las Tablas 6 y 7, puede ser apreciado que la formulación preparada muestra una homogeneidad excelente con valores RSD < 2% y una alta dosis administrada y fracción respirable (FPF), para los tres ingredientes activos.

También dan lugar a una alta fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor que 2 micrómetros (al menos más de 35% para todos los ingredientes activos), lo que indica que pueden ser adecuadas para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades que afectan al tracto distal del árbol respiratorio.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Micropartículas multicomponentes para uso en una formulación para inhalación, cada micropartícula comprende una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopironio, como ingredientes activos, en una relación comprendida entre 35:10:55 y 94:1:5 p/p/p/p, por lo que dichas micropartículas están **caracterizadas por** un factor de forma comprendido entre 0,95 y 1,05 determinado de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$SF=1/RN$$

10 en la que RN indica la redondez de la partícula y es calculada aplicando la siguiente fórmula:

$$RN = p^2 / 4\pi A$$

15 en la que p y A son los valores de media del perímetro y área, respectivamente, de al menos diez partículas esféricas medidas a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM), y

en la que dichas micropartículas son obtenidas por un proceso que comprende las etapas de:

- 20 a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente que consiste en una mezcla de etanol:agua en una relación de 85:15 a 95:5 v/v;
- b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos; y
- c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas.

2. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos 90% de dichas micropartículas tienen un diámetro de volumen igual o menor que 4,5 micrómetros, y el diámetro de media de volumen de dichas micropartículas está comprendido entre 1,0 y 3,0 micrómetros.

25 3. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 2, en las que no más de 10% de dichas micropartículas tienen un diámetro de volumen menor que 0,2 micrómetros.

4. Las micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que cada micropartícula consiste en una combinación de fumarato de formoterol o su forma dihidratada, bromuro de glicopironio y dipropionato de beclometasona.

30 5. Las micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que cada ingrediente activo está presente en una forma amorfa.

35 6. Un proceso de preparación de micropartículas multicomponentes para uso en una formulación para inhalación, cada micropartícula comprende una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopironio, como ingredientes activos, en una relación comprendida entre 35:10:55 y 94:1:5 p/p/p/p, por lo que dichas micropartículas están **caracterizadas por** un factor de forma comprendido entre 0,95 y 1,05 determinado de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$SF=1/RN$$

40 en la que RN indica la redondez de la partícula y es calculada aplicando la siguiente fórmula:

$$RN = p^2 / 4\pi A$$

45 en la que p y A son los valores de media del perímetro y área, respectivamente, de al menos diez partículas esféricas medidas a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM),

dicho proceso comprende las etapas de:

- a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente adecuado;

- b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos;
- c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas; y
- d) aislar las micropartículas producidas.

- 5
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente es seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, agua, DMSO, acetonitrilo y sus mezclas.
8. Las micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que al menos uno de los ingredientes activos está en forma cristalina.
- 10
9. Un proceso de preparación de micropartículas multicomponentes para uso en una formulación para inhalación, cada micropartícula comprende una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol, y bromuro de glicopironio, como ingredientes activos, en una relación comprendida entre 35:10:55 y 94:1:5 p/p/p, por lo que dichas micropartículas están **caracterizadas por** un factor de forma comprendido entre 0,95 y 1,05 determinado de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$SF=1/RN$$

15

en la que RN indica la redondez de la partícula y es calculada aplicando la siguiente fórmula:

$$RN = p^2 / 4\pi A$$

20

en la que p y A son los valores de media del perímetro y área, respectivamente, de al menos diez partículas esféricas medidas a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM), en las que al menos uno de los ingredientes activos está en forma cristalina, dicho proceso comprende las etapas de:

- a) preparar una solución de los tres ingredientes activos en una relación predeterminada en un disolvente adecuado;
- 25
- b) generar un aerosol a partir de la solución de dichos tres ingredientes activos;
- c) secar las gotitas atomizadas para obtener las micropartículas
- d) recoger las micropartículas obtenidas en un recipiente que contiene un antidisolvente para los tres ingredientes activos;
- 30
- e) aplicar un ultrasonido de alta intensidad para cambiar la morfología de las micropartículas e inducir la cristalización;
- f) aislar las micropartículas producidas.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el antidisolvente es seleccionado del grupo que consiste en n-heptano, ciclohexano, e hidrocarburos fluorados tal como perfluorodecalina.
- 35
11. Una fórmula farmacéutica en aerosol para inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) que comprende las micropartículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en suspensión en un gas propulsor licuado.
12. Un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) que comprende un bote llenado con la formulación farmacéutica en aerosol de la reivindicación 11, y una válvula de medición para administración de una dosis diaria terapéuticamente eficaz del ingrediente activo.
- 40
13. Una formulación farmacéutica en polvo seco que comprende las micropartículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y, opcionalmente, un portador.
14. Un inhalador de polvo seco llenado con la formulación en polvo seco de la reivindicación 13.
15. Las micropartículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías respiratorias.
- 45
16. Las micropartículas para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en las que la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

FIGURA 1

