

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIÓN EN POLVO SECO QUE COMPRENDE UN ANTICOLINÉRGICO, UN CORTICOSTEROIDE Y UN BETA-ADRENÉRGICO PARA ADMINISTRAR POR INHALACIÓN

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	----------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:	Via Palermo, 26/A I-43100,	Domicilio/País de constitución:	ITALIA - EMILIA-ROMAGNA - PARMA
-------------------	----------------------------	--	---------------------------------

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 1014777-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	EE	1014777

4 Datos del Inventor

Nombre:	Rossella MUSA,	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100,	Domicilio/País de constitución:	ITALIA - EMILIA-ROMAGNA - PARMA
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	MUSA, Rossella	ITALIA	
2.	PASQUALI, Irene	ITALIA	
3.	ASKEY-SARVAR, Azita	ITALIA	
4.	SCHIARETTI, Francesca	ITALIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
1.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA
			c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100,
2.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA
			c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100,

3.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA	c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100,
4.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA	c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100,
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 66783790-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/064824	Fecha Solicitud:	10/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/004243	Fecha Publicacion:	15/01/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13176114.0	(32) Fecha 11/07/2013
2.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	13194763.2	28/11/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		13	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

**FORMULACIÓN EN POLVO SECO QUE COMPRENDE UN
ANTICOLINÉRGICO, UN CORTICOSTEROIDE Y UN BETA-ADRENÉRGICO
PARA ADMINISTRAR POR INHALACIÓN**

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a formulaciones para administrar por inhalación utilizando inhaladores de polvo seco.

En particular, la invención se relaciona con formulaciones en polvo seco que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista de receptor beta₂-adrenérgico, y un corticosteroide para inhalación, proceso para su preparación y su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades respiratorias son una causa común e importante de enfermedades y muerte en todo el mundo. De hecho, mucha gente es afectada por enfermedades pulmonares inflamatorias y/u obstructivas, una categoría caracterizada por vías aéreas inflamadas y de fácil colapso, obstrucción del flujo aéreo, problemas para exhalar y visitas clínicas médicas y hospitalizaciones frecuentes. 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 multicomponente caracterizada por limitación en el flujo de aire e inflamación de las vías aéreas. Las exacerbaciones de EPOC tienen un impacto considerable en la calidad de vida, actividades diarias y el bienestar general de los pacientes y son un gran problema en el sistema de salud. Por lo

tanto, los objetivos del manejo de EPOC incluyen no solo aliviar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad sino también prevenir y tratar las exacerbaciones.

Si bien las terapias disponibles mejoran los síntomas clínicos y disminuyen la inflamación de las vías aéreas, no enlentecen inequívocamente a largo plazo la progresión ni incluyen todos los componentes de la enfermedad. Con la carga de EPOC en continuo aumento, se encuentra en desarrollo investigación referida a tratamientos nuevos y mejorados para optimizar la farmacoterapia, y en particular, terapias de combinación, con una vista a sus modos complementarios de acción permitiendo abarcar componentes múltiples. La evidencia de ensayos clínicos recientes indica que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un corticosteroide para inhalación, y un agonista de receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada, puede proveer beneficios clínicos adicionales a aquellos asociados con cada tratamiento solo en pacientes con EPOC más severa.

Actualmente, hay varias clases recomendadas de terapia para EPOC, de los cuales los broncodilatadores tales como β_2 -agonistas y anticolinérgicos son el principal soporte en el manejo de síntomas en enfermedad leve y moderada, prescripto en base a la necesidad para EPOC leve y como terapia de mantenimiento para EPOC moderada.

Dichos broncodilatadores se administran eficazmente por inhalación, aumentando de esta forma el índice terapéutico y reduciendo los efectos secundarios del material activo.

Para el tratamiento de EPOC más severa, las guías recomiendan el agregado de corticosteroide para inhalaciones (ICSs) a la terapia con

broncodilatador de acción prolongada. Las combinaciones de terapias han sido investigadas con una vista en sus modos complementarios de acción permitiendo abarcar componentes múltiples de la enfermedad. Los datos de ensayos clínicos recientes indican que la terapia triple, que combina un anticolinérgico con un ICS y un β_2 -agonista de acción prolongada (LABA), puede proveer beneficios clínicos adicionales a aquellos asociados con cada tratamiento por separado en pacientes con EPOC moderada a severa.

Una combinación triple interesante, actualmente bajo investigación, incluye:

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

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

iii) beclometasona dipropionato (BDP) un esteroide corticosteroide anti-inflamatorio potente, disponible bajo un amplio número de marcas para la profilaxis y/o tratamiento de asma y otros trastornos respiratorios.

Las formulaciones para inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) que contienen los tres ingredientes activos combinados se describen en WO 2011/076841 y WO 2011/076843.

Sin embargo, a pesar de su popularidad, las formulaciones de pMDI pueden tener algunas desventajas en particular en pacientes ancianos, principalmente debido a su dificultad para sincronizar el accionamiento desde el dispositivo con la inspiración.

Los inhaladores de polvo seco (DPI) son una alternativa válida a los MDI para la administración de drogas a las vías aéreas y pulmones.

Los ingredientes activos pretendidos para inhalación como polvos secos deben ser usados en la forma de partículas micronizadas.

Con el objetivo de fabricar un producto DPI adecuado simple que contenga dichos tipos de ingredientes activos, la formulación en polvo seco debe tener una fluidez aceptable para facilitar el manejo y el rendimiento del aerosol de los tres activos del dispositivo.

Esto es una tarea difícil ya que como se conoce, cuanto más aumenta el número y la concentración de los ingredientes activos, mayor es el riesgo de formar aglomerados desparejos que son perjudiciales para la posibilidad de lograr una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la mezcla en polvo y por lo tanto una buena precisión de la dosis. Dicho fenómeno también tiene un efecto perjudicial en la fluidez de la formulación relevante, que a su vez podría impactar en la capacidad del dispositivo para administrar la dosis correcta haciendo que las partículas activas no sean capaces de dejar el inhalador y permanezcan adheridas en su interior.

Por lo tanto, la presencia de tres ingredientes activos con propiedades físicas y químicas diferentes a ser administradas en tres concentraciones de dosificación diferentes en el mismo dispositivo crea problemas serios en la preparación de mezclas homogéneas así como en la administración de los mismos con fracciones respirables adecuadas.

En WO 01/78693 se describe una plataforma de tecnología para la preparación de una formulación en polvo seco que comprende como un transportador, una combinación de una fracción de partículas gruesas de

excipiente y una fracción fina hecha de partículas finas de excipiente y estearato de magnesio.

La formulación descrita allí se describe como con libre fluidez, física y químicamente estable y con capacidad de administrar dosis precisas y una alta fracción de partículas activas finas (fracción respirable).

Sin embargo, no hay ejemplos reportados que demuestren que dicha plataforma podría ser adecuada para una combinación de tres ingredientes activos diferentes.

Adicionalmente, solo se obtienen buenos resultados en términos de fracción respirable si la fracción fina del transportador se prepara a partir de partículas gruesas de excipiente, y se las somete a comolienda durante largos tiempos, al menos dos horas, o a molienda por chorro.

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

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

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención tiene como objeto a una formulación seca en polvo para utilizar en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas, preparada por comezcla en un aparato de alta energía durante un período mejor de 20 minutos, que consiste de una mezcla de entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por

ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos 90% de todas dichas partículas tienen un diámetro de volumen menor de 15 micrones, preferentemente menor de 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa igual a o mayor de 100 micrones, en donde la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas es entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación (ICS), y un β_2 -agonista de acción prolongada (LABA) como ingredientes activos.

Preferentemente, el LABA es fumarato de formoterol dihidrato, el ICS es beclometasona dipropionato y el anticolinérgico bromuro de glicopirronio.

En un segundo aspecto, la invención está dirigida a una formulación en polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos 90% de dichas partículas tienen un diámetro de volumen menor de 15 micrones, preferentemente menor de 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa igual a o

mayor de 100 micrones, en donde la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas es entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación (ICS), y un β_2 -agonista de acción prolongada (LABA) como ingredientes activos,

en donde el al menos 90% de dichas partículas micronizadas de los ingredientes activos tienen un diámetro de volumen igual a o menor de 6,0 micrones, preferentemente igual a o menor de 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

Preferentemente, el LABA es fumarato de formoterol dihidrato, el ICS es beclometasona dipropionato y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

En un tercer aspecto, la invención está dirigida a una formulación en polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidrato y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos 90% de dichas partículas tienen un diámetro de volumen menor de 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en alfa-lactosa monohidrato que tiene un diámetro mediano de masa igual a o mayor de 175 micrones, en donde la relación entre las partículas finas y las partículas gruesas es entre 5:95 y 15:85 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de fumarato de formoterol dihidrato, bromuro de glicopirronio, y opcionalmente beclometasona dipropionato como ingredientes activos,

en donde el al menos 90% de dichas partículas micronizadas de los ingredientes activos tiene un diámetro de volumen menor de 6,0 micrones, preferentemente igual a o menor de 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

En un cuarto aspecto, la invención está dirigida a procesos para preparar las formulaciones mencionadas anteriormente en polvo seco.

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

En un sexto aspecto, la invención se refiere a las formulaciones reivindicadas para usar en la in the prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías aéreas, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En un séptimo aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías aéreas, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de las formulaciones de la invención.

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

DEFINICIONES

Los términos “antagonistas de receptor muscarínico”, “fármacos antimuscarínicos” y “fármacos anticolinérgicos” pueden usarse como sinónimos.

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

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

El término “beclometasona dipropionato” se refiere al compuesto (8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*S*,17*R*)-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-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il propionato.

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

La expresión “aparato de alta energía” se refiere a un aparato que genera alta compresión y fuerzas de cizalla (energía mecánica) logrado por la compresión del lecho de polvo en el campo centrífugo.

El término “micronizado” se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de unos pocos micrones.

El término “grueso” se refiere a una sustancia que tiene un tamaño de uno o unos pocos de cientos de micrones.

En términos generales, el tamaño de las partículas se cuantifica midiendo el diámetro de una esfera que tiene alguna característica equivalente, conocido como diámetro de volumen equivalente, por difracción de láser.

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de masa equivalente por medio de instrumentos apropiados conocidos tales como, por ejemplo, el analizador de tamiz.

El diámetro de volumen equivalente (VD) se relaciona con el diámetro de masa equivalente (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo un densidad independiente del tamaño de las partículas).

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

Las partículas tienen una distribución normal (Gaussiana) que se define en términos del volumen o el diámetro correspondiente a la mediana de la masa (VMD o MMD) que corresponde al volumen o al diámetro de masa equivalente del 50 % en peso de las partículas, y, opcionalmente, en términos de volumen o diámetro de masa equivalente del 10% y el 90% de las partículas, respectivamente.

En otro enfoque común, se define la distribución de tamaños de partícula citando tres valores: i) el diámetro mediano $d(0,5)$ que es el diámetro

equivalente para el cual el 50% de la distribución es mayor que el valor establecido y el otro 50% es menor; ii) $d(0,9)$, donde el 90% de la distribución es menor de dicho valor; iii) $d(0,1)$, donde el 10% distribución es menor que dicho valor.

La amplitud es el ancho de la distribución basado en el cuantil del 10%, 50% y 90% y se calcula de acuerdo con la fórmula.

$$\text{Amplitud} = \frac{D[v,0.9] - D[v,0.1]}{D[v,0.5]}$$

En términos generales, las partículas que tienen el mismo VMD o MMD o uno similar pueden tener una distribución de tamaño de partícula diferente, y en particular un ancho diferente de la distribución de Gauss representado por el los valores de $d(0.1)$ y $d(0.9)$.

Al realizar la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico de la masa (MAD) y la distribución de tamaños de partícula se expresa en función de la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y del desvío geométrico estandar (GSD). El MAD indica la capacidad de las partículas de ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de la masa del 50 % en peso de las partículas.

La expresión “pélets duros” se refiere a unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está hecho de partículas gruesas de excipiente.

El término “esferonización” se refiere al proceso de redondeo de las partículas que ocurre durante el tratamiento.

La expresión “buena capacidad de fluir” se refiere a una formulación que se puede manipular fácilmente durante el proceso de elaboración y es capaz de asegurar un suministro exacto y reproducible de la dosis terapéuticamente

efectiva.

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

En el contexto de la presente solicitud, se realizaron ensayos de las propiedades de flujo midiendo el caudal a través de un orificio de acuerdo con el método descrito en la European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7ª Edición.

La expresión “buena homogeneidad” se refiere a un polvo tal que al mezclarlo, la uniformidad de la distribución de un componente es menor al 5% expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación estándar relativa (RSD). Generalmente se determina de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por toma de muestras de diferentes partes del polvo y ensayo del componente por HPLC u otro método analítico equivalente.

La expresión “fracción respirable” se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que podrían alcanzar los pulmones en un paciente.

La fracción respirable se evalúa usando un aparato *in vitro* apropiado tal como un Andersen Cascade Impactor (ACI), un Multi Stage Liquid Impinger (MLSI) o un Next Generation Impactor (NGI), de acuerdo con procedimientos que se informan en las Farmacopeas comunes, en particular en la European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3, 7ª Edición.

La misma se calcula por la relación porcentual entre la masa de partículas finas (anteriormente dosis de partículas finas) y la dosis suministrada.

La dosis suministrada 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 con un diámetro $< 5,0$ micrones.

En el contexto de la invención, la formulación se define como formulación extrafina cuando es posible administrar una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual o menor de 2,0 micrones igual a o mayor de 20%, preferentemente igual a o mayor de 25%, más preferentemente igual a o mayor de 30% y/o es posible administrar una fracción de partículas que tienen un tamaño de partícula igual a o menor de 1,0 micron igual a o mayor de 10%.

La expresión “físicamente estable en el dispositivo antes del uso” se refiere a una formulación en donde las partículas activas sustancialmente no se segregan y/o se separan de la superficie de las partículas de transportador durante la fabricación del polvo seco ni en el dispositivo de administración antes del uso. La tendencia a segregarse puede evaluarse de acuerdo con Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo luego del ensayo, expresado como desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente respecto a la de la formulación antes del ensayo.

La expresión “químicamente estable” se refiere a una formulación que, durante el almacenamiento, cumple con los requerimientos de las guías EMEA CPMP/QWP/122/02 que se refieren a “Prueba de estabilidad de sustancias activas existentes y productos finales relacionados”.

El término “recubrimiento de superficie” se refiere a recubrir la superficie de las partículas del transportador por formación de una película de estearato

de magnesio alrededor de dichas partículas. El espesor de la película ha sido estimado por espectroscopía de rayos X (XPS) como aproximadamente menor de 10 nm. El porcentaje de recubrimiento de la superficie indica la extensión en la cual el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas de transportador.

El término “prevención” significa un enfoque para reducir el riesgo de que surja una enfermedad.

El término “tratamiento” significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero de manera no taxativa: alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir sin empeoramiento) del estado de enfermedad, prevención de la diseminación de la enfermedad, retraso o progreso más lento de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. La expresión también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento.

De acuerdo con la Iniciativa Global contra el Asma (GINA), “asma persistente severo” se define como una forma caracterizada por síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas de asma nocturnos frecuentes, limitación de actividades físicas, volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) igual a o menor de 60% del predicho y con una variabilidad mayor del 30%.

De acuerdo con la Iniciativa Global para las guías de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GOLD), “EPOC severa” es una forma caracterizada por una relación entre FEV_1 y la Capacidad vital forzada (FVC) menor de 0,7 y FEV_1 entre 30% and y 50% del predicho. Esta forma muy severa se caracteriza adicionalmente por insuficiencia respiratoria crónica.

“Dosis terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de ingredientes activos administrados de una sola vez por inhalación con el accionar del inhalador. Dicha dosis puede ser administrada en uno o más accionamientos, preferentemente un accionamiento (disparo) del inhalador. El “accionamiento” se refiere a la liberación de los ingredientes activos del dispositivo por un accionamiento simple (por ejemplo mecánico o respiración).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención está dirigida a formulaciones en polvo seco para usar en un inhalador de polvo seco (DPI) que comprende una fracción de partículas finas de excipiente a), una fracción de partículas gruesas de excipiente b), y partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación (ICS), y un β_2 -agonista de acción prolongada (LABA) como ingredientes activos.

Los ingredientes activos LABA, que pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables y/o forma solvato de la misma, pueden seleccionarse de un grupo, que incluye, pero no se limita a, formoterol, salmeterol, indacaterol y vilanterol.

Los anticolinérgicos, que están usualmente presentes en forma de sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, pueden seleccionarse de un grupo

que incluye, a título enunciativo no taxativo, a bromuro o cloruro de glicopirronio, bromuro de tiotropio y bromuro de aclidinio.

Los ICS, que pueden ser anhidros o estar presentes en la forma de hidratos, pueden seleccionarse de un grupo que incluye, a título enunciativo no taxativo, beclometasona dipropionato y su forma monohidrato, budesonide, fluticasona propionato, fluticasona furoato y mometasona furoato.

Preferentemente, el LABA es fumarato de formoterol dihidrato, el ICS es beclometasona dipropionato y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

Las fracciones a) y b) son las partículas de “transportador”.

La fracción de partículas finas a) deberá prepararse por comolido en un aparato de alta energía durante un período menor de aproximadamente 30 minutos, preferentemente menor de 20 minutos.

Dicha fracción consiste de entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio (opcionalmente micronizado), en donde al menos 90% de dichas partículas tienen un diámetro de volumen menor de 15 micrones, preferentemente menor de 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones.

Dado que el paso de comezcla no altera el tamaño de partícula de la fracción de dichas partículas, la persona con experiencia en el arte deberá seleccionar el tamaño adecuado de las partículas finas del excipiente fisiológicamente aceptable así como de estearato de magnesio para alcanzar la distribución de tamaño deseado de partícula en términos de diámetro de volumen of 90% de las partículas y el diámetro mediano de volumen (50%).

Los materiales de la distribución deseada de tamaño de partícula se encuentran disponibles comercialmente.

Preferentemente, no más del 10% de dichas partículas tienen un diámetro menor de 1,8 micrones, preferentemente menor de 1,5 micrones.

La última característica es considerada ventajosamente particular ya que una fracción de partículas finas a) que contienen una cantidad alta de partículas más finas podría crear problemas de fluidez de la formulación en polvo completa.

Se ha encontrado que la plataforma tecnológica descrita en WO 01/78693 podría ser adecuada para preparar una formulación en polvo seco que comprende tres ingredientes activos diferentes en dosificaciones terapéuticamente eficaces diferentes.

Sin embargo, el solicitante encontró que la fracción de partículas finas que constituye parte del transportador puede obtenerse en un tiempo mucho más corto sometiendo el excipiente micronizado del tamaño de partícula deseado y estearato de magnesio (opcionalmente micronizado) a comezcla en un aparato particular en lugar de comezclar partículas gruesas del excipiente con estearato de magnesio.

Más allá de reducir el tiempo de procesamiento, esto también permite mejorar la versatilidad de la formulación, ya que de este modo podría ser posible dirigir el tamaño final de partícula de la fracción fina a) por preselección, ya que el paso de comezcla no afecta el tamaño de las partículas, mientras que la comezcla no es tan fácil para controlar el tamaño de partícula de la mezcla fina final.

En comparación con lo informado en WO 01/78693, también se ha encontrado sorprendentemente que, la realización del paso de comezcla en un aparato particular, es posible proveer formulaciones con capacidad de administrar fracciones respirables para cada ingrediente activo mayor del 50%.

La formulación de acuerdo con la invención también muestra una buena homogeneidad de los ingredientes activos, una buena capacidad de fluir y una adecuada estabilidad física y química en el inhalador antes del uso para propósitos farmacéuticos.

En una forma de realización de la invención, la fracción de partículas finas a) puede prepararse por comezcla en un aparato de fusión mecánica.

La fusión mecánica es un proceso mecánico de secado simple que está diseñado para aplicar capas delgadas de lubricantes a la superficie de las partículas sin impactar en el tamaño original de las partículas.

Las partículas finas de excipiente y las partículas de estearato de magnesio son alimentadas al recipiente controlado por fusión mecánica, en donde son sometidas a una fuerza centrífuga y son presionadas contra la pared interna del recipiente. El polvo es comprimido entre el espacio fijo de la pared del tambor y el elemento interno curvado con una velocidad relativa alta entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvado juntos forman un espacio o hendidura en la cual partículas son presionadas entre sí. Como resultado las partículas experimentan fuerzas de cizalla muy altas y estrés de compresión muy fuerte a medida que son atrapadas entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared interna del tambor).

Las partículas colisionan violentamente entre sí con suficiente energía para calentar y ablandar localmente, romper, distorsionar, aplastar y doblar las partículas de material hidrofóbico alrededor de una partícula núcleo para formar un recubrimiento. La energía generalmente es suficiente para romper aglomerados, a la vez que el tamaño de partícula de las partículas de excipiente permanecen sustancialmente iguales y se logra una gran cantidad de recubrimiento con estearato de magnesio.

Puede rotar el recipiente externo o el elemento interno para proveer el movimiento relativo. El espacio entre estas superficies es relativamente pequeño, y típicamente es menor de 10 mm y preferentemente es menor de 5 mm, más preferentemente menor de 3 mm. Este espacio es fijo, y consecuentemente lleva a un mejor control de la energía de compresión que el provisto en otras formas de molino tal como los molinos con bolas. Además, preferentemente, no hay presente impacto de las superficies de medio de molienda de forma que se minimiza el uso y consecuente contaminación.

También puede haber presente una espátula para romper cualquier material hecho torta que se esté formando en la superficie del recipiente. La temperatura local puede ser controlada por el uso de una camisa de calentamiento/enfriamiento construida en las paredes del recipiente tambor. El polvo puede ser recirculado a través del recipiente.

Los aparatos tales como los procesadores de fusión mecánica NobiltaTM y NanocularTM de Hosokawa Micron Corporation, Japón, se utilizan preferentemente. Ambos sistemas comprenden un recipiente cilíndrico con un eje axial rotatorio (rotor). En el procesador NobiltaTM, las paletas se extienden a lo largo del eje central, y se extiende hasta aproximadamente 1 mm de la pared

del recipiente. Consecuentemente, a medida que el eje rota, las cuchillas barren continuamente cerca de la pared del recipiente, asegurando que todo el polvo está en movimiento constante y violento. Debido a la alta velocidad rotacional de las paletas, el polvo es propulsado hacia la pared, y como resultado la mezcla experimenta fuerzas de cizalla muy altas en la cara de la paleta, y estrés de compresión entre la pared y la paleta.

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

El tiempo del proceso dependerá del procesador específico, y deberá ser ajustado adecuadamente por la persona con experiencia dependiendo del tamaño del lote. Sin embargo, el proceso deberá ser llevado a cabo durante un tiempo no mayor de 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, más ventajosamente durante 10 minutos.

La temperatura del producto permaneció constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura puede controlarse de un modo preciso y confiable por medio de un sistema de camisa de refrigeración ajustado típicamente a entre 15 y 25°C.

La velocidad de rotación dependerá del procesador de fusión mecánica específico, tipo de rotor y número relacionado de paletas, así como del tamaño del lote procesado, y deberá ser ajustado en forma adecuada por la persona con experiencia en el arte.

Típicamente, puede utilizarse una velocidad de rotación no mayor de 5000 rpm, ventajosamente comprendida entre 500 y 4000 rpm.

En una forma de realización de la invención, las partículas son procesadas a 500 rpm durante diez minutos.

En una forma de realización alternativa de la invención, la fracción de partículas finas a) puede prepararse por comezcla en un mezclador de alta energía en base a la fricción, operando a una velocidad de rotación comprendida entre 100 rpm y 2500 rpm, preferentemente entre 500 y 2000 rpm, más preferentemente entre 1000 y 1500 rpm.

Un mezclador de alta energía típico que podría emplearse para realizar el proceso de la invención es el aparato CICLOMIX™ (Hosokawa Micron Group Ltd). Dicho aparato comprende un recipiente cónico estacionario diseñado con elementos de mezclado con forma de paletas, que rotan cercanas a la pared interna del recipiente.

El polvo es cargado en el recipiente cónico de mezclado desde arriba; la extensión de llenado puede variar entre 30 y 100%. Juntos, la rotación de las paletas y la forma cónica del recipiente fuerza al polvo desde la zona inferior fondo hacia la zona superior del recipiente. Con la llegada a la zona superior, el polvo fluye hacia abajo en el centro del recipiente. Este patrón de flujo da como resultado un mezclado rápido. Durante el movimiento hacia arriba, las partículas del polvo son aceleradas por las paletas y son mezcladas intensamente por fricción con el recipiente. Dichos efectos son suficientes para ablandar, romper, distorsionar, aplastar y envolver a las partículas de estearato de magnesio alrededor de las partículas de transportador para formar un recubrimiento.

La temperatura del producto permaneció constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura puede controlarse de una forma

precisa y confiable por medio de un sistema de camisa enfriadora típicamente configurado entre 15 y 25°C.

Cuando se lleva a cabo el proceso dentro de los límites reivindicados en términos de velocidad de rotación, el tamaño de partícula de las partículas de excipiente permanece sustancialmente igual y se consigue una gran grado de recubrimiento con estearato de magnesio.

El tiempo del proceso puede ser ajustado adecuadamente por una persona con experiencia en el arte dependiendo del tamaño del lote.

Sin embargo, el proceso debe llevarse a cabo por un tiempo no mayor que 20 minutos, ventajosamente durante un tiempo comprendido entre 2 y 15 minutos, preferentemente durante un tiempo igual o menor que 10 minutos.

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

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

Ventajosamente, el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente de la fracción fina a) de tal forma que la extensión de recubrimiento de superficie es al menos de 10 %, más ventajosamente, mayor que 20%.

En algunas formas de realización, dependiendo de la cantidad de estearato de magnesio usado así como también de las condiciones de proceso, se puede conseguir una extensión de recubrimiento superficial mayor a 50%,

preferentemente mayor a 60%.

La extensión en la que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente puede determinarse por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS), una herramienta bien conocida para determinar la extensión así como también la uniformidad de distribución de ciertos elementos sobre la superficie de otras sustancias. En el instrumento de XPS, se usan fotones de una energía específica para excitar los estados electrónicos de los átomos por debajo de la superficie de las muestras. Los electrones eyectados desde la superficie son filtrados según su energía mediante un analizador hemisférico (HSA) antes de registrar la intensidad de una energía definida mediante un detector. Debido a que los electrones del nivel nuclear de los átomos en estado sólido están cuantizados, el espectro de energía resultante exhibe picos de resonancia característicos de la estructura electrónica para los átomos de la superficie de la muestra.

Típicamente, las medidas de XPS se toman en un instrumento Axis-Ultra disponible de Kratos Analytical (Manchester, R.U.) que usa una radiación de Al K α monocromatizada (1486,6 eV) operada a una corriente de emisión de 15 mA y un potencial de ánodo de 10 kV (150 W). Se usa una pistola de flujo de electrones de baja energía para compensar por la carga del aislante. Se adquieren barridos de sondeo, se los cuales se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, con una energía de paso de analizador de 160 eV y un tamaño de paso de 1 eV. Se adquieren barridos de alta resolución de las regiones C 1s, O 1s, Mg 2s, N 1s y Cl 2p con una energía de paso de 40 eV y un tamaño de paso de 0,1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700 μm x 300 μm para los barridos de sondeo y un área de 110 μm de diámetro

para los barridos de alta resolución.

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

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

en donde

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

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

Usualmente se calculan los valores como la media de dos medidas diferentes. Típicamente, se obtiene una precisión de 10% para las medidas de XPS llevadas a cabo de forma rutinaria.

Como alternativa, cuando las partículas de excipiente se hacen de lactosa, preferentemente de alfa-lactosa monohidratada, la extensión de recubrimiento de superficie puede determinarse mediante la medida del ángulo de contacto con el agua, y luego mediante aplicación de la ecuación conocida en la literatura como Cassie y Baxter, por ejemplo que se cita en la página 338 de Colombo I y col. *II Farmaco* 1984, 39(10), 328-341 y que se informa más adelante.

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

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

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

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

θ_{mezcla} son los valores experimentales del ángulo de contacto.

Para los propósitos de la invención, el ángulo de contacto se puede determinar con métodos que se basan esencialmente en una medición goniométrica. Los mismos incluyen la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido sometido a prueba. Por lo tanto, es bastante simple de realizar, ya que la única limitación relacionada es la posible desviación que surge de la variabilidad interna del operador. Sin embargo, se debe resaltar que esta desventaja se puede solucionar adoptando un procedimiento completamente automatizado, como por ejemplo un análisis de imágenes asistido por computadora. Un enfoque particularmente útil es el método de la gota sésil o estática que típicamente se lleva a cabo depositando una gota de líquido sobre una superficie del polvo en forma de disco que se obtiene por compactación (método del disco de polvo comprimido).

Dentro de los límites del error experimental, se ha hallado una buena consistencia entre los valores de la extensión de recubrimiento determinado por medidas de XPS, y aquellos que se estiman mediante los cálculos teóricos en base a la ecuación de Cassie y Baxter.

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

Dicho microscopio se puede dotar de un analizador EDX (un analizador de rayos X de dispersión de energía), que puede producir una imagen selectiva de ciertos tipos de átomos, por ejemplo de los átomos de magnesio. De esta manera es posible obtener un conjunto de datos claro sobre la distribución del estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas de excipiente.

Como alternativa, la SEM se puede combinar con espectroscopía IR o Raman para determinar la extensión del recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

Opcionalmente, la fracción de partículas finas a) se puede someter a un paso de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones que se divulgan en WO 2011/131663, que se incorpora a la presente por referencia.

Las partículas gruesas de excipiente de la fracción b) deben tener un MMD igual o mayor de 100 micrones, preferiblemente igual o mayor que 125 micrones, más preferiblemente mayor o igual que 150 micrones, aún más preferiblemente mayor o igual que 175 micrones.

De manera ventajosa, todas las partículas gruesas tienen un diámetro de masa equivalente dentro del rango entre 50-1000 micrones, preferiblemente comprendido entre 60 y 500 micrones.

En algunas formas de realización de la invención, el diámetro de masa equivalente de dichas partículas gruesas podría estar comprendido entre 80 y 200 micrones, preferiblemente entre 90 y 150 micrones, mientras que en otra forma de realización, el diámetro de masa equivalente podría estar comprendido entre 200 y 400 micrones, preferiblemente entre 210 y 355 micrones.

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

En general, la persona con experiencia podrá seleccionar el tamaño más apropiado para las partículas gruesas de excipiente por tamizado, usando un

clasificador adecuado.

Cuando el diámetro de masa equivalente de las partículas gruesas se encuentra comprendido entre 200 y 400 micrones, las partículas gruesas de excipiente preferiblemente tienen una superficie relativamente muy fisurada, es decir, sobre la cual hay hendiduras y valles y otras regiones deprimidas, que aquí se denominan en conjunto fisuras. Las partículas gruesas “relativamente muy fisuradas” se pueden definir en términos del índice de fisuras o coeficiente de rugosidad según se describe en WO 01/78695 y WO 01/78693, que se incorporan aquí como referencia, y se las puede caracterizar de acuerdo con la descripción que se da allí. Ventajosamente, el índice de fisuras de dichas partículas gruesas es de al menos 1,25, preferentemente de al menos 1,5, más preferentemente de al menos 2,0, mientras que el coeficiente de rugosidad es de al menos 1,25.

Dichas partículas gruesas también se pueden caracterizar en términos de densidad del polvo compactado o volumen de intrusión total medido como se informa en WO 01/78695.

La densidad del polvo compactado de dichas partículas gruesas puede de manera ventajosa ser menor que $0,8 \text{ g/cm}^3$, preferiblemente de entre 0,8 y $0,5 \text{ g/cm}^3$. El volumen de intrusión total puede ser de por lo menos $0,8 \text{ cm}^3$ preferiblemente por lo menos $0,9 \text{ cm}^3$.

La proporción entre la fracción de partículas finas a) y la fracción de partículas gruesas b) se encontrará comprendida entre 1:99 y 30:70% en peso, preferiblemente entre 2:98 y 20:80% en peso. Preferentemente, la proporción está comprendida entre 5:95 y 15:85% en peso.

En ciertas formas de realización, la proporción es de 10:90 en peso,

mientras que en otras formas de realización, la proporción puede ser de 5:95 en peso.

El paso de mezclar las partículas gruesas de excipiente b) con la fracción de las partículas finas a) se lleva a cabo típicamente en una mezcladora apropiada, por ejemplo en mezcladoras de tambor tales como las TurbulaTM o DynamixTM mezcladoras rotativas o una mezcladora rápida tal como la DiosnaTM durante por lo menos 5 minutos, preferiblemente durante por lo menos 30 minutos, más preferiblemente durante por lo menos dos horas. De una manera general, la persona con experiencia en el arte podrá ajustar el tiempo de mezcla y la velocidad de rotación de la mezcladora para obtener una mezcla homogénea.

Cuando se desean partículas gruesas de excipiente esferonizadas con el fin de obtener pélets duros de acuerdo con la definición que se dio anteriormente, el paso de mezcla típicamente se llevará a cabo durante por lo menos cuatro horas.

Ventajosamente, cada principio activo está presente en la formulación de la invención en una forma cristalina, más preferentemente con un grado de cristalinidad mayor a 95%, aún más preferentemente mayor a 98%, determinado de acuerdo a métodos conocidos.

Debido a que la formulación de la invención debe administrarse en los pulmones por inhalación, al menos 90% de las partículas micronizadas de cada principio activo deben tener un diámetro de volumen igual o menor que 6 micrones.

Por otro lado, es bien conocido que la mayoría de las formulaciones disponibles tienen a asociarse con un bajo control terapéutico de los individuos

que exhiben enfermedades respiratorias que afectan las vías aéreas menores tales como en el fenotipo de asma de las vías aéreas menores.

Por lo tanto existe una necesidad por formulaciones “extrafinas” de corticosteroides de inhalación en combinación con agonistas β de acción prolongada y anticolinérgicos que pueden alcanzar el tracto distal del árbol respiratorio y de esa forma mejorar el estado de las vías aéreas y el control asociado.

Por consiguiente, en una forma de realización particular de la invención, las partículas micronizadas de cada principio activo se caracterizan por una distribución de tamaño de partícula seleccionada, angosta y bien definida que es capaz de alcanzar dicho tracto distal del árbol respiratorio.

Por lo tanto, la invención también se dirige a una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla de entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90% de todas dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor que 15 micrones, preferentemente menor que 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa igual o mayor que 100 micrones, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas es de entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para

inhalación (ICS), y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) como principios activos,

en donde al menos el 90% de todas dichas partículas micronizadas de los principios activos tiene un diámetro de volumen menor que 6,0 micrones, preferentemente igual o menor que 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

En este caso, la fracción de las partículas finas a) puede obtenerse de acuerdo a cualquiera de los métodos que se divulga en WO 01/78693, por ejemplo por co molienda o por co mezclado como se informa en la página 15, líneas 5 a 15. En una forma de realización alternativa, se puede obtener por co mezclado en un aparato de alta energía de acuerdo a las condiciones que se divulgan en la presente solicitud.

Preferentemente, el LABA es formoterol fumarato dihidratado, el ICS es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

Ventajosamente, no más del 10% de todas dichas partículas micronizadas de los principios activos tiene un diámetro menor que 0,6 micrones, preferentemente igual o menor que 0,7 micrones, más preferentemente igual o menor que 0,8 micrones.

Luego, el ancho de la distribución de tamaño de partículas de las partículas de cada principio activo, expresado como un rango, ventajosamente debe estar comprendido entre 1,0 y 4,5, más ventajosamente entre 1,2 y 3,0, preferentemente entre 1,3 y 2,1, más preferentemente entre 1,6 y 2,0. De acuerdo a Chew y col. J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el rango corresponde a $[d(v, 0,9) - d(v, 0,1)]/d(v, 0,5)$.

De manera aun más ventajosa, por lo menos el 99% de dichas partículas $[d(v, 0,99)]$ tiene un diámetro menor o igual a 7,0 micrones, y sustancialmente todas las partículas tienen un diámetro de volumen equivalente comprendido entre 6,8 y 0,4 micrón, preferiblemente entre 6,5 y 0,45 micrones.

El tamaño de las partículas activo se determina midiendo el diámetro de una esfera con una característica equivalente, conocido como diámetro de volumen equivalente, por difracción de láser. En los ejemplos que se dan, el diámetro de volumen equivalente se determinó usando un aparato Malvern, Sin embargo, una persona con experiencia en el arte puede utilizar otro aparato equivalente.

Con el objetivo de proveer una formulación extrafina que comprende formoterol fumarato dihidratado, BDP y bromuro de glicopirronio como principios activos, también sería preferible que las partículas micronizadas de BDP tengan un Área Superficial 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 formoterol fumarato dihidratado tengan un Área Superficial 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 tengan un Área Superficial Específica comprendida entre 3,0 y 6,0 m^2/g , preferentemente entre 3,5 y 4,5 m^2/g .

El Área Superficial Específica se determina por el método de absorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo a un proceso conocido.

Todos los principios activos micronizados que se utilizan en la formulación de la invención pueden prepararse mediante procesamiento en un

molino adecuado de acuerdo a métodos conocidos.

En una forma de realización de la invención, los mismos se pueden preparar por molienda usando un molino de energía de fluido convencional tal como los micronizadores de molino a chorro comercialmente disponibles que tienen cámaras de molienda de diferentes diámetros.

Dependiendo del tipo del aparato y del tamaño del lote, una persona con experiencia en el arte podrá ajustar apropiadamente los parámetros de molienda tales como la presión operativa, la velocidad de alimentación y otras condiciones operativas para obtener el tamaño de partícula que se desea.

En una forma de realización particular, las partículas micronizadas de bromuro de glicopirronio se pueden preparar de acuerdo al proceso que se divulga en EP 13165483.2, cuyo texto se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización particularmente preferida, la invención está dirigida a una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidratada y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor que 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en alfa-lactosa monohidratada que tiene un diámetro mediano de masa igual o mayor que 175 micrones, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas

gruesas es de entre 5:95 y 15:85 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidratado, bromuro de glicopirronio, y opcionalmente dipropionato de beclometasona como principios activos,

en donde al menos el 90% de todas dichas partículas micronizadas de los principios activos tiene un diámetro de volumen menor que 6,0 micrones, preferentemente igual o menor que 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

Ventajosamente, el dipropionato de beclometasona está presente como tercer principio activo.

La invención también se relaciona con procesos para preparar las formulaciones en polvo seco que se divulgan en la presente que comprenden el paso de mezclar la fracción de las partículas finas a), la fracción de partículas gruesas de lactosa b) y todos los principios activos micronizados.

En una forma de realización, las partículas transportadoras que comprenden la fracción de las partículas finas a) y la fracción de partículas gruesas b) pueden mezclarse por mezclado en un aparato adecuado conocido por las personas con experiencia en el arte, por ejemplo una mezcladora TurbulaTM. Preferentemente se mezclan las dos fracciones en una mezcladora TurbulaTM operado a una velocidad de rotación de entre 11 y 45 rpm, preferentemente entre 16 y 32 rpm durante un periodo comprendido entre 30 y 300 minutos, preferentemente entre 150 y 240 minutos.

La mezcla de las partículas transportadoras con las partículas de principio activo también se puede llevar a cabo por mezclado de los

componentes en un aparato conocido, tal como una mezcladora TurbulaTM o DynamixTM durante un periodo de tiempo suficiente para conseguir la homogeneidad del principio activo en la mezcla final. Ventajosamente, la mezcla se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 30 y 120 minutos, preferentemente entre 45 y 100 minutos.

Opcionalmente, en una forma de realización alternativa, se mezcla primero un ingrediente activo con una porción de las partículas de vehículo y la mezcla que se obtiene como resultado se fuerza a pasar a través de un tamiz, luego, los dos ingredientes activos adicionales y la parte restante de las partículas de vehículo se mezclan con la mezcla tamizada; y por último se tamiza la mezcla resultante a través de un tamiz, y se vuelve a mezclar.

Una persona con experiencia podrá seleccionar el tamaño de malla del tamiz, dependiendo del tamaño de partícula de las partículas gruesas.

En una forma de realización particular, cuando la fracción de las partículas finas a) puede prepararse de acuerdo a cualquiera de los métodos que se divulgan en WO 01/78693, la formulación en polvo de la invención puede prepararse por comezclado de las partículas micronizadas de los excipientes, las partículas de magnesio y las partículas gruesas de excipientes todas juntas en un aparato apropiado, seguido por el agregado de los principios activos micronizados a la mezcla resultante, y mezclando nuevamente.

La proporción entre las partículas transportadoras y los principios activos dependerá del tipo de inhalador que se use y de la dosis requerida.

Las formulaciones en polvo de la invención pueden ser adecuadas para administrar una cantidad terapéutica de todos los principios activos en una o más actuaciones (disparos o bocanadas) del inhalador.

Ventajosamente, las formulaciones de la invención deben ser adecuadas para administrar una dosis terapéuticamente eficaz de los tres principios activos comprendida entre 50 y 600 μg , preferentemente entre 100 y 500 μg .

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

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

Los inhaladores de polvo seco (DPIs) se pueden dividir en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; donde cada dosis única usualmente se usa para rellenar una cápsula;

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

Las formulaciones secas en polvo de la invención son particularmente apropiadas para DPIs multidosis que comprenden un reservorio desde el cual se pueden obtener dosificaciones terapéuticas individuales a demanda al accionar el dispositivo, por ejemplo el descrito en WO 2004/012801. Otros dispositivos multidosis que se pueden utilizar son por ejemplo los DISKUSTM de Glaxo Smith Kline, los TURBOHALERTM de Astra Zeneca, TWISTHALERTM de Schering y CLICKHALERTM de Innovata.

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

Preferentemente, cuando se utiliza una formulación extrafina de acuerdo a la invención, se rellena con la formulación en polvo seco el dispositivo DPI que se divulga en WO 2004/012801, que es particularmente adecuado para la administración de una formulación extrafina.

Para proteger a los DPI contra el ingreso de humedad a la formulación, puede ser deseable envolver el dispositivo con un envase flexible que sea capaz de resistir el ingreso de humedad tal como el que se divulga en EP 1760008.

La administración de las formulaciones de la invención se indica preferentemente para la prevención y/o tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, dicha formulación también podría indicarse para la prevención y/o tratamiento de asma de todos los tipos y severidades, incluyendo asma persistente severo, así como también otros trastornos respiratorios que se caracterizan por la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de inflamación y presencia de mucus tal como en la bronquiolitis obstructiva crónica.

En ciertas formas de realización, las formulaciones de la invención son adecuadas para la prevención y/o tratamiento de formas severas y/o muy severas de trastornos respiratorios, en particular formas severas y/o muy severas de EPOC.

La invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Preparación de la fracción de partículas finas a) por fusión mecánica

Se cargaron varios lotes hechos de aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidratada micronizada (Meggler, Alemania) mezclados con diferentes cantidades de estearato de magnesio de Peter Greven, Alemania (MgSt) en el recipiente propulsado de 100 ml del aparato de fusión mecánica AMS-MINI (Hosokawa Micron Corporation) equipado con dos rotores diferentes.

El recipiente propulsado también se equipó con un sistema de camisa enfriadora configurado a 15°C.

El proceso se llevó a cabo de acuerdo a las condiciones que se informan en la Tabla 1.

Tabla 1

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

Las micropartículas obtenidas por fusión mecánica se recolectaron y sometieron a caracterización tecnológica.

Ejemplo 2 – Caracterización tecnológica de las partículas finas del Ejemplo 1

Las partículas finas que se obtuvieron en el Ejemplo 1 se sometieron a los siguientes análisis.

Microscopía electrónica de barrido (SEM) – Se investigaron las propiedades morfológicas usando un microscopio electrónico de barrido (Phenom™, FEI Company, Hillsboro, OR). Se montó cuidadosamente cada muestra en un soporte de muestra, de forma de asegurar imágenes representativas, y recubrieron por pulverización con oro. Las micrografías de SEM se tomaron usando un programa de captura de imágenes integrado.

Distribución de tamaño de partículas – Las distribuciones de tamaño de partícula se midieron mediante difracción laser (Mastersizer® S, Malvern Instruments, Worcestershire, R.U.) El parámetro que se tomó en consideración fue la VD en micrones de 10%, 50% y 90% de las partículas expresado como $d(v,0,1)$, $d(v, 0,5)$ y $d(v, 0,9)$, respectivamente, que corresponde al diámetro de masa asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas.

Los resultados se informan en la Tabla 2.

Uniformidad de distribución – La uniformidad de distribución del MgSt se evaluó mediante el análisis de 12 muestras de diferentes partes del polvo, luego se determinó su contenido mediante análisis por HPLC.

Los resultados en término de Desviación estándar Relativa (RSD) se informan en la Tabla 2 para los lotes GK/A, GK/B, GK/C, y GK/D.

Recubrimiento con MgSt – La extensión con que el estearato de

magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa se determinó por espectroscopía electrónica de rayos X (XPS) usando un instrumento Axis-Ultra disponible de Kratos Analytical (Manchester, R.U.) y de acuerdo a las condiciones que se informan en la memoria descriptiva.

Tabla 2

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

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

Más aún, el MgSt muestra una buena homogeneidad dentro de la mezcla.

Los lotes 1C, 1D, 2C y 2D mostraron una extensión de recubrimiento de MgSt en el rango entre 60 y 65%, lo que indica una mayor velocidad de rotación que podría contribuir a mejorar la extensión del recubrimiento.

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

Se cargaron aproximadamente 25 g de alfa-lactosa monohidratada mezclados con 2% p/p de estearato de magnesio en el recipiente cónico

estacionario de un aparato CYCLOMIX™ modelo de laboratorio de 5 litros (Hosokawa Micron Ltd) y se procesaron a 125 rpm durante 20 minutos (lote C23) o a 500 rpm durante 10 minutos (lote C24).

Se recolectaron las partículas obtenidas y se sometieron a la caracterización tecnológica fisicoquímica que se informa en el Ejemplo 2.

El Lote C23 mostró una extensión de recubrimiento de MgSt de 14,9%, y el Lote C24 mostró una extensión de recubrimiento de MgSt de 19,9%.

Ejemplo 4 - Preparación del “transportador” [fracción a) + fracción b)]

Se mezclaron por separado las muestras del lote GK/C (Ejemplo 1) y C23 (Ejemplo 3) con partículas gruesas fisuradas de α -lactosa monohidratada con un diámetro de masa comprendido entre 212 y 355 micrones, y se obtuvieron por cribado en una proporción 90:10 por ciento en peso.

El mezclado se llevó a cabo en una mezcladora Turbula operando a una velocidad de rotación de 32 rpm durante un periodo de 240 minutos.

Las mezclas de partículas resultantes se denominan de aquí en adelante transportadores MF (derivado de fusión mecánica) y CY (derivado de Cyclomix).

Ejemplo 5 - Preparación de las formulaciones en polvo seco

Se mezcló una porción de cada transportador obtenido en el Ejemplo 4 con formoterol fumarato dihidratado (FF) micronizado en una mezcladora Turbula durante 30 minutos a 32 r.p.m. y se forzó la mezcla resultante a través de un tamiz con tamaño de malla de 0,3 mm (300 micrones).

Se mezclaron el dipropionato de beclometasona (BDP) y el bromuro de glicopirronio (GB) micronizados y la parte restante del transportador en una

mezcladora Turbula durante 120 minutos a 32 r.p.m. con la mezcla cribada para obtener las formulaciones finales de MF y CY.

Se pasó cada formulación final a través de un tamiz con tamaño de malla de 0,4 mm (400 micrones).

La proporción de principios activos a 10 mg del transportador es de 6 microgramos (μg) de FF dihidratado (dosis administrada teórica de 4,5 μg), 100 microgramos (μg) de BDP y 12,5 microgramos (μg) de bromuro de glicopirronio (dosis administrada teórica de 10,0 μg).

Se caracterizaron las formulaciones en polvo de MF y CY en términos de uniformidad de distribución de los principios activos y de desempeño de aerosol después de cargarlas en el inhalador en polvo seco de dosis múltiples que se describe en WO 2004/012801.

Se evaluó la uniformidad de distribución de los principios activos mediante al análisis de 12 muestras de diferentes partes de la mezcla y evaluadas por HPLC.

Los resultados (valor medio $\pm$ RSD) se informan en la Tabla 3.

La evaluación del desempeño de aerosol se llevó a cabo bajo el Andersen Cascade Impactor (ACI) de acuerdo a las condiciones que se informan en la European Pharmacopeia 6[°] Ed 2008, parte 2.9.18, páginas 293-295.

Después de la aerosolización de 3 dosis a partir del dispositivo inhalador, se desarmó el aparato ACI y se recuperaron las cantidades de fármaco depositado en las etapas lavando con una mezcla de solventes y luego cuantificando por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). Se calcularon los siguientes parámetros: *i*) la dosis administrada que es la cantidad

de fármaco administrado a partir del dispositivo recuperada en todas las partes de impactor; *ii*) la masa de las partículas finas (FPM) que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual o menor que 5,0 micrones y la FPM extrafina que es la cantidad de dosis administrada que tiene un tamaño de partícula igual o menor que 2,0 micrones; *iii*) la fracción de partículas finas (FPF) que es el porcentaje de la dosis de partículas finas; *iv*) el MMAD.

Los resultados (valor medio $\pm$ S.D) se informan en la Tabla 3.

Tabla 3

	Lote MF	Lote CY
FF		
Uniformidad de distribución	100,0 ($\pm$ 3,4)	97,9 ($\pm$ 1,6)
Dosis administrada [μg]	5,3 ($\pm$ 0,1)	5,2 ($\pm$ 0,4)
Masa de partículas finas < 5 μm [μg]	4,3	4,0
Fracción de partículas finas < 5 μm [%]	75,0	75,9
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	3,2	3,0
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	60,4	57,7
MMAD [μm]	1,2	1,2
GB		
Uniformidad de distribución	100,0 ($\pm$ 3,6)	101,6 ($\pm$ 2,3)
Dosis administrada [μg]	10,8 ($\pm$ 0,5)	10,5 ($\pm$ 0,6)

Masa de partículas finas < 5 μm [μg]	6,4	6,6
Fracción de partículas finas < 5 μm [%]	53,8	57,2
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	4,0	4,0
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	37,0	38,1
MMAD [μm]	1,8	1,8
BDP		
Uniformidad de distribución	99,9 ($\pm 3,2$)	99,8 ($\pm 1,5$)
Dosis administrada [μg]	84,1 ($\pm 3,1$)	83,8 ($\pm 5,6$)
Masa de partículas finas [μg]	66,9	64,5
Fracción de partículas finas [%]	69,9	71,2
Masa de partículas extrafinas < 2 μm [μg]	50,0	48,8
Fracción de partículas extrafinas < 2 μm [%]	59,5	58,2
MMAD [μm]	1,1	1,1

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

Las mismas también dan origen a una gran fracción de partículas que tienen un diámetro igual o menor que 2 micrones (al menos más del 35% para

todos los principios activos), lo que indica que podrían ser adecuadas para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades que afectan el tracto distal del árbol respiratorio.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI), CARACTERIZADA PORQUE comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla, que se prepara por comezclado en un aparato de alta energía durante un periodo de menos de 20 minutos, entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90% de todas dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor que 15 micrones, preferentemente menor que 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa igual o mayor que 100 micrones, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas es entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación (ICS), y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) como principios activos.

2. La formulación en polvo de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE no más del 10% de las partículas finas a) tiene un diámetro menor que 1,8 micrones, preferentemente menor que 1,5 micrones.

3. La formulación en polvo de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE el LABA es formoterol fumarato dihidratado, el

ICS es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

4. La formulación en polvo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA PORQUE el aparato de alta energía es un aparato de fusión mecánica.

5. La formulación en polvo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA PORQUE el aparato de alta energía es el aparato CYCLOMIX™.

6. La formulación en polvo de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de excipiente de la fracción fina a) de tal forma que la extensión de recubrimiento de superficie es al menos de 50%.

7. Una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90% de todas dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor que 15 micrones, preferentemente menor que 12 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrones, preferentemente entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro mediano de masa igual o mayor que 100 micrones, en donde la proporción entre las partículas finas y las

partículas gruesas es entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación (ICS), y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) como principios activos,

CARACTERIZADA PORQUE al menos el 90% de todas dichas partículas micronizadas de los principios activos tiene un diámetro de volumen menor que 6,0 micrones, preferentemente igual o menor que 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

8. La formulación en polvo de acuerdo a la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE el LABA es formoterol fumarato dihidratado, el ICS es dipropionato de beclometasona y el anticolinérgico es bromuro de glicopirronio.

9. Una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI) que comprende:

a) una fracción de partículas finas que consiste en una mezcla entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidratada y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen menor que 12 micrones y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 4 y 6 micrones;

b) una fracción de partículas gruesas que consiste en alfa-lactosa monohidratada que tiene un diámetro mediano de masa igual o mayor que 175 micrones, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas es entre 5:95 y 15:85 por ciento en peso; y

c) partículas micronizadas de formoterol fumarato dihidratado, bromuro de glicopirronio, y opcionalmente dipropionato de beclometasona como principios activos,

CARACTERIZADA PORQUE al menos el 90% de todas dichas partículas micronizadas de los principios activos tiene un diámetro de volumen menor que 6,0 micrones, preferentemente igual o menor que 5,0 micrones, y el diámetro mediano de volumen de dichas partículas está comprendido entre 1,2 y 2,5 micrones, preferentemente entre 1,3 y 2,2 micrones.

10. Un proceso para preparar la formulación en polvo seco de la reivindicación 1 o la reivindicación 7 CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de mezclar la fracción de las partículas finas a), la fracción de partículas gruesas de lactosa b) y todos los principios activos micronizados.

11. Un dispositivo inhalador en polvo seco CARACTERIZADO PORQUE está relleno con la formulación en polvo seco de la reivindicación 1 o la reivindicación 7 o la reivindicación 9.

12. Una formulación en polvo seco de acuerdo a la reivindicación 1 o la reivindicación 7 o la reivindicación 9 CARACTERIZADA PORQUE para usar en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías aéreas.

13. La formulación en polvo seco de acuerdo a la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE la enfermedad inflamatoria y/u obstructiva de las vías aéreas es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

P/P CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

CARLOS A. MAGNANINI (1102)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2015/004243 A1

(43) International Publication Date
15 January 2015 (15.01.2015)

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/064824

(22) International Filing Date:

10 July 2014 (10.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13176114.0 11 July 2013 (11.07.2013) EP
13194763.2 28 November 2013 (28.11.2013) EP

(71) Applicant: **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.** [IT/IT];
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors: **MUSA, Rossella**; c/o Chiesi Farmaceutici
S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
PASQUALI, Irene; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via
Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ASKEY-SARVAR,**
Azita; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A,
I-43100 Parma (IT). **SCHIARETTI, Francesca**; c/o
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100
Parma (IT).

(74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; Bianchetti Bracco Minoja
S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2015/004243 A1

(54) Title: DRY POWDER FORMULATION COMPRISING AN ANTICHOLINERGIC, A CORTICOSTEROID AND A BETA-ADRENERGIC FOR ADMINISTRATION BY INHALATION

(57) Abstract: The invention relates to dry powder formulations for inhalation comprising a combination of an anti-cholinergic, a long-acting beta2-adrenoceptor agonist, and a corticosteroid, their process of preparation and therapeutic uses thereof.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Italia

an organization existing under the laws of Italy

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia

and in present execution of its business activity, domiciled at Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this day of

Firma / signatura

**FORMULACIÓN EN POLVO SECO QUE COMPRENDE UN
ANTICOLINÉRGICO, UN CORTICOSTEROIDE Y UN BETA-ADRENÉRGICO
PARA ADMINISTRAR POR INHALACIÓN**

RESUMEN

Formulaciones en polvo seco para inhalación que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista de adrenoceptor beta₂ de acción prolongada y un corticosteroide; proceso de preparación y usos terapéuticos de las mismas.