

UN MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE UNA FORMULACIÓN EN

POLVO SECO

Introducción

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas inhalables que comprenden un agente antimuscarínico de glicopirrolato. En particular, la presente invención se relaciona con composiciones de polvo seco que exhiben excelente estabilidad física y desempeño en aerosol a través del tiempo, y provee un proceso mejorado para la elaboración de las formulaciones de glicopirrolato en polvo seco inhalables.

Antecedentes

El glicopirrolato es un agente antimuscarínico que es útil en el tratamiento de estados de salud tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, fibrosis quística (CF) así como las enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. El glicopirrolato es también útil como agente reductor del ritmo cardiaco cuando se administra mediante inhalación a pacientes, en particular a pacientes con estados de salud tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, fibrosis quística (CF) así como las enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. Es conocido proveer formulaciones de glicopirrolato en la forma de formulaciones de polvo seco, para su administración utilizando inhaladores de polvo seco. Con frecuencia se utilizan sales de glicopirrolato, tal como bromuro de glicopirronio.

El glicopirrolato está comercialmente disponible o puede ser preparado utilizando el método que se describe en la patente estadounidense número 2956062. La configuración mucho más estable físicamente es cuando las partículas son cristalinas y ellas contienen pocas regiones amorfas en sus superficies.

Se ha encontrado que el glicopirrolato tiene un problema agudo con respecto a su estabilidad, en especial inmediatamente a continuación de un proceso de micronización convencional.

La micronización del glicopirrolato involucra la trituration de un polvo de partida relativamente grueso en un sistema que involucra múltiples colisiones a elevada velocidad o de elevada energía. Por lo general, los polvos de partida de glicopirrolato no micronizado existirán en tamaños de partícula sustancialmente mayores de 10 μm , con distribuciones típicas que se asemejan a valores $D_{10} > 10 \mu\text{m}$, $D_{50} > 90$, $D_{90} > 250 \mu\text{m}$. El objetivo primario del proceso de micronización es reducir el tamaño de partícula primario a un tamaño que sea suficientemente pequeño para ser liberado en las vías respiratorias. Por ejemplo, es conocido que un tamaño adecuado puede ser cuando la mayor parte de las partículas conforme se mide por su masa o volumen caen dentro del rango inhalable desde 0,1 μm hasta 10 μm , de manera preferible desde 0,1 μm hasta 6 μm o más preferiblemente desde 0,5 μm hasta 5 μm .

Las múltiples colisiones que se producen con la micronización a elevada velocidad o de elevada energía proveen la acción de trituration que se requiere para romper las partículas al tamaño apropiado. También es muy conocido

que dicha acción de trituración también puede inducir la generación de material no cristalino, en especial sobre la superficie de las partículas cuando las partículas han colisionado ya sea una con otra como en el caso de la trituración en molino de chorro, o con el medio de trituración como en el caso de la trituración en molino de bolas, o con una fresadora como en el caso de un molino de cuchilla. Dicho material no cristalino puede ser material amorfo.

La presencia de regiones no cristalinas o amorfas en el material de glicopirrolato puede conducir a una significativa inestabilidad física.

La solicitud de patente internacional WO2001076575 divulga una composición farmacéutica para la administración a los pulmones que comprende glicopirrolato en una formulación de liberación controlada, en donde, durante la administración, el glicopirrolato ejerce su efecto farmacológico durante un periodo de tiempo mayor de 12 horas.

La publicación estadounidense número US 2014/0080890 divulga un glicopirrolato para su uso como agente reductor del ritmo cardiaco y de manera más específica, pero no exclusivamente, para su uso en pacientes que sufren de problemas respiratorios tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La misma divulga llevar a cabo la micronización bajo Humedad Relativa (HR) incrementada con la finalidad de reducir la formación de material amorfo.

La solicitud de patente internacional WO2005105043 divulga composiciones de polvo seco que exhiben estabilidad mejorada a través del tiempo, así como los métodos para la producción de las mismas.

La solicitud de patente internacional WO2008000482 divulga un proceso para la elaboración de formulaciones de polvo seco de una sal de glicopirronio para inhalación que tiene buena estabilidad. El proceso involucra (a) micronizar una sal de glicopirronio junto con un agente anti-adherente, y (b) mezclar las partículas del portador para formar la formulación en polvo seco.

La solicitud de patente internacional WO2008000482 divulga un proceso para la reducción de la tendencia de una sustancia con actividad farmacológica a agregarse y/o aglomerarse durante el almacenamiento. El proceso involucra micronizar la sustancia con actividad farmacológica para obtenerse un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 10 μm , y exponer la sustancia con actividad farmacológica micronizada a un medio ambiente seco y a una elevada temperatura de entre 40 °C y 120 °C por un periodo de tiempo de por lo menos seis horas.

También se ha sugerido que llevar a cabo la micronización con aire u otro gas humidificado puede ayudar a reducir la generación de materiales amorfos. Tanto la WO1999054048 como la WO2000032165 divulgan que la trituration de las partículas cristalinas, en especial medicamentos en polvo proyectados para la administración mediante inhalación bajo humedad incrementada puede reducir la generación de material amorfo. La WO2000032313 divulga la trituration de material altamente cristalino, ejemplificado con acetónido de triamcinolona a reducida temperatura utilizando helio o una mezcla de helio y otro gas con el fin de reducir la formación de material amorfo.

Resumen de la Invención

La presente solicitud enseña un método para la elaboración de una formulación en polvo seco, el método comprende co-triturar en molino de chorro glicopirrolato y estearato de magnesio no micronizados con un gas que tiene una humedad por debajo de 20% de Humedad Relativa para producir partículas de compuesto micronizadas, en donde las partículas de compuesto micronizadas son luego sometidas a una etapa de acondicionamiento la cual incluye la exposición de las partículas de compuesto micronizadas a humedad y a temperaturas entre 5 °C hasta 88 °C por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga una formulación que comprende partículas co-trituradas en molino de chorro y luego co-acondionadas que comprenden glicopirrolato y estearato de magnesio no micronizados obtenidas u obtenibles de acuerdo con los métodos que se divulgan en el presente documento, de manera opcional para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, o para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método para la elaboración de una formulación en polvo seco, el método comprende co-triturar en molino de chorro glicopirrolato y estearato de magnesio no micronizados con un gas de trituration desecado que tiene una humedad por debajo de 20% de HR para producir partículas de compuesto micronizadas, en donde las partículas de compuesto micronizadas son luego sometidas a una etapa de

acondicionamiento la cual incluye la exposición de las partículas de compuesto micronizadas a humedad y a temperaturas entre 5 °C hasta 88 °C por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método para la elaboración de una formulación en polvo seco, el método comprende co-triturar en molino de chorro glicopirrolato y estearato de magnesio no micronizados con un gas de trituration desecado que tiene una humedad por debajo de 20% de HR para producir partículas de compuesto micronizadas, en donde las partículas de compuesto micronizadas son luego sometidas a una etapa de acondicionamiento la cual incluye la exposición de las partículas de compuesto micronizadas a humedad y a temperaturas entre 5 °C hasta 88 °C por un periodo de tiempo de por lo menos 90 minutos.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde el acondicionamiento se inicia dentro de los 30 minutos de completar la trituration, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, de manera preferible dentro de los 10 minutos, más preferiblemente dentro de los 5 minutos, de manera mucho más preferible el acondicionamiento se inicia inmediatamente después de completar la co-trituration en molino de chorro del glicopirrolato y el estearato de magnesio.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la fracción de la formulación co-triturada en molino de chorro y acondicionada la cual es mayor de 10 μm es menor de 20% en volumen o masa, de manera preferible en donde la fracción que es mayor de 10 μm es

menor de 15% en volumen o masa, más preferiblemente en donde la fracción que es mayor de 10 μm es menor de 10% en volumen o masa, o más preferiblemente en donde la fracción que es mayor de 10 μm es menor de 5% en volumen o masa, inmediatamente después de la co-trituración en molino de chorro y después del proceso de acondicionamiento tal como se determina en forma apropiada por medio de un Malvern Mastersizer o equipo de difracción láser similar.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde el estearato de magnesio es co-triturado en molino de chorro con el glicopirrolato en una cantidad desde 1 hasta 25% (p/p), más preferiblemente desde 2 hasta 20% (p/p), más preferiblemente desde 3 hasta 15% (p/p), más preferiblemente desde 4 hasta 10% (p/p) pero de manera mucho más preferible desde 5 hasta 7,5% (p/p) en peso de la combinación co-triturada en molino de chorro de glicopirrolato y estearato de magnesio.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la humedad de acondicionamiento está en el rango desde 10% hasta 95% de HR, de manera preferible desde 30 hasta 90% de HR, desde 45 hasta 90% de HR o desde 50 hasta 88% de HR o más preferiblemente desde 60 hasta 87% de HR.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde el acondicionamiento comprende además someter las partículas de compuesto micronizadas a una atmósfera de ventilación que tiene una HR en el rango desde 10% hasta 95% de HR, de manera preferible desde 30 hasta 90% de HR, desde 45 hasta 90% de HR o desde 50 hasta 88% de HR o más preferiblemente desde 60 hasta 87%, de manera preferible

en donde la atmósfera es aire. En donde la atmósfera de ventilación pasa sobre y a través de las partículas de compuesto micronizadas a una velocidad de menos de $100 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $10 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $5 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $2 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $1 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,8 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,6 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,4 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,2 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,1 \text{ cm}^3/\text{s}$, más preferiblemente aproximadamente $0,001 \text{ cm}^3/\text{s}$. En donde la relación de volumen de atmósfera de ventilación a polvo a granel vertido es más de 1:1, de manera preferible más de 10:1, de manera preferible más de 100:1, de manera preferible más de 1.000:1, de manera preferible más de 10.000:1, de manera preferible más de 100.000:1, de manera preferible más de 1.000.000:1, más preferiblemente más de 10.000.000:1.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la etapa de acondicionamiento se lleva a cabo por un periodo de tiempo de por lo menos 30 minutos, de manera preferible por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos, de manera preferible por un periodo de tiempo de por lo menos 1,5 horas, por lo menos 2 horas, por lo menos 3 horas, por lo menos 5 horas, por lo menos 6 horas, por lo menos 12 horas, por lo menos 18 horas, de manera preferible por lo menos 24 horas, de manera preferible por un periodo de tiempo de por lo menos 36 horas o más preferiblemente por un periodo de tiempo de por lo menos 48 horas.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la etapa de acondicionamiento incluye exponer las partículas de compuesto micronizadas a

una temperatura en el rango desde 10 °C hasta 50 °C, más preferiblemente desde 24 °C hasta 50 °C.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la etapa de acondicionamiento toma lugar al distribuir las partículas de compuesto micronizadas sobre una superficie, de manera opcional en donde la etapa de acondicionamiento toma lugar sobre una bandeja.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la etapa de acondicionamiento involucra exponer las partículas de compuesto micronizadas a la humedad por un periodo de tiempo suficiente para que el glicopirrolato amorfo re-cristalice después de co-triturar en molino de chorro, tal como se determina por medio de la Absorción dinámica de vapor (valores DVS).

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la etapa de acondicionamiento involucra la agitación del polvo, de manera opcional en donde la agitación es agitación intermitente del polvo, en donde la agitación del polvo toma lugar dentro de los 30 minutos de completar la trituration, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, de manera preferible dentro de los 10 minutos, más preferiblemente dentro de los 5 minutos, de manera mucho más preferible inmediatamente después de completar la trituration del glicopirrolato y el estearato de magnesio.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde el gas de trituration tiene una humedad de manera preferible por debajo de 15% de HR, de manera preferible por debajo de 10% de HR, de manera

preferible por debajo de 5% de HR, más preferiblemente por debajo de 2,5% de HR.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde el gas de trituración es de manera preferible aire, nitrógeno o helio o la combinación de los mismos.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la co-trituración en molino de chorro se lleva a cabo a una velocidad de alimentación promedio del polvo de entre 0,1 y 50 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 40 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 1 y 30 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 1,5 y 25 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 0,1 y 20 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 15 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 1 y 10 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 1,5 y 5 g/min.

En otra de las realizaciones de la presente invención, se divulga un método en donde la formulación comprende además un agonista adrenérgico beta 2, de manera preferible en donde el agonista adrenérgico beta 2 es albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, de manera preferible, formoterol, carmoterol así como las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, más preferiblemente en donde el agonista adrenérgico beta 2 es maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxil-1H-quinolin-2-ona.

En otra de las realizaciones de la presente invención,

se divulga una formulación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes para su uso en el tratamiento de un problema respiratorio.

Figuras

La Figura 1 muestra la distribución del tamaño de partícula para el glicopirrolato no micronizado que se ha almacenado bajo condiciones selladas, $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$. La fracción acumulada bajo $5 \mu\text{m}$ fue de 4,68%.

La Figura 2 muestra la distribución del tamaño de partícula para el glicopirrolato recientemente triturado en molino de chorro solamente, la fracción acumulada bajo $5 \mu\text{m}$ fue de 85,75%.

La Figura 3 muestra la distribución del tamaño de partícula para el glicopirrolato triturado en molino de chorro sin estearato de magnesio que se ha descargado como un montón compacto de polvo y el montón de polvo fue expuesto a 40°C y a 75% de HR por un periodo de tiempo de 1 hora sobre una bandeja impidiendo de esta forma que el medio ambiente de acondicionamiento alcance las partículas internas en el montón de polvo. La fracción acumulada bajo $5 \mu\text{m}$ fue de 1,44%.

La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente; $t = 0$ horas.

La Figura 5 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente; Acondicionada a 25°C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 72 horas

después de la micronización.

La Figura 6 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente; Acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 52 horas, analizada 72 horas después de la micronización, la fracción acumulada bajo 5 µm fue de 62,22%.

La Figura 7 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente; Acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 71 horas, analizada 72 horas después de la micronización, la fracción acumulada bajo 5 µm fue de 63,69%.

La Figura 8 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, t = 0 horas.

La Figura 9 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 72 horas después de la co-micronización.

La Figura 10 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 52 horas, analizada 72 horas después de la co-micronización, la fracción acumulada bajo 5 µm fue de 88,66%.

La Figura 11 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; acondicionada

a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 71 horas, analizada 72 horas después de la co-micronización, la fracción acumulada bajo 5 μm fue de 89,54%.

La Figura 12 muestra una comparación de los valores D_{90} para la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 acondicionadas por 5 minutos hasta 71 horas, todas las muestras fueron analizadas a las 72 horas.

La Figura 13 muestra una comparaci3n de los valores D_{50} para la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 acondicionadas por 5 minutos hasta 71 horas, todas las muestras fueron analizadas a las 72 horas.

La Figura 14 muestra una comparaci3n de los valores D_{50} para la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 acondicionadas por 5 minutos hasta 72 horas en donde el eje x muestra los valores desde 45 minutos hasta 71 horas, todas las muestras fueron analizadas a las 72 horas.

La Figura 15 muestra una comparaci3n de los valores D_{10} para la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 acondicionadas por 5 minutos hasta 71 horas, todas las muestras fueron analizadas a las 72 horas.

La Figura 16 muestra una comparaci3n de los valores D_{10} para la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 acondicionadas por 5 minutos hasta 71 horas, todas las muestras fueron analizadas a las 72 horas en donde el eje x muestra los valores desde 45 minutos hasta 72 horas.

La Figura 17 muestra la distribuci3n del tama1o de partícula para la Formulaci3n 3, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente, $t = 0$ horas.

La Figura 18 muestra la distribuci3n del tama1o de partícula para la Formulaci3n 3, glicopirrolato triturado en

molino de chorro solamente; acondicionada a 50 °C y a 50% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 49 horas después de la co-micronización.

La Figura 19 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 4, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, $t = 0$ horas.

La Figura 20 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 4, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; Acondicionada a 50 °C y a 50% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 49 horas después de la co-micronización.

La Figura 21 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 5, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente.

La Figura 22 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 5, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente; Acondicionada a 6 °C y a 86% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 49 horas después de la micronización.

La Figura 23 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 6, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, $t = 0$ horas.

La Figura 24 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 6, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; Acondicionada a 6 °C y a 86% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, analizada 49 horas después de la co-micronización.

La Figura 25 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 7, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; acondicionada

a 24 °C y a 45% de HR sobre una bandeja por un periodo de tiempo de 72 horas, analizada 72 horas después de la co-micronización.

La Figura 26 muestra la distribución del tamaño de partícula para la Formulación 8, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro; Acondicionada a 24 °C y a 45% de HR en un frasco de vidrio abierto por un periodo de tiempo de 144 horas, analizada 144 horas después de la co-micronización.

La Figura 27 muestra la traza DVS para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente, el análisis comenzó inmediatamente después de la trituración en molino de chorro. La presencia de múltiples picos es un indicador confiable de la presencia de material amorfo.

La Figura 28 muestra la traza DVS para la Formulación 1, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente, acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, el análisis comenzó 49 horas después de la trituración en molino de chorro. La ausencia de múltiples picos es un indicador confiable de la ausencia de material amorfo.

La Figura 29 muestra la traza DVS para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, el análisis comenzó inmediatamente después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 30 muestra la traza DVS para la Formulación 2, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, acondicionada a 25 °C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, el análisis comenzó 49 horas después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 31 muestra la traza DVS para la Formulación 4, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, acondicionada a 50 °C y a 50% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, el análisis comenzó 49 horas después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 32 muestra la traza DVS para la Formulación 5, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente, acondicionada a 6 °C y a 86% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, el análisis comenzó 49 horas después de la trituración en molino de chorro.

La Figura 33 muestra la traza DVS para la Formulación 6, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, acondicionada a 6 °C y a 86% de HR por un periodo de tiempo de 49 horas, el análisis comenzó 49 horas después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 34 muestra la traza DVS para la Formulación 7, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, acondicionada a $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a 45% de HR $\pm 5\%$ de HR por un periodo de tiempo de 72 hrs, el análisis comenzó 72 horas después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 35 muestra la traza DVS para la Formulación 8, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, el análisis comenzó inmediatamente después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 36 muestra la traza DVS para la Formulación 8, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, acondicionada a $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a 45% de HR $\pm 5\%$ de HR por un periodo de tiempo de 144 horas y analizada 144 horas después de la co-micronización. La ausencia de múltiples picos es un indicador confiable de la ausencia de

material amorfo.

La Figura 37 muestra la traza DVS para la Formulación 13a, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente utilizando un gas de trituración que tiene una humedad $< 20\%$ de HR (2,8 a 3,5% de HR) y analizada inmediatamente después de la micronización.

La Figura 38 muestra la traza DVS para la Formulación 13b, glicopirrolato triturado en molino de chorro solamente utilizando un gas de trituración que tiene una elevada humedad (31,6 a 36,2% de HR) y luego analizada inmediatamente después de la micronización.

La Figura 39 muestra la traza DVS para la Formulación 13c, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro utilizando un gas de trituración que tiene una elevada humedad (32,4 a 37,1% de HR) y luego analizada inmediatamente después de la co-micronización.

La Figura 40 muestra la traza DVS para la Formulación 13d, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro utilizando un gas de trituración que tiene una humedad $< 20\%$ de HR (3,4 a 3,9% de HR) y luego analizada inmediatamente después de la co-micronización.

La Figura 41 muestra una comparación de los valores D_{90} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 42 muestra una comparación específica de los valores D_{90} para la Formulación 13b y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 43 muestra una comparación específica de los valores D_{90} para la Formulación 13c y la Formulación 13d

analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 44 muestra una comparación de los valores D_{50} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 45 muestra una comparación específica de los valores D_{50} para la Formulación 13b y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 46 muestra una comparación específica de los valores D_{50} para la Formulación 13c y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 47 muestra una comparación de los valores D_{10} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 48 muestra una comparación específica de los valores D_{10} para la Formulación 13b y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 49 muestra una comparación específica de los valores D_{10} para la Formulación 13c y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra seca Malvern.

La Figura 50 muestra una comparación de los valores D_{90} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern. El error de operador resultó en la pérdida de la muestra de 10 minutos para la Formulación 13a.

La Figura 51 muestra una comparación específica de los

valores D_{90} para la Formulación 13b y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern.

La Figura 52 muestra una comparación específica de los valores D_{90} para la Formulación 13c y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern.

La Figura 53 muestra una comparación de los valores D_{50} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern. El error de operador resultó en la pérdida de la muestra de 10 minutos para la Formulación 13a.

La Figura 54 muestra una comparación específica de los valores D_{50} para la Formulación 13c y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern.

La Figura 55 muestra una comparación de los valores D_{10} para las Formulaciones 13a-d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern. El error de operador resultó en la pérdida de la muestra de 10 minutos para la Formulación 13a.

La Figura 56 muestra una comparación específica de los valores D_{10} para la Formulación 13c y la Formulación 13d analizadas utilizando el método de análisis en muestra húmeda Malvern.

La Figura 57 muestra la traza DVS para el material co-micronizado que se utiliza en las Formulaciones 14a y 14b, glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, el análisis DVS comenzó inmediatamente después de co-triturar en molino de chorro.

La Figura 58 muestra una comparación de la Fracción de Partículas Finas (% FPF(ED) < 5 μm para las Formulaciones 14a y 14b. Promedio $\pm$ rango, n=3. La FPF fue evaluada inmediatamente, 24 hrs y 1 semana después de la manufactura.

La Figura 59 muestra una comparación de la Fracción de Partículas Finas (% FPF(ED) < 3 μm para las Formulaciones 14a y 14b. Promedio $\pm$ rango, n=3. La FPF fue evaluada inmediatamente, 24 hrs y 1 semana después de la manufactura.

Descripción Detallada de la Invención

En la presente invención se ha determinado que la trituration del glicopirrolato con el estearato de magnesio produce una distribución más útil del perfil de tamaño de partícula que la trituration del glicopirrolato en ausencia del estearato de magnesio debido a que la formulación co-triturada en molino de chorro tiene una Distribución del Tamaño de Partícula (PSD) con una porción mayor de 10 μm que es menor de 20% en volumen o masa. La co-trituration en molino de chorro del glicopirrolato con el estearato de magnesio también produce una formulación inhalable con valores D_{10} , D_{50} y D_{90} adecuados (valores D_{50} < 10 μm) ya que la co-trituration en molino de chorro con el estearato de magnesio reduce de manera significativa la fracción > 10 μm . Esto resulta en una formulación del compuesto en donde casi toda la formulación co-triturada en molino de chorro es menor de 10 μm tal como se determina en forma apropiada por medio de un Malvern Mastersizer o equipo de difracción láser similar. El subsiguiente acondicionamiento del ingrediente activo en presencia del estearato de magnesio permite que sea mantenido el perfil de distribución de tamaño de partícula

mejorado del tamaño de partícula del ingrediente activo.

Sin el deseo de estar ligados a la teoría, se considera que la presencia del estearato de magnesio ayuda a reducir la fracción > 10 µm durante el proceso de trituration y luego también ayuda a mantenerla durante el acondicionamiento, debido a que la misma ayuda en la conversión de las superficies amorfas físicamente inestables en superficies cristalinas físicamente estables y permite que el acondicionamiento actúe rápidamente sobre las partículas de glicopirrolato trituradas.

(1) En primer lugar, el estearato de magnesio facilita un flujo de polvo más consistente hacia la cámara de trituration lo que promueve una acción de trituration más firme. Una acción de trituration más eficiente asegura que la energía de la trituration tenga la capacidad de actuar en forma más uniforme a través de todas las partículas en lugar de una acción de trituration puntual tal como se aprecia cuando el polvo es introducido en forma no uniforme en la cámara de trituration. En consecuencia los tamaños de las partículas son más pequeños para las Formulaciones co-micronizadas con un estearato de magnesio, conforme se demuestra por medio de los valores D_{10} , D_{50} y D_{90} ejemplificados a continuación. Asimismo, las distribuciones del tamaño de partícula son más angostas para las Formulaciones co-micronizadas con el estearato de magnesio, conforme se demuestra por medio de los valores D_{10} , D_{50} y D_{90} , en especial cuando se calcula utilizando la ecuación del rango:

$$Rango = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

(2) En segundo lugar, el recubrimiento de estearato de magnesio sobre el glicopirrolato actúa como un separador físico entre las partículas de glicopirrolato permitiendo que el medio ambiente de acondicionamiento permee en el lecho en polvo de glicopirrolato de manera más eficiente que una formulación solamente de glicopirrolato. Esta mayor eficiencia en la permeación ayuda en la conversión de las superficies amorfas físicamente inestables en superficies cristalinas físicamente estables minimizando las ocurrencias cuando las partículas de glicopirrolato están en contacto una con otra.

(3) En tercer lugar, el estearato de magnesio puede cubrir regiones de material amorfo de glicopirrolato. Puesto que el estearato de magnesio está presente durante el proceso de micronización el mismo tiene la capacidad de minimizar inmediatamente el contacto entre las superficies amorfas en las partículas vecinas al cubrir las superficies amorfas. Esto resulta en una reducida tendencia de las superficies amorfas a enlazarse una con la otra luego de la re-cristalización conforme se mide por medio de una reducida fracción $> 10 \mu\text{m}$. Puesto que las partículas son tan pequeñas el medio ambiente de acondicionamiento (por ejemplo, humedad y temperatura) tiene aún la capacidad de permear a través de las partes no cubiertas, en particular la unión entre el glicopirrolato y el estearato de magnesio sobre la partícula de glicopirrolato del compuesto y facilita la conversión de sus partes amorfas inestables para crear una partícula cristalina físicamente estable, y

(4) Finalmente, el medio ambiente de trituración desecado, en especial un medio ambiente de trituración con

una humedad por debajo de 20% de HR, suspende o retarda la reversión de las superficies amorfas de glicopirrolato físicamente inestables a superficies cristalinas físicamente estables de las partículas de compuesto micronizadas mientras están en la cámara de trituración y el recipiente de recolección asociado.

La reducción de la fracción de ingrediente activo mayor de 10 μm reduce el desperdicio del ingrediente farmacéutico activo (API) debido a que de otro modo la fracción > 10 μm podría tener que ser físicamente removida antes de la mezcla con otro API o excipiente.

El proceso de la presente invención provee un material de arranque más predecible debido a que ya no hay una fracción > 10 μm apreciable. Asimismo la estabilidad conferida por el proceso de la presente invención asegura que sea mucho menos probable que se desarrolle una fracción > 10 μm . De manera opcional, este proceso mejorado elimina la necesidad de procesamiento adicional antes de la mezcla con un portador acelerando de esta manera la manufactura de la formulación.

Una ventaja potencial adicional de la presente invención es que la misma permite la administración de dosis incluso más pequeñas que las previamente utilizadas. La reducción de las dosis se hace posible por medio de una administración más consistente y predecible del glicopirrolato, por ejemplo, a través de una Fracción de Partículas Finas (FPF(MD) o FPF(ED)) y Dosis de Partículas Finas (FPD) mejoradas en forma consistente en comparación con aquellas observadas en conexión con las formulaciones convencionales. En consecuencia, mientras que la dosis dispensada es más

pequeña, la cantidad de agente activo que se administra a las partes deseadas de las vías respiratorias es la misma, lográndose el mismo efecto terapéutico.

Trituración

De manera preferible el glicopirrolato y el estearato de magnesio se pre-mezclan para obtenerse una mezcla aproximadamente homogénea antes de ser co-triturados en molino de chorro conforme se mide con el coeficiente porcentual de variación, tal como es conocido en el arte, de menos de 25%, de manera preferible menos de 20%, más preferiblemente menos de 15%.

Los términos "co-micronizar" y "co-triturar en molino de chorro" son sinónimos cuando se utilizan en el presente documento.

El equipo de mezcla adecuado para cualquier pre-mezcla inicial del estearato de magnesio y el glicopirrolato incluye mezcladores de tambor de bajo esfuerzo cortante tal como un mezclador de polvo Turbula® así como mezcladores de elevado esfuerzo cortante tal como un mezclador de polvo MiPro® o un Diosna®.

El micronizado reduce el tamaño de partícula del glicopirrolato a un tamaño que es adecuado para la administración mediante inhalación. El diámetro de estas partículas inhalables es de manera preferible de menos de 10 μm , de manera preferible desde 0,1 μm hasta 10 μm , y de manera preferible desde 0,1 μm hasta 6 μm o más preferiblemente desde 0,5 μm hasta 5 μm conforme se mide mediante su masa o volumen tal como se determina en forma apropiada por medio de un Malvern Mastersizer o equipo de

difracción láser similar. Las partículas que tienen diámetros mayores de aproximadamente 10 μm tienen la posibilidad de impactar las paredes de la garganta y en general no alcanzan el pulmón. Las partículas que tienen diámetros en el rango desde aproximadamente 2 μm hasta aproximadamente 5 μm en general se depositarán en los bronquiolos respiratorios mientras que las partículas más pequeñas que tienen diámetros en el rango desde aproximadamente 0,5 μm hasta aproximadamente 2 μm tienen la posibilidad de ser depositadas en los alveolos y de ser absorbidas en la corriente sanguínea.

La co-trituración en molino de chorro del glicopirrolato con estearato de magnesio, reduce de manera significativa la propensión de la sustancia con actividad farmacológica micronizada a formar agregados/ aglomerados > 10 μm inmediatamente después de la trituración. Cuando son co-trituradas en molino de chorro, las partículas de estearato de magnesio forman un recubrimiento de material particulado físicamente fusionado y superior sobre las partículas de glicopirrolato, y ellas crean espacios inter-material particulado entre las partículas de glicopirrolato. Se cree que estos espacios facilitan la permeación de la atmósfera de acondicionamiento en el lecho en polvo de glicopirrolato durante la etapa de acondicionamiento. La presencia de este recubrimiento puede ser establecida por medio de la espectroscopia de rayos X por dispersión de energía (EDX). La presencia de las partículas de compuesto puede ser determinada mediante la aerosolización de una muestra de un inhalador en un impactador del tipo Next Generación Impactor (NGI) a 90 L/min (equivalente a una caída de presión de 4

kPa). Se colocan dobles lengüetas conductivas de carbón recubiertas directamente bajo las boquillas de aire de las etapas 5, 6 y 7 del NGI para capturar las partículas de polvo más pequeñas. Las dobles lengüetas adhesivas recubiertas impiden el movimiento de la lengüeta durante la evaluación del NGI pero también son suficientemente pequeñas de modo que las características del flujo de aire total de la trayectoria NGI no se afectan de manera adversa. Una vez realizado, las lengüetas conductivas de carbón recubiertas con polvo pueden ser transferidas a soportes para especímenes de carbón SEM, o similares. La muestra puede ser vista utilizando SEM y EDX buscando específicamente la ubicación conjunta del magnesio y el bromo, en el caso de estearato de magnesio y bromuro de glicopirronio.

Cuando la etapa de acondicionamiento está completa la fracción $> 10 \mu\text{m}$ del glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y co-acondicionados permanece adecuadamente en menos de 15% en volumen o masa, más preferiblemente menos de 10% en volumen o masa, o más preferiblemente menos de 5% en volumen o masa después de 6 meses, 12 meses, 24 meses o 36 meses, adecuadamente después de empacar en un blíster o cápsula o inhalador cuando se almacena en condiciones ambientales, que se consideran están entre 20 y 26 °C; las humedades relativas dependen de la temperatura y la presión específicas del sistema de interés pero por lo general son de 50% y 60%.

Cuando la etapa de acondicionamiento está completada el rango, tal como se define en líneas previas, del glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y co-acondicionados permanece adecuadamente

en menos de 150, más preferiblemente menos de 120, o más preferiblemente menos de 100. De manera preferible el rango de glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y co-acondicionados es de menos de 150, más preferiblemente menos de 120, más preferiblemente menos de 100, o más preferiblemente menos de 50 antes de la mezcla con las partículas de portador.

La trituración en molino de chorro involucra el suministro de un gas, tal como nitrógeno, helio o aire a presiones en la región de aproximadamente 6 hasta 12 bar y las partículas a ser trituradas son ingresadas en el gas de alimentación. La operación de trituración en molino de chorro se produce a una presión cercana a la presión atmosférica, y tiene una duración de trituración medida en milisegundos. La temperatura de salida final de la trituración en molino de chorro está por lo general a aproximadamente la temperatura ambiente (de manera preferible entre 10 °C y 35 °C, más preferiblemente entre 20 °C y 26 °C). El gas de trituración es introducido en el molino a aproximadamente la temperatura ambiente, y sale del molino a aproximadamente la misma temperatura. Durante el proceso, sin embargo, el gas cambiará su temperatura de manera significativa conforme el mismo sale de la boquilla supersónica (menor presión y temperatura) y es posteriormente es calentado por la energía liberada en la operación de trituración en molino de chorro. De manera preferible la temperatura de co-trituración está por encima de 0 °C.

De acuerdo con el arte previo, la US 8.235.314 B2 por ejemplo, se considera ventajoso llevar a cabo el proceso de micronización con un gas humidificado (por lo general aire o

nitrógeno) para producir las mejores partículas en términos de tamaño, estabilidad y otras propiedades valiosas. El arte previo, y la US 8.235.314 B2 en particular considera ventajoso maximizar la cantidad de vapor de agua presente durante el proceso de micronización, sin producir condensado líquido.

En contraste se ha encontrado que cuando se co-tritura en molino de chorro con el estearato de magnesio se prefiere en particular adoptar parámetros de trituración diferentes. Una realización preferida es un método que comprende co-triturar en molino de chorro el glicopirrolato y el estearato de magnesio no micronizados con un gas de trituración desecado en particular el gas de trituración desecado tiene reducida HR, de manera preferible una humedad por debajo de 20% de HR, de manera preferible por debajo de 15% de HR, de manera preferible por debajo de 10% de HR, de manera preferible por debajo de 5% de HR, más preferiblemente por debajo de 2,5% de HR.

La etapa de acondicionamiento es de manera preferible llevada a cabo antes de la mezcla con cualesquier materiales particulados cargados de humedad, por ejemplo antes de la adición de la lactosa o en particular de alfa-lactosa monohidratada. Por consiguiente, el acondicionamiento se lleva a cabo en ausencia de lactosa o alfa-lactosa monohidratada. Si las partículas no acondicionadas o parcialmente acondicionadas de glicopirrolato se mezclan prematuramente con las partículas cargadas de humedad cualquier glicopirrolato amorfo puede revertir a material cristalino mientras esté en contacto con las partículas cargadas de humedad y fusionarse a estas otras partículas

formando aglomerados. En consecuencia, el desempeño en aerosol será afectado de manera adversa debido a que el tamaño de partícula se habrá incrementado. Esto es en particular problemático cuando las partículas cargadas de humedad incluyen un portador de lactosa, por ejemplo alfa-lactosa monohidratada, debido a que el glicopirrolato permanecerá enlazado al portador y luego será deglutido en lugar de ser inhalado en las vías respiratorias.

En una realización preferida el glicopirrolato cristalino es triturado en molino de chorro en un molino de chorro de lecho fluido opuesto Hosokawa Alpine® 100 AFG. Otro equipo de trituración en molino de chorro adecuado incluye, por ejemplo, el Molino de chorro MC 44 IR Chrispro® (Micromacinazione SA), los molinos de chorro Hosokawa Alpine® AS-50, AS-100, AFG 140, AFG200, AFG280 y AFG400.

Las velocidades de alimentación del polvo de co-trituración en molino de chorro para un molino de chorro con 50 mm de diámetro, por ejemplo un Hosakowa AS-50, deben ser mantenidas bajas (de manera preferible < 20 g/min) para asegurar un recubrimiento óptimo del glicopirrolato por parte del estearato de magnesio. Velocidades de alimentación más altas de 20 g/min logran aún el recubrimiento por parte del estearato de magnesio pero será sub-óptimo debido a que demasiado polvo pasa a través del molino para asegurar que se aplique suficiente energía a cada una de las partículas a fin de alcanzar el recubrimiento deseado con el estearato de magnesio. Cuando se utilizan velocidades de alimentación más altas que 20 g/min, se debe emplear el factor de acondicionamiento de polvo (v_i) que se menciona a continuación, de manera opcional con los factores de

acondicionamiento de polvo (i) a (viii). Las velocidades de alimentación variarán dependiendo del tamaño del molino utilizado. En consecuencia, los molinos de chorro con diámetros de 100 mm, por ejemplo un molino de chorro de espiral Hosakowa AS-100, tendrá la capacidad de alojar velocidades de alimentación más altas, por lo general < 50 g/min. La tritución en molino de chorro puede ser llevada a cabo a una velocidad de alimentación de polvo promedio de manera preferible entre 0,1 y 50 g/min, de manera preferible a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 40 g/min, de manera preferible entre 1 y 30 g/min, de manera preferible entre 1,5 y 25 g/min, de manera preferible entre 0,1 y 20 g/min, de manera preferible entre 0,5 y 15 g/min, de manera preferible entre 1 y 10 g/min, de manera preferible entre 1,5 y 5 g/min.

Las partículas co-micronizadas extraídas del proceso de micronización pueden ser recolectadas y pueden ser transportadas a un recipiente de acondicionamiento adecuado, en el cual los factores de acondicionamiento de polvo (i) a (viii) que se mencionan a continuación pueden ser utilizados. En dicho sistema de manera preferible las partículas son todas expuestas a la humedad por un periodo de tiempo suficiente, conforme se detalla en el presente documento, tal como por lo menos 10 minutos. De manera preferible todo el polvo permanece en el recipiente desde el inicio hasta el final de este proceso.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la formulación en polvo seco que comprende glicopirrolato es preparada al co-triturarse en molino de chorro con el estearato de magnesio, que luego experimenta

cualquiera de las etapas de acondicionamiento del polvo (i) a (viii) que se mencionan a continuación.

En una realización preferida el glicopirrolato es mezclado con el estearato de magnesio para obtenerse una mezcla homogénea antes de ser co-triturado en molino de chorro, la mezcla es luego co-triturada en molino de chorro y luego experimenta cualquiera de las etapas de acondicionamiento del polvo (i) a (viii) que se mencionan a continuación.

De manera preferible el glicopirrolato es co-triturado en molino de chorro con el estearato de magnesio desde 1 hasta 25% (p/p), más preferiblemente desde 2 hasta 20% (p/p), más preferiblemente desde 3 hasta 15% (p/p), más preferiblemente desde 4 hasta 10% (p/p) pero de manera mucho más preferible desde 5 hasta 7,5% (p/p).

En donde sea necesario o útil, el glicopirrolato y/o estearato de magnesio se tamizan antes de co-triturarse en molino de chorro.

Acondicionamiento

Para producir una formulación mejorada, después de la co-micronización el glicopirrolato y el estearato de magnesio son sometidos a variables de acondicionamiento las cuales pueden incluir:

(i) Humedad Relativa (HR)

La presente invención utiliza la humedad para ayudar en el acondicionamiento del glicopirrolato. En una de las realizaciones de la presente invención, el acondicionamiento involucra exponer el glicopirrolato y el estearato de

magnesio co-triturados en molino de chorro a la humedad dentro de los rangos de humedad desde 20% hasta 95% de HR, de manera preferible desde 40 hasta 90% de HR, desde 45 hasta 90% de HR o desde 50 hasta 88% de HR o más preferiblemente desde 60 hasta 87%.

En una realización preferida de la presente invención, la humedad de acondicionamiento es mayor que la humedad ambiental, de manera preferible más de 50% de HR.

(ii) Temperatura

En una de las realizaciones de la presente invención, la temperatura de acondicionamiento está de manera preferible en el rango desde 5 °C hasta 88 °C, más preferiblemente desde 10 °C hasta 50 °C, más preferiblemente desde 24 °C hasta 50 °C.

La HR a estas temperaturas puede estar en el rango desde 20 hasta 100%, de manera preferible desde 30 hasta 97%, más preferiblemente desde 40 hasta 95%, más preferiblemente desde 45 hasta 95% y de manera mucho más preferible desde 50 hasta 90%, adecuadamente siempre que el medio ambiente de acondicionamiento se mantenga por encima de la temperatura de punto de rocío (T_d). El punto de rocío es la temperatura a la cual el vapor de agua en el aire a presión barométrica constante se condensa en agua líquida a la misma tasa a la cual se evapora. A temperaturas por debajo del punto de rocío, el agua saldrá del aire y se condensará sobre una superficie sólida disponible que sea de temperatura adecuada. El agua condensada sobre el glicopirrolato micronizado debe ser cuidadosamente controlada y en consecuencia los parámetros de acondicionamiento seleccionados de temperatura y humedad deben ser escogidos para evitar este problema.

El acondicionamiento puede ser provisto por las condiciones ambientales o por gabinetes de estabilidad o por medio de soluciones salinas supersaturadas, todas las cuales se ejemplifican a continuación.

(iii) Superficie de acondicionamiento

En una de las realizaciones de la presente invención, el glicopirrolato en polvo co-triturado en molino de chorro es de manera preferible colocado sobre una bandeja o superficie equivalente. El rango más amplio de condiciones involucra el polvo siendo de manera preferible agitado o revuelto para asegurar que todas las partículas estén igualmente expuestas a la atmósfera de acondicionamiento. El movimiento de volteo o agitación también ayuda a evitar o reducir la aglomeración de las partículas durante el proceso de acondicionamiento. Cuando más medio ambientes de acondicionamiento energéticos se seleccionen para el acondicionamiento sobre una bandeja o superficie equivalente, la frecuencia de volteo o agitación puede necesitar ser de manera preferible cada pocos minutos, de manera preferible cada pocos segundos o más preferiblemente continua hasta la formación de un material estable, por ejemplo en donde cualesquier superficies amorfas del glicopirrolato micronizado revierten a un estado cristalino, adecuadamente tal como se determina por medio de la absorción dinámica de vapor.

El recipiente de acondicionamiento puede ser por ejemplo una bandeja, o una superficie adecuada para retener el polvo co-triturado en molino de chorro. De manera alternativa el recipiente de acondicionamiento puede ser una manga.

(iv) Duración

El acondicionamiento del glicopirrolato en polvo co-triturado en molino de chorro de manera preferible toma lugar durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 60 minutos, por lo menos aproximadamente 65 minutos, por lo menos aproximadamente 70 minutos, por lo menos aproximadamente 80 minutos, por lo menos aproximadamente 85 minutos, por lo menos aproximadamente 90 minutos, 2 horas, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36 o por lo menos 48 horas. El rango más amplio involucra un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 10 minutos. Se reitera que la duración del acondicionamiento requerido es en general afectada por la energía provista mediante el medio ambiente de acondicionamiento. Los medio ambientes de acondicionamiento altamente energéticos pueden resultar en un inicio más rápido de los cambios en el material que está siendo acondicionado.

(v) Periodo de inicio del acondicionamiento

En una realización preferida el acondicionamiento se inicia dentro de los 30 minutos de completar la trituration, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, de manera preferible dentro de los 10 minutos, más preferiblemente dentro de los 5 minutos, más preferiblemente dentro de los 2 minutos de completar la co-trituración en molino de chorro del glicopirrolato y el anti-adherente. El rango más amplio involucra el acondicionamiento inmediatamente después de completar la co-trituración en molino de chorro del glicopirrolato y el anti-adherente.

(vi) Aseguramiento de que todas las partículas estén todas expuestas a la humedad

El recipiente de acondicionamiento debe de manera preferible permitir la exposición de todas las partículas micronizadas del compuesto a la humedad aplicada de la atmósfera de acondicionamiento. El polvo puede ser agitado o no agitado. Si el polvo no es agitado el mismo debe de manera preferible ser colocado sobre una bandeja o superficie expansiva adecuada, y de manera preferible esparcirse uniformemente en una capa fina sobre la bandeja asegurando que se minimice el contacto de las partículas. El rango más amplio de condiciones involucra una superficie expansiva adecuada.

(vii) Un lecho fluidizado

Como alternativa, el glicopirrolato en polvo co-triturado en molino de chorro puede ser transferido a un sistema que forme un lecho fluidizado de polvo co-triturado en molino de chorro. Dichos sistemas son conocidos en el arte. El polvo co-triturado en molino de chorro puede ser difícil de fluidificar solo, y en consecuencia ventajosamente se añaden medios de fluidización, tales como cuentas de metal, plástico, vidrio o cerámica, por lo general con diámetros en el rango desde 100 μm hasta 5 mm.

Una técnica en aerosol de lecho fluidizado para este propósito puede ser una tal como se describe en Morton *et al* (J. Aerosol Science, Vol. 26, No. 3, p 353 así como las referencias en el mismo).

En una realización preferida el acondicionamiento toma lugar utilizando un Mezclador de Resonancia Acústica (RAM),

de manera opcional en donde el acondicionamiento del polvo se inicia dentro de los 30 minutos de completar la trituration, dentro de los 25 minutos, dentro de los 20 minutos, dentro de los 15 minutos, de manera preferible dentro de los 10 minutos, más preferiblemente dentro de los 5 minutos, de manera preferible dentro de los 2 minutos o más preferiblemente y en el rango más amplio el acondicionamiento se inicia inmediatamente después de completar la co-trituración en molino de chorro del glicopirrolato y el estearato de magnesio.

(viii) Ventilación

Inmediatamente después de co-triturar en molino de chorro, las muestras de glicopirrolato poseen numerosas regiones amorfas que contienen la humedad extraída del medio ambiente. Cuando las regiones de glicopirrolato amorfo revierten al estado cristalino, la matriz cristalina extruye la humedad ligada sobre la superficie de la partícula de glicopirrolato. Pequeños contenedores herméticamente sellados, en donde la relación de volumen del espacio de cabeza (cm^3) a volumen de polvo a granel vertido (cm^3) es menor de 1:1 se consideran condiciones no ventiladas. Las muestras de glicopirrolato que están almacenadas en contenedores herméticamente sellados, frascos de vidrio por ejemplo, son menos eficientes en la liberación de esta humedad hacia la atmósfera y la misma permanece en la superficie de las partículas. Esta humedad retenida tiene entonces la capacidad de interactuar de manera adversa con las regiones amorfas en las partículas vecinas de glicopirrolato y cataliza reversiones adicionales de amorfas

a cristalinas. Esto es en particular problemático cuando las partículas de glicopirrolato permanecen en contacto una con otra mientras las regiones amorfas experimentan la reversión de amorfas a cristalinas debido a que las regiones amorfas sobre las partículas forman entonces puentes sólidos conforme ellas cristalizan, la formación de puentes sólidos resulta en aglomerados.

En contraste, una atmósfera de acondicionamiento ventilada permite la remoción permanente de esta humedad superficial lejos de la superficie de las partículas después de que las regiones amorfas de glicopirrolato han experimentado la reversión de amorfas a cristalinas. En consecuencia existe insuficiente humedad para producir una significativa aglomeración. La ventilación es el movimiento penetrante de la atmósfera no saturada entre las partículas estacionarias que comprenden el lecho en polvo.

Una realización preferida utiliza una atmósfera de ventilación para ayudar en el acondicionamiento del glicopirrolato co-triturado en molino de chorro. Se prefiere que el lecho en polvo de glicopirrolato sea sometido a una atmósfera ventilada a fin de asegurar la remoción permanente de la humedad superficial del glicopirrolato co-triturado en molino de chorro. La atmósfera de ventilación es no saturada y siempre tiene la capacidad para absorber más humedad del lecho en polvo. Esta habilidad para absorber humedad se encuentra con una atmósfera de ventilación que tiene una humedad relativa en el rango desde 10% hasta 95% de HR, de manera preferible desde 30 hasta 90% de HR, desde 45 hasta 90% de HR o desde 50 hasta 88% de HR o más preferiblemente desde 60 hasta 87%. El rango más amplio involucra una

atmósfera de ventilación que tiene una humedad relativa en el rango desde 20% hasta 95% de HR.

En una realización preferida, el acondicionamiento involucra exponer el glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a una atmósfera de ventilación, de manera preferible en donde la atmósfera pasa sobre y a través de las partículas de glicopirrolato co-trituradas en molino de chorro. De manera preferible, la atmósfera de ventilación es aire; de manera preferible la atmósfera de ventilación es aire que tiene una humedad relativa en el rango desde 10% hasta 95% de HR, de manera preferible desde 30 hasta 90% de HR, desde 45 hasta 90% de HR o de manera preferible desde 50 hasta 88% de HR o más preferiblemente desde 60 hasta 87% de HR.

En una realización preferida, el acondicionamiento involucra exponer el agente de glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a una atmósfera de ventilación, de manera preferible en donde la atmósfera de ventilación pasa sobre y a través del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a una velocidad de menos de $100 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $10 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $5 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $2 \text{ cm}^3/\text{s}$, menos de $1 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,8 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,6 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,4 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,2 \text{ cm}^3/\text{s}$, de manera preferible menos de $0,1 \text{ cm}^3/\text{s}$, más preferiblemente aproximadamente de $0,001 \text{ cm}^3/\text{s}$.

En una realización preferida, el acondicionamiento involucra exponer el glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a una atmósfera de ventilación, de manera preferible en donde la atmósfera de

ventilación pasa sobre y a través del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro. La atmósfera de ventilación está en exceso al requerimiento, por ejemplo provista por medio de un gran volumen ($> 0,5 \text{ m}^3$), por ejemplo un módulo de control de polvo, de modo que la humedad liberada por parte del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro hacia la atmósfera de ventilación no altere la humedad relativa en más de 5% de HR, de manera preferible en no más de 4% de HR, de manera preferible no más de 3% de HR, de manera preferible no más de 2% de HR, de manera preferible no más de aproximadamente 1% de HR.

Durante el acondicionamiento, la atmósfera de ventilación puede experimentar un aporte parcial o completo.

En una realización preferida, el acondicionamiento involucra exponer el glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a una atmósfera de ventilación, de manera preferible en donde la atmósfera de ventilación pasa sobre y a través del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro. De manera preferible, la relación de volumen de atmósfera de ventilación (cm^3) a polvo a granel vertido (cm^3) es más de 1:1, de manera preferible más de 10:1, de manera preferible más de 100:1, de manera preferible más de 1.000:1, de manera preferible más de 10.000:1, de manera preferible más de 100.000:1, de manera preferible más de 1.000.000:1, más preferiblemente más de 10.000.000:1.

Conforme los ejemplos que se discuten a continuación indican, una combinación de dos o más de estas medidas (i) a (viii) conduce a resultados aceptables.

En una realización preferida para el acondicionamiento del glicopirrolato co-triturado en molino de chorro, los factores de acondicionamiento de polvo (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) y (viii) mencionados en línea previas son todos seleccionados para el acondicionamiento del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, utilizando los rangos más amplios de condiciones en donde sea relevante.

En una realización preferida para el acondicionamiento del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, los factores de acondicionamiento de polvo incluyen desde 60 hasta 87% de HR, desde 24 °C hasta 50 °C, el glicopirrolato en polvo co-triturado en molino de chorro es de manera preferible colocado sobre la superficie por un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 1 hora, en donde el recipiente de acondicionamiento debe de manera preferible permitir la exposición de todo el polvo co-triturado en molino de chorro a la humedad aplicada de la atmósfera de acondicionamiento.

Agente de Regulación de Fuerza

Incluso en una realización adicional, la formulación en polvo seco que comprende glicopirrolato comprende además un material aditivo adicional, tal como un denominado agente de regulación de fuerza. Un agente de regulación de fuerza es un agente que reduce la cohesión entre las partículas finas dentro de la formulación en polvo, promoviendo de esta forma la desaglomeración luego de dispensar el polvo desde el inhalador de polvo seco. Los agentes de regulación de fuerza adecuados se divulgan en la WO1996023485 y ellos de manera

preferible consisten de un material aceptable desde el punto de vista fisiológico, a pesar del hecho de que el material puede no siempre alcanzar el pulmón.

El agente de regulación de fuerza puede comprender o consistir de uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos, así como péptidos y derivados de los mismos, los péptidos de manera preferible tienen un peso molecular desde 0,25 hasta 1000 Kda. Los aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son aceptables desde el punto de vista fisiológico y dan una aceptable liberación o desaglomeración de las partículas de material activo durante la inhalación. En donde el agente de regulación de fuerza comprende un aminoácido, el mismo puede ser uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, y fenilalanina. El agente de regulación de fuerza puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. Las formas D y DL de los aminoácidos también pueden ser utilizadas.

Los agentes de regulación de fuerza que son en particular adecuados para su uso en la presente invención incluyen, aminoácidos incluyendo leucina, lisina, arginina, histidina, cisteína y sus derivados, lecitina y fosfolípidos. La inclusión de estos agentes de regulación de fuerza puede mejorar la eficacia del glicopirrolato para tratar los trastornos respiratorios tal como COPD, asma o CF.

Los agentes de regulación de fuerza pueden incluir una o más sustancias solubles en agua. Esto ayuda a la absorción del agente de regulación de fuerza por parte del organismo si el mismo alcanza el lóbulo inferior del pulmón. El agente de

regulación de fuerza puede incluir iones dipolares, los que pueden ser zwitteriones. También es ventajoso incluir un agente de expansión como un agente de regulación de fuerza, para ayudar con la dispersión de la composición en los pulmones.

Los agentes de expansión adecuados incluyen agentes tensoactivos tales como los agentes tensoactivos de pulmón conocidos (por ejemplo, ALEC, Marca registrada) que comprende fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol). Otros agentes tensoactivos adecuados incluyen, por ejemplo, dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI).

El agente de regulación de fuerza puede incluir o consistir de uno o más materiales activos de superficie, en particular los materiales que son activos de superficie en el estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soya, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido tal como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcico, ácido behénico, o derivados de los mismos (tales como ésteres y sales) tal como behenato de glicerilo. Los ejemplos específicos de dichos materiales son las fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de agentes tensoactivos de pulmón naturales y sintéticos; ácido láurico y su sales, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio; triglicéridos tal como Dynsan 118 y Cutina HR; así como ésteres de azúcar en general. De manera alternativa, el agente de regulación de

fuerza puede ser colesterol.

Otros posibles agentes de regulación de fuerza incluyen benzoato de sodio, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón. También son útiles como los agentes de regulación de fuerza los agentes que forman película, ácidos grasos y sus derivados, así como también lípidos y materiales similares a los lípidos.

La inclusión de un material aditivo en la formulación en polvo seco puede adecuadamente conferir uno o más de los siguientes beneficios: mejorar la dispersabilidad del polvo; proteger la formulación del ingreso de humedad; mejorar la velocidad y reproducibilidad del proceso de acondicionamiento.

En una realización preferida el estearato de magnesio es adecuadamente ubicado sobre la superficie del glicopirrolato después de la trituration. Cuando un material aditivo adicional está presente, también es adecuadamente ubicado sobre la superficie de glicopirrolato.

Los finos de lactosa también modifican la interacción entre las partículas de glicopirrolato y el portador que afectan el desempeño en aerosol. En una de las realizaciones la formulación en polvo seco puede comprender lactosa fina que está en una cantidad de manera preferible >3% (p/p), más preferiblemente >5% (p/p) más preferiblemente >8% (p/p) de la formulación residiendo en un blíster o cápsula u otro receptáculo de dispensación adecuado.

Almacenamiento del Polvo

Las formulaciones de glicopirrolato co-triturado en

molino de chorro son adecuadamente empacadas para almacenamiento y/o distribución y son de manera preferible estables por un periodo de tiempo de por lo menos 1, 2 o 3 años cuando se almacenan a temperaturas y humedades ambientales, es decir las formulaciones o productos empacados que comprenden las formulaciones no tienen que ser almacenadas en un medio ambiente controlado con el fin de exhibir la estabilidad deseada.

De acuerdo con un aspecto, la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro es estable por un periodo de tiempo de por lo menos 6 meses, de manera preferible por lo menos 1 año, más preferiblemente un periodo de tiempo de por lo menos 2 años y de manera mucho más preferible un periodo de tiempo de por lo menos 3 años tal como se determina por medio de una Fracción de Partículas Finas (FPF(MD)) ($< 5 \mu\text{m}$), adecuadamente en donde la FPF no disminuye de manera preferible en más de 20%, de manera preferible en más de 15%, de manera preferible en más de 10% o más preferiblemente en más de 5% de la FPF exhibida por la formulación co-triturada en molino de chorro recientemente manufacturada.

En un aspecto la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro puede estar en forma consistente dispersada durante periodos de tiempo de por lo menos 6 meses, de manera preferible 1 año, de manera preferible por lo menos 2 años o de manera preferible por lo menos 3 años cuando se almacena a temperatura ambiente y humedad ambiental, lo que significa que la FPF no disminuye de manera preferible en más de 20%, de manera preferible en más de 15%, de manera preferible en más de 10% o más

preferiblemente en más de 5% de la FPF exhibida por la formulación recientemente llenada en el receptáculo.

En un aspecto la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro tiene una consistente distribución del tamaño de partícula conforme se mide mediante, por ejemplo un Malvern Mastersizer lo que significa que el valor D_{90} no se incrementa de manera preferible en más de 20%, de manera preferible en más de 15%, de manera preferible en más de 10% o más preferiblemente en más de 5% del valor D_{90} exhibido por la formulación co-triturada en molino de chorro recientemente manufacturada.

En un aspecto la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro tiene una consistente FPF o FPD durante el mismo periodo de tiempo, lo que significa que la FPF o FPD no disminuye de manera preferible en más de 20%, de manera preferible en más de 15%, de manera preferible en más de 10% o más preferiblemente en más de 5% de la FPF o FPD exhibida por la formulación co-triturada en molino de chorro llenada recientemente en el receptáculo.

En una de las realizaciones, la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro tiene una Distribución del Tamaño de Partícula que tiene un perfil de valor $D_{10} < 10 \mu\text{m}$, $D_{50} < 15$, $D_{90} < 30 \mu\text{m}$, por un periodo de tiempo de por lo menos 6 meses, de manera preferible 1 año, de manera preferible por lo menos 2 años o de manera preferible por lo menos 3 años después de que el proceso de acondicionamiento se ha completado, cuando se almacena a temperatura ambiente y humedad ambiental.

En una de las realizaciones de la presente invención, la FPF ($< 5 \mu\text{m}$) de la formulación de glicopirrolato co-triturado

en molino de chorro es mayor de aproximadamente 30% durante un periodo de tiempo de por lo menos 6 meses, por lo menos 1 año, por lo menos 2 años o por lo menos 3 años cuando se almacena a temperatura ambiente y humedad ambiental.

En otra de las realizaciones de la presente invención, la FPF ($< 5 \mu\text{m}$) de la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro es mayor de aproximadamente 40% durante un periodo de tiempo de por lo menos 1 año, por lo menos 2 años o por lo menos 3 años cuando se almacena a temperatura ambiente y humedad ambiental.

De manera preferible, la fracción de partículas finas FPF(MD) ($< 5 \mu\text{m}$) de la formulación de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro es en forma consistente mayor de 30% o mayor de 40% cuando las formulaciones de glicopirrolato co-trituradas en molino de chorro y co-acondicionadas se almacenan bajo condiciones de prueba estándares, tal como 25 °C/60% de HR por un periodo de tiempo de 1 año, 30 °C/60% de HR por un periodo de tiempo de 6 meses, o 40 °C/70% de HR por un periodo de tiempo de 3 meses o 40 °C/75% de HR por un periodo de tiempo de 3 meses. Estas condiciones de prueba estándares se emplean después de que el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro se ha acondicionado y hecho estable, de manera preferible en donde el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro se ha acondicionado y formulado con lactosa y llenado en un receptáculo adecuadamente para ser liberado desde un inhalador.

Partículas de portador

Las formulaciones de polvo seco para inhalación en el

tratamiento de las enfermedades respiratorias son en general formuladas al mezclar un ingrediente farmacéutico activo micronizado con partículas gruesas de portador para obtenerse una mezcla ordenada. Las partículas de portador hacen el ingrediente farmacéutico activo micronizado menos cohesivo y mejora sus características de fluencia. Esto hace el polvo más fácil de manipular durante el proceso de manufactura. Las partículas activas micronizadas tienden a adherirse a la superficie de las partículas de portador cuando se almacena en un dispositivo inhalador de polvo seco pero se dispersan desde las superficies de las partículas de portador durante la inhalación hacia el tracto respiratorio para obtenerse un aerosol fino. Las partículas más grandes del portador impactan sobre la garganta debido a su inercia y en su mayor parte se depositan en la cavidad bucofaríngea.

Una de las configuraciones puede incluir partículas de portador que se mezclan con el glicopirrolato co-micronizado en una relación desde 2000:1 hasta 5:1 en masa, en especial desde 200:1 hasta 20:1 en masa. Las partículas de portador pueden estar compuestas de cualquier material inerte desde el punto de vista farmacológico o combinación de materiales que sean aceptables para la inhalación. Ellas están adecuadamente compuestas de uno o más azúcares cristalinos que incluyen monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tal como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sucrosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol o sorbitol. Un portador en especial preferido es lactosa, por ejemplo lactosa monohidratada o alfa lactosa monohidratada o lactosa anhidra.

De manera preferible sustancialmente todas las

partículas de portador (en peso o volumen) tienen un diámetro desde 20 hasta 1000 μm , más preferiblemente desde 50 hasta 500 μm , pero en especial desde 20 hasta 250 μm . El diámetro de sustancialmente todas las partículas de portador (en peso) es adecuadamente de menos de 355 μm . Esto provee buenas características de flujo y arrastre así como de liberación mejorada de las partículas de ingrediente activo en las vías respiratorias a fin de incrementar la deposición de las partículas de ingrediente activo en el lóbulo inferior del pulmón.

Se debe entender que a través de toda esta memoria descriptiva el diámetro de las partículas a la que se hace referencia es el diámetro de las partículas tal como se determina en forma apropiada por medio de un Malvern Mastersizer o equipo de difracción láser similar.

Ingredientes Activos Adicionales

Las formulaciones pueden incluir uno o más agentes activos adicionales, en adición al glicopirrolato. En especial las clases preferidas de agentes activos adicionales pueden incluir, agentes activos desde el punto de vista farmacéutico que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de los trastornos respiratorios, tal como los agonistas β_2 , esteroides, anticolinérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa-4, agonistas A_{2a} , inhibidores de IL-13 y bloqueadores de calcio y similares. En una de las realizaciones, la formulación de la presente invención no incluye formoterol.

En un aspecto adicional el glicopirrolato y el agente antiadherente son micronizados juntos con por lo menos uno

(de manera preferible uno, dos o tres) ingredientes activos adicionales para obtenerse una combinación de dosis fija. Ese o cada ingrediente activo adicional es de manera preferible seleccionado del grupo que consiste de sustancias con actividad farmacológica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante y anti-tusiva que son adecuadas para la administración mediante inhalación, por ejemplo para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Los agonistas adrenérgicos β_2 adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, indacaterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 así como las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En un aspecto adicional la formulación comprende glicopirrolato y estearato de magnesio co-micronizados y acondicionados, posteriormente formulados con el agonista adrenérgico β_2 maleato de indacaterol.

En otro aspecto el glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y acondicionados están en combinación con el agonista adrenérgico β_2 maleato de indacaterol para su uso en la administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, de manera opcional en donde cualquier formulación única, o cualquier formulación combinada, comprende por lo menos un portador particulado aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización alternativa un medicamento que comprende glicopirrolato y estearato de magnesio co-

micronizados y co-acondicionados, y el agonista adrenérgico β_2 trifenatato de vilanterol, para la administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, de manera opcional en donde cualquier formulación única, o cualquier formulación combinada, comprende por lo menos un portador particulado aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las drogas broncodilatadoras que pueden ser utilizadas junto con el glicopirrolato incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de umeclidinio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776.

Los esteroides que pueden ser utilizados junto con el glicopirrolato incluyen glucocorticoesteroides tal como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona.

Los inhibidores PDE4 que pueden ser utilizados junto con el glicopirrolato incluyen cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), VM554IUM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) y GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark).

En una realización preferida cualquier ingrediente activo adicional es salmeterol, indacaterol o mometasona.

Las combinaciones triples preferidas de ingrediente activo contienen glicopirrolato, salmeterol y mometasona; glicopirrolato, indacaterol y mometasona; glicopirrolato

salmeterol y ciclesonida; glicopirrolato, indacaterol y ciclesonida; glicopirrolato, salmeterol y éster (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico; o glicopirrolato, indacaterol y éster (6S,9R,10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico.

En una realización preferida el medicamento comprende glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro, que son acondicionados, y luego combinados con furoato de fluticasona y trifenatato de vilanterol, y la combinación es utilizada en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, de manera opcional para la administración simultánea o secuencial.

Empacado

El glicopirrolato acondicionado puede ser llenado en cápsulas. Las cápsulas pueden ser hechas con hipromelosa (también conocida como hidroxipropil metil celulosa, HPMC) u otras celulosas o derivados de celulosa que no dependen de la humedad como plastificante. El contenido de humedad de dichas cápsulas es adecuadamente de 10% o menos, tal como menos de 10%, o incluso por debajo de 5% o 3%, y esto hace que dichas cápsulas sean más adecuadas para su uso con el glicopirrolato.

Es conocido que las cápsulas de gelatina contienen en el orden del 10 hasta 15% de agua y para esto proveen una fuente suficiente de agua que crea un problema de inestabilidad a la humedad. Las cápsulas de gelatina pueden también ser hechas utilizando uno o más plastificantes distintos del agua, tal como PEG, glicerol, sorbitol, propilenglicol u otros polímeros y copolímeros similares, permitiendo por lo tanto que el contenido de humedad sea reducido por debajo de 10%, o incluso por debajo de 5% o 3%, y tales cápsulas son preferidas para su uso en la presente invención.

De manera alternativa, las cápsulas para su uso con la formulación de la presente invención pueden ser hechas a partir de plásticos sintéticos o termoplásticos (polietileno o policarbonato o plásticos relacionados) que tienen un reducido contenido de humedad por debajo de 10%, o incluso por debajo de 5% o 3%. Las cápsulas alternativas adicionales con reducido contenido de humedad son hechas de almidón o derivados de almidón o quitosano.

En un enfoque adicional para solventar el problema de la absorción de humedad por parte de las formulaciones de polvo seco de glicopirrolato, se puede utilizar un dispositivo inhalador el cual incluye un medio para proteger la formulación de la humedad, por ejemplo el almacenamiento dentro de un estuche de blíster sellado, tal como un estuche de blíster de aluminio, con hermeticidad adecuada para impedir o reducir el ingreso de la humedad. De manera preferible, el receptáculo que contiene el polvo (cápsula o blíster) es almacenado dentro de un estuche de blíster sellado, tal como un estuche de blíster sellado de aluminio, con hermeticidad adecuada para impedir o reducir el ingreso

de la humedad.

Los dispositivos inhaladores adecuados para la liberación de las formulaciones de glicopirrolato que se pueden inhalar incluyen, por ejemplo los dispositivos Breezhaler (Novartis), Turbuhaler (AstraZeneca), GyroHaler[®] (Vectura), Diskus, Evohaler, Accuhaler o Ellipta (GSK), o Easi-Breathe[®], Autohaler[®] o Genuair (Teva).

Por consiguiente, en una realización preferida adicional de la presente invención, la formulación en polvo seco que comprende el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro y luego acondicionado es almacenado en empaques hechos de un material que en sí mismos tienen un contenido de humedad de menos de 10%, de manera preferible menos de 5% y de manera más preferible menos de 3%.

En una realización alternativa, la formulación en polvo seco es dispensada desde un dispositivo inhalador de múltiples dosis de polvo seco en donde el polvo es almacenado en un depósito a diferencia de las dosis empacadas de forma individual. En dicha realización, el dispositivo debe ofrecer protección superior contra la humedad en comparación con los dispositivos con depósito convencionales. Por ejemplo, el dispositivo debe incluir una o más de las siguientes características: una cámara de depósito sellada (por ejemplo incluyendo una empaquetadura de sellado para sellar la cámara del depósito), materiales plásticos que exhiben muy baja permeabilidad a la humedad (para formar las paredes de la cámara del depósito), y un desecante.

Desempeño del Polvo en aerosol

De manera preferible, la FPF(MD) de las formulaciones de

polvo seco de la presente invención es por lo menos aproximadamente de 30%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70% o por lo menos aproximadamente 80%, adecuadamente conforme se mide utilizando un inhalador de polvo seco Monohaler utilizado a 60 L/min en un NGI (Copley Scientific).

La Dosis Emitida (ED) del glicopirrolato en las formulaciones de polvo seco de la presente invención está en forma consistente entre 30 y 60 µg, entre 33 y 56 µg, entre 36 y 53 µg, entre 39 y 50 µg, entre 42 y 46 µg o de manera preferible, entre 43 y 45 µg conforme se mide utilizando un inhalador de polvo seco Monohaler utilizado a 60 L/min en un NGI (Copley Scientific).

La Dosis de Partículas Finas (FPD) del glicopirrolato en las formulaciones de polvo seco de la presente invención es en forma consistente de por lo menos aproximadamente 9 µg, por lo menos aproximadamente 10 µg, por lo menos aproximadamente 11 µg, por lo menos aproximadamente 12 µg, o de manera preferible por lo menos aproximadamente 13 µg conforme se mide utilizando un inhalador de polvo seco Monohaler utilizado a 60 L/min en un NGI (Copley Scientific).

Los términos que se utilizan en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

Glicopirrolato

Glicopirrolato tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier composición que comprende, o que está en capacidad de crear en el organismo, el catión de glicopirrolato. Este término incluye las sales de

glicopirronio, que tienen la finalidad de abarcar cualquier forma de sal o contraión de glicopirronio, incluyendo pero sin limitación a bromuro de glicopirronio, cloruro de glicopirronio, o yoduro de glicopirronio, así como también cualquier y todos los estereoisómeros aislados y mezclas o estereoisómeros de las mismas. Los derivados de sales de glicopirronio son también incluidos. Los contraiones adecuados son contraiones aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenil-acetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y benceno-sulfonato.

El bromuro de glicopirronio tiene dos centros estereogénicos y por consiguiente existe en cuatro formas isoméricas, a saber bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. La presente invención abarca el uso de una o más de estas formas isoméricas, en especial el isómero 3S,2'R, el isómero 3R,2'R o el isómero 2S,3'R, incluyendo de este modo enantiómeros únicos, mezclas de diastereómeros, o racematos, en especial bromuro de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. En una de las realizaciones, el glicopirrolato no es R,R-glicopirrolato.

Dosis Medida

"Dosis medida" o "MD" de una formulación en polvo seco tal como se utiliza en el presente documento es la masa total de agente activo que está presente en la forma medida presentada por el dispositivo inhalador en cuestión. Por ejemplo, la MD puede ser la masa de sal de glicopirronio presente en una cápsula para un inhalador de polvo seco particular, o en un blíster de aluminio para su uso en un dispositivo inhalador de polvo seco particular. La Dosis medida es también a la que se hace referencia como la Dosis nominal.

Dosis emitida

"Dosis emitida" o "ED" tal como se utiliza en el presente documento es la masa total del agente activo emitido desde el dispositivo después de la activación. No incluye el material que queda en el interior o sobre las superficies del dispositivo. La ED es medida recolectando el total de masa emitida del dispositivo en un aparato que con frecuencia es referido como un Aparato de Muestreo de Uniformidad de Dosis (DUSA), y recuperando ésta por medio de un análisis químico en húmedo cuantitativo validado.

Dosis de Partículas Finas

"Dosis de Partículas Finas" o "FPD" tal como se utiliza en el presente documento es la masa total de agente activo que es emitida desde el dispositivo después de la activación que está presente en un tamaño de partícula aerodinámico más pequeño que un límite definido. Este límite generalmente se sobreentiende que ha de ser 5 μm si no se indica expresamente que es un límite alternativo, tal como 1 μm o 3 μm , etc. La

FPD es medida utilizando un impactador o golpeador, tal como un golpeador de etapas gemelas (TSI), golpeador en líquido de etapas múltiples (MSLI), Impactador de Cascada Andersen (ACI) o un NGI. Cada impactador o golpeador tiene un punto de corte de recolección del tamaño de partículas aerodinámico pre-determinado para cada etapa. El valor FPD es obtenido mediante la interpretación de la recuperación del agente activo fase por fase cuantificada por medio de un análisis químico en húmedo cuantitativo validado en donde se utiliza ya sea un corte de fases simple para determinar la FPD o se utiliza una interpolación matemática más compleja de la deposición fase por fase.

Fracción de partículas finas

“Fracción de partículas finas” o “FPF” tal como se utiliza en el presente documento es normalmente definida como la FPD dividida entre la ED y expresada como un porcentaje. En el presente documento, la FPF de ED es a la que se hace referencia como FPF(ED) y es calculada como $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$. “Fracción de Partículas Finas” también puede ser definida como la FPD dividida entre la MD y expresada como un porcentaje. En el presente documento, la FPF de MD es a la que se hace referencia como FPF(MD), y es calculada como $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$. Los valores de FPF específicos citados en el presente documento se entenderán como logrados sometiendo a prueba 25 mg de polvo dentro de una cápsula HPMC de tamaño 3 liberada desde un Dispositivo inhalador de polvo seco Monohaler probado utilizando un NGI establecido a 90 L/minuto por 2,67 segundos para lograr una caída de presión de 4kPa a través de la boquilla.

Condiciones ambientales

"Condiciones ambientales" tal como se utiliza en el presente documento se definen como $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y de 40 hasta 50% de HR. Los términos "temperatura ambiente" y "humedad ambiental" tal como se utilizan en el presente documento son definidos como $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y de 40 hasta 50% de HR, respectivamente.

Se debe entender que las realizaciones particulares descritas en el presente documento son mostradas a manera de ilustración y no como limitación de la presente invención. Las características principales de la presente invención pueden ser usadas en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. Aquellas personas expertas en el arte reconocerán, o estarán en capacidad de determinar utilizando nada más que el estudio rutinario, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos que se describen en el presente documento. Dichos equivalentes se consideran que están dentro del alcance de la presente invención y están protegidos por las reivindicaciones. Todas las publicaciones y solicitudes de patentes que se mencionan en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de especialización de aquellas personas expertas en el arte al cual pertenece la presente invención. Todas las publicaciones y solicitudes de patentes están incorporadas en el presente documento como referencia de la misma manera como si cada publicación o solicitud de patente individual fuera específica o individualmente indicada de ser incorporada como referencia. El uso de la palabra "un" o "una" cuando se utiliza en conjunto con el término "que comprende" en las

reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno/a", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "por lo menos uno" y "uno o más de uno". El uso del término "o" en las reivindicaciones es utilizado para significar "y/o" a menos que se indique de forma explícita que se refiere a las alternativas solamente o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación soporta una definición que se refiere solamente a las alternativas e "y/o". A través de toda la presente solicitud, el término "aproximadamente" es utilizado para indicar que un valor incluye la variación inherente del error para la medición, el método que se está utilizando para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos de estudio.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y reivindicación(es), las palabras "que comprende" (y cualquier forma de que comprende, tal como "comprenden" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de que tiene, tal como "tienen" y "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma de que incluye, tal como "incluyen" e "incluye") o "que contiene" (y cualquier forma de que contiene, tal como "contienen" y "contiene") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos o etapas del método no mencionados adicionales.

El término "o las combinaciones de los mismos" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los ítems listados que preceden el término. Por ejemplo, "A, B, C, o las combinaciones de los mismos" tiene el propósito de incluir por lo menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC, o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB,

CBA, BCA, ACB, BAC, o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen en forma expresa las combinaciones que contienen repeticiones de uno o más ítems o términos, tal como BB, AAA, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. El especialista experto comprenderá que por lo general no existe límite en el número de ítems o términos en cualquier combinación, a menos que sea de otra manera evidente a partir del contexto.

Todas las composiciones y/o métodos que se divulgan y reivindican en el presente documento pueden ser elaborados y ejecutados sin experimentación excesiva a la luz de la presente divulgación. Mientras que las composiciones y métodos de la presente han sido descritos en términos de las realización preferidas, será aparente a aquellas personas expertas en el arte que se pueden aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en el presente documento sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la presente invención. Todos de dichos sustitutos y modificaciones similares aparentes a aquellas personas expertas en el arte se considera que están dentro del espíritu, alcance y concepto de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones anexas.

Mientras que ciertas realizaciones de la presente invención son descritas en detalle líneas antes, el alcance de la presente invención no debe ser considerada como limitada por dicha divulgación, y las modificaciones son posibles sin apartarse del espíritu de la presente invención tal como se evidencia por los ejemplos y las reivindicaciones.

Ejemplos

Realizaciones seleccionadas de la presente invención serán ahora explicadas con referencia a los ejemplos. Será aparente a aquellas personas expertas en el arte a partir de esta divulgación que las siguientes descripciones de las realizaciones son para ilustración solamente y no para el propósito de limitar la presente invención tal como se definen mediante las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

Los ejemplos a continuación ilustran cómo las partículas micronizadas de la droga pueden ser acondicionadas, con el fin de reducir el material superficial no cristalino presente.

Formulación de control 0 (Glicopirrolato solamente)

La distribución del tamaño de partícula para el glicopirrolato no micronizado se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, utilizando el método de dispersión en muestra seca Aero S a 4 Bar) y se encontró que es de $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$ (ver la Figura 1).

Una muestra de 25 g del mismo lote de glicopirrolato no micronizado fue añadida a la entrada de polvo de un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 μm . La distribución del tamaño de partícula para este

glicopirrolato recientemente micronizado se determinó conforme se menciona en líneas previas y se encontró que es de $D_{10} = 0,315 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,05 \mu\text{m}$, $D_{90} = 5,81 \mu\text{m}$ (ver la Figura 2) con una fracción acumulada bajo $5 \mu\text{m}$ de 85,75%.

Este glicopirrolato recientemente micronizado fue descargado como un montón compacto de polvo y el montón de polvo fue expuesto a 40°C y a 75% de HR por un periodo de tiempo de 1 hora sobre una bandeja impidiendo de esta forma que el medio ambiente de acondicionamiento alcance las partículas internas en el montón de polvo. La distribución del tamaño de partícula para el glicopirrolato recientemente micronizado se determinó conforme se menciona en líneas previas y se encontró que es de $D_{10} = 88,4 \mu\text{m}$, $D_{50} = 389 \mu\text{m}$, $D_{90} = 963 \mu\text{m}$ (ver la Figura 3) con una fracción acumulada bajo $5 \mu\text{m}$ de 1,44%.

**Formulación 1 (Glicopirrolato solamente; 25°C y 60% de HR) y
Formulación 2 (Glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p); 25°C a 60% de HR)**

25 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) (ver la Figura 1) fueron añadidos a la entrada de polvo de un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de $0,2 \mu\text{m}$. La Formulación 2 fue producida conforme se menciona en líneas previas para la Formulación 1 pero en su lugar se utilizó glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p) que

fueron pre-mezclados en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la co-micronización.

Las distribuciones del tamaño de partícula para la Formulación 1 (valores $D_{10} = 0,283 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,66 \mu\text{m}$, $D_{90} = 5,40 \mu\text{m}$) y la Formulación 2 (valores $D_{10} = 0,270 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66 \mu\text{m}$) fueron determinadas mediante análisis con un Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, utilizando el método de dispersión en muestra seca Aero S a 4 Bar). Éstas se reportan en la Figuras 4 y 8 respectivamente y en la Tabla 1 a continuación.

La presencia de material amorfo para el glicopirrolato triturado o co-triturado en molino de chorro ($t=0$) se determinó por medio de DVS y se reporta en la Figura 27 (Formulación 1) y la Figura 29 (Formulación 2).

Un gabinete de estabilidad (Vindon Scientific, 5600S, Número de Serie 16743) fue preparado y equilibrado a 25°C y a 60% de HR. Una vez micronizado, el glicopirrolato fue inmediatamente sometido a un tratamiento post-micronización asegurando que las partículas fueran igualmente expuestas a estas condiciones. Los niveles de humedad fueron monitoreados por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento mediante la utilización de una diminuta etiqueta electrónica colocada dentro del gabinete de estabilidad.

El glicopirrolato triturado (Formulación 1) y el glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro (Formulación 2) fueron acondicionados mediante la exposición a 25°C y a 60% de HR por un periodo de tiempo de 71 horas, con las muestras siendo tomadas a los

intervalos indicados en la Tabla 2 y reservadas en frascos sellados para análisis a las 72 horas post trituración. Durante el acondicionamiento el lecho en polvo fue regularmente movido al remover con una espátula de metal.

Las distribuciones del tamaño de partícula para las muestras acondicionadas fueron determinadas mediante análisis con un Malvern Mastersizer (conforme se menciona en líneas previas) y se reportan en la Figuras 5, 6, 7, 9, 10 y 11, y en Tablas 1 y 2 a continuación.

La presencia de material amorfo para el glicopirrolato acondicionado o glicopirrolato co-triturado en molino de chorro ($t=49$ hrs) se determinó por medio de DVS, y se reporta en la Figuras 28 y 30.

**Formulación 3 (Glicopirrolato solamente; 50 °C y 50% de HR) y
Formulación 4 (Glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p); 50 °C y 50% de HR)**

15 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 11,3$ μm , $D_{50} = 98,0$ μm , $D_{90} = 281$ μm) fueron añadidos a la entrada de polvo de un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 μm . La Formulación 4 fue producida conforme se menciona en líneas previas para la Formulación 3 pero en su lugar se utilizó glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p) que fueron pre-mezclados en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la co-micronización.

Las distribuciones del tamaño de partícula para la Formulación 3 (valores $D_{10} = 0,283 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,75 \mu\text{m}$, $D_{90} = 7,41 \mu\text{m}$) y la Formulación 4 (valores $D_{10} = 0,266 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,22 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,07 \mu\text{m}$) fueron determinadas mediante análisis con un Malvern Mastersizer (conforme se menciona en líneas previas) y se reportan en la Figuras 17 y 19, y en la Tabla 1 a continuación.

El gabinete de estabilidad fue preparado y equilibrado a 50°C y a 50% de HR. Una vez micronizado, el glicopirrolato o el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fueron inmediatamente (< 5 minutos) sometidos a un tratamiento post-micronización asegurando que las partículas fueran igualmente expuestas a estas condiciones. Los niveles de humedad fueron monitoreados por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento conforme se menciona en líneas previas.

El glicopirrolato triturado (Formulación 3) y el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro (Formulación 4) fueron cada uno acondicionados mediante la exposición a 50°C y a 50% de HR por un periodo de tiempo de por lo menos 49 hrs. El lecho en polvo fue regularmente movido al remover con una espátula de metal. Después de 49 hrs, las muestras del glicopirrolato acondicionado y glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fueron recuperadas para su análisis.

Las distribuciones del tamaño de partícula ($t=49$ hrs) fueron determinadas mediante análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas (valores $D_{10} = 1,94 \mu\text{m}$, $D_{50} = 16,5 \mu\text{m}$, $D_{90} = 327 \mu\text{m}$ para la Formulación 3 y $D_{10} = 0,437 \mu\text{m}$, $D_{50} = 3,74 \mu\text{m}$, $D_{90} = 269 \mu\text{m}$ para la Formulación 4) y se reportan en la Figuras 18 y 20, y la

Tabla 1 a continuación.

La presencia de material amorfo para el glicopirrolato acondicionado co-triturado en molino de chorro ($t=49$ hrs) se determinó por medio de DVS, y se reporta en la Figura 31.

Formulación 5 (Glicopirrolato solamente; 6 °C y 86% de HR) y Formulación 6 (Glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p); 6 °C y 86% de HR)

15 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) fueron añadidos a la entrada de polvo de un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de $0,2 \mu\text{m}$. La Formulación 6 fue producida conforme se menciona en líneas previas para la Formulación 5 pero en su lugar se utilizó glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p) que fueron pre-mezclados en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la co-micronización.

La distribución del tamaño de partícula para la Formulación 5 (reportada como valores $D_{10} = 96,7 \mu\text{m}$, $D_{50} = 569 \mu\text{m}$, $D_{90} = 1580 \mu\text{m}$) y la Formulación 6 (valores $D_{10} = 0,276 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,52 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,97 \mu\text{m}$) para el glicopirrolato triturado ($t=0$) se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas y se reportan en la Figuras 21 y 23, y la Tabla 1 a continuación.

Un refrigerador fue preparado y equilibrado a 6 °C y a 86% de HR. Una vez micronizado, el glicopirrolato o el

glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fue inmediatamente (< 5 minutos) sometido a un tratamiento post-micronización asegurando que las partículas fueran igualmente expuestas a estas condiciones. Los niveles de humedad fueron monitoreados por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento conforme se menciona en líneas previas.

El glicopirrolato triturado y co-triturado en molino de chorro fueron acondicionados mediante la exposición a 6 °C y a 86% de HR por un periodo de tiempo de 49 hrs. El lecho en polvo fue regularmente movido al remover con una espátula de metal. Después de 49 hrs, las muestras del glicopirrolato acondicionado fueron recuperadas para su análisis.

La distribución del tamaño de partícula para la Formulación 5 (reportada como valores $D_{10} = 0,410 \mu\text{m}$, $D_{50} = 3,03 \mu\text{m}$, $D_{90} = 253 \mu\text{m}$) y la Formulación 6 (reportada como valores $D_{10} = 0,314 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,01 \mu\text{m}$, $D_{90} = 70,8 \mu\text{m}$) para el glicopirrolato acondicionado (t=49 hrs) se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas y se reporta en la Figura 22 (Formulación 5), Figura 24 (Formulación 6) y la Tabla 1 a continuación.

La presencia de material amorfo para el glicopirrolato acondicionado (t=49 hrs) se determinó por medio de DVS y se reporta en la Figuras 32 y 33 para las Formulaciones 5 y 6 respectivamente.

Formulación 7 (Glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p); 24 °C y 45% de HR)

15 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) fueron pre-mezclados con

estearato de magnesio en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 μm .

El glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fue acondicionado mediante la exposición a las condiciones ambientales del laboratorio ($24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 45% de HR $\pm$ 5% de HR por un periodo de tiempo de 72 hrs al vaciar el polvo micronizado del molino de chorro sobre una bandeja de acero inoxidable. El lecho en polvo no fue agitado para nada durante este tiempo. Después de 72 hrs, una muestra del glicopirrolato fue recuperada.

La distribución del tamaño de partícula (reportada como valores $D_{10} = 0,272\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,53\text{ }\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,96\text{ }\mu\text{m}$) para el glicopirrolato acondicionado se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas y se reporta en la Figura 25 y la Tabla 1 a continuación.

La presencia de material amorfo para el glicopirrolato acondicionado co-triturado en molino de chorro se determinó por medio de DVS y se reporta en la Figura 34 a continuación.

Formulación 8 (Glicopirrolato y estearato de magnesio (95:5 p/p); $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 45% de HR; frasco de vidrio abierto)

25 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 11,3$

μm , $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) fueron pre-mezclados con estearato de magnesio en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro fue recuperado de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 μm .

Las distribuciones del tamaño de partícula (reportadas como valores $D_{10} = 0,270 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66 \mu\text{m}$) para el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro ($t=0$) fueron determinadas mediante análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas y se reportan en la Figura 8 y la Tabla 1 a continuación.

Una muestra del glicopirrolato co-triturado en molino de chorro (aproximadamente 5 g) fue acondicionado mediante la exposición a las condiciones ambientales del laboratorio ($24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y a 45% de HR $\pm 5\%$ de HR) por 144 hrs en un frasco de vidrio no sellado. El lecho en polvo no fue agitado para nada durante este tiempo. Después de 144 hrs, fue recuperada una muestra del glicopirrolato acondicionado co-triturado en molino de chorro.

La distribución del tamaño de partícula (reportada como valores $D_{10} = 0,289 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,70 \mu\text{m}$, $D_{90} = 8,73 \mu\text{m}$) para el glicopirrolato acondicionado co-triturado en molino de chorro se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer conforme se menciona en líneas previas y se reporta en la Figura 26 y la Tabla 1 a continuación.

La presencia de material amorfo para el $t=0$ y las muestras de glicopirrolato co-triturado en molino de chorro y acondicionado se determinó por medio de DVS y se reporta en la Figuras 35 y 36 respectivamente.

Formulación 9 (Glicopirrolato y estearato de magnesio co-micronizados (95:5 p/p) luego inmediatamente mezclados con lactosa y luego evaluados por su desempeño de FPF)

Para ilustrar la mejora de la presente invención divulgada por la Formulación 10, la siguiente formulación de control puede elaborarse como a continuación:

25 g de glicopirrolato no micronizado son pre-mezclados con estearato de magnesio (95:5) en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro se recupera de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 μm .

Las partículas de portador de lactosa Lactohale® 100 (49,85 g) son inmediatamente mezcladas con el glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro (0,15 g) utilizando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm por 10 minutos para obtenerse un polvo seco inhalable.

El polvo seco inhalable resultante es llenado en cápsulas HPMC de tamaño 3 en alícuotas de 25 mg.

Formulación 10 (Glicopirrolato y estearato de magnesio co-micronizados (95:5 p/p) luego inmediatamente acondicionados

luego mezclados con lactosa y luego evaluados por su desempeño de FPF)

Una muestra (20 g) de la formulación de glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro ($t=0$) producida en el Ejemplo 9 (es decir la formulación antes de que se añadan las partículas de portador de lactosa Lactohale® 100) es sometida a un proceso de acondicionamiento.

Un gabinete de estabilidad (Vindon Scientific, 5600S, Número de Serie 16743) es preparado y equilibrado a 25 °C y a 60% de HR. Una vez micronizado, la muestra de glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro es inmediatamente sometida a un tratamiento post-micronización asegurando que las partículas sean igualmente expuestas a estas condiciones. Los niveles de humedad se monitorean por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento mediante la utilización de una diminuta etiqueta electrónica colocada dentro del gabinete de estabilidad.

El glicopirrolato co-triturado en molino de chorro es acondicionado mediante la exposición a 25 °C y a 60% de HR. Las muestras (0,15 g) de este glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro que experimentan el acondicionamiento son removidas después de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 24 horas y 48 horas y mezcladas con las partículas de portador de lactosa Lactohale® 100 (49,85 g) μm utilizando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm por 10 minutos para obtenerse un polvo seco inhalable.

El polvo seco inhalable resultante es llenado en

cápsulas HPMC de tamaño 3 en alícuotas de 25 mg.

Formulación 11 (Glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados (95:5 p/p) luego acondicionados a 25 °C y a 60% de HR en una bandeja de acero (sin agitación) por 1 hr y luego mezclados con lactosa)

Para ilustrar la mejora de la presente invención, la siguiente formulación de control puede ser elaborada utilizando una técnica de trituración alternativa como a continuación:

25 g de glicopirrolato no micronizado son pre-mezclados con estearato de magnesio (95:5) en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la co-trituración con un molino de cuchilla (velocidad de rotor = 1500 rpm, duración = 10 minutos) y el glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados se recuperan de la cámara de co-trituración.

Un gabinete de estabilidad (Vindon Scientific, 5600S, Número de Serie 16743) es preparado y equilibrado a 25 °C y a 60% de HR. El glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados son inmediatamente sometidos a un tratamiento post-trituración asegurando que las partículas sean igualmente expuestas a estas condiciones. Los niveles de humedad se monitorean por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento mediante la utilización de una diminuta etiqueta electrónica colocada dentro del gabinete de estabilidad.

El lecho en polvo no es agitado.

El glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados son acondicionados mediante la exposición a 25 °C y a 60% de

HR por un periodo de tiempo de 5 minutos hasta por lo menos 49 hrs, y reservados en frascos sellados para análisis a las 72 horas post trituración.

Formulación 12 (Glicopirrolato y estearato de magnesio co-micronizados (95:5 p/p) luego almacenados bajo medio ambiente desecado a 25 °C y a 0% de HR (sin agitación) y luego mezclados con lactosa)

25 g de glicopirrolato no micronizado son pre-mezclados con estearato de magnesio en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando aire que tiene una humedad por debajo de 20% de HR y el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro se recupera de un filtro de manga con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Una vez micronizados, el glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro son inmediatamente sometidos a un tratamiento post-micronización que involucra colocar el polvo sobre una bandeja en una cámara de sellado que contiene el desecante de pentóxido de fósforo en exceso. El glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y el pentóxido de fósforo no se combinan. La cámara de sellado está a 25 °C con 0 hasta 5% de HR a la vez que se asegura que las partículas estén igualmente expuestas a estas condiciones por la duración de este tratamiento. Los niveles de humedad se monitorean por la duración del proceso de equilibrado y tratamiento de la cámara mediante la utilización de una

diminuta etiqueta electrónica colocada dentro del gabinete de estabilidad.

El lecho en polvo no es agitado.

Experimento de Control: Formulación 12a

Las partículas de portador de lactosa Lactohale® 100 (49,85 g) son inmediatamente mezcladas con una muestra del glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y tratados (0,15 g) utilizando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm por 10 minutos para obtenerse un polvo seco inhalable.

El polvo seco inhalable resultante es llenado en cápsulas HPMC de tamaño 3 en alícuotas de 25 mg.

Formulación 12b

Una vez que la muestra del glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y tratados (desecados) se toma para la Formulación 12a, el glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y tratados remanentes (Formulación 12b) se someten a acondicionamiento.

Un gabinete de estabilidad (Vindon Scientific, 5600S, Número de Serie 16743) es preparado y equilibrado a 25 °C y a 60% de HR. Los niveles de humedad se monitorean por la duración del proceso de equilibrado y acondicionamiento mediante la utilización de una diminuta etiqueta electrónica colocada dentro del gabinete de estabilidad.

El glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro y tratados (desecados) (Formulación 12b) se acondicionan mediante la exposición a 25 °C y a 60% de HR

por un periodo de tiempo de 71 horas, con las muestras siendo tomadas a intervalos regulares y estas muestras se reservan en frascos sellados para análisis a las 72 horas del comienzo del proceso de acondicionamiento. Durante el acondicionamiento el lecho en polvo es regularmente movido al remover el lecho en polvo con una espátula de metal.

Las partículas de portador de lactosa Lactohale® 100 (49,85 g) se mezclan inmediatamente con las muestras del glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro ahora acondicionados (0,15 g) utilizando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm por 10 minutos para obtenerse un polvo seco inhalable.

El polvo seco inhalable resultante es llenado en cápsulas HPMC de tamaño 3 en alícuotas de 25 mg.

Recopilación de los Datos (PSD de Arranque)

Tabla 1: Distribuciones del tamaño de partícula (µm)

	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)	Volumen < 5 µm (%)
Formulación 1 (t= 0 hrs)	0,283	1,66	5,40	88,56
Formulación 1 (t= 49 hrs)*	0,410	3,10	475	64,33
Formulación 2 (t= 0 hrs)	0,270	1,41	3,66	95,63
Formulación 2 (t= 49 hrs)*	0,308	1,87	69,6	82,35
Formulación 3 (t= 0 hrs)	0,283	1,75	7,41	84,53
Formulación 3 (t= 49 hrs)	1,940	16,5	327	32,77
Formulación 4	0,266	1,22	3,07	98,45

(t= 0 hrs)				
Formulación 4 (t= 49 hrs)	0,437	3,74	269	54,44
Formulación 5 (t= 0 hrs)	96,7	569	1580	5,26
Formulación 5 (t= 49 hrs)	0,410	3,03	253	64,27
Formulación 6 (t= 0 hrs)	0,276	1,52	3,97	94,88
Formulación 6 (t= 49 hrs)	0,314	2,01	70,8	81,08
Formulación 7 (t= 0 hrs)	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada
Formulación 7 (t= 72 hrs)*	0,272	1,53	3,96	94,81
Formulación 8 (t= 0 hrs)	0,270	1,41	3,66	95,63
Formulación 8 (t= 144 hrs)	0,289	1,70	8,73	86,94

* = Análisis a las 72 hrs de triturar en molino de chorro/ co-triturar en molino de chorro.

Tabla 2: Distribuciones del tamaño de partícula (µm) para la Formulación 1 y la Formulación 2 para el periodo de acondicionamiento de 5 minutos a 4260 minutos (71 hrs)

Tiempo (Minutos/hrs)	Formulación 1				Formulación 2			
	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)	Rango	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)	Rango
5	0,602	4,38	791	180,5	1,05	186	1230	6,6
10	0,468	3,61	659	182,4	0,601	42,7	859	20,1
15	0,415	3,14	493	156,9	0,437	3,42	662	193,4
20	0,392	2,9	394	135,7	0,643	51,6	859	16,6
30	0,404	3,05	480	157,2	0,501	4,82	847	175,6
45	0,409	3,14	530	168,7	0,471	3,98	731	183,6
60 (1)	0,405	3,06	507	165,6	0,341	2,23	345	154,6

90 (1,5)	0,410	3,11	500	160,6	0,292	1,73	20,2	11,5
120 (2)	0,413	3,18	536	168,4	0,315	2,00	104	51,8
150 (2,5)	0,416	3,20	529	165,2	0,294	1,71	44,2	25,7
180 (3)	0,410	3,13	502	160,3	0,291	1,68	46,7	27,6
240 (4)	0,396	2,98	422	141,5	0,299	1,72	148	85,9
300 (5)	0,404	3,05	451	147,7	0,279	1,52	3,70	2,3
360 (6)	0,402	3,06	451	147,3	0,28	1,59	4,16	2,4
1440 (24)	0,421	3,22	515	159,8	0,286	1,65	5,11	2,9
1560 (26)	0,415	3,16	495	156,5	0,298	1,77	63,8	35,9
1680 (28)	0,429	3,29	568	172,5	0,33	2,03	349	171,8
1800 (30)	0,432	3,33	568	170,4	0,305	1,79	28,1	15,5
2940 (49)	0,410	3,10	475	153,1	0,308	1,87	69,6	37,1
3120 (52)	0,424	3,26	552	169,2	0,289	1,68	5,73	3,2
4260 (71)	0,415	3,16	497	157,1	0,295	1,7	5,17	2,9

Discusión: Formulaciones 0 a 8

El glicopirrolato recientemente micronizado es inhalable (ver la Figura 2 y la Figura 4) pero posee significativas cantidades de material amorfo (ver la Figura 27) lo que resulta en un glicopirrolato aglomerado no inhalable si no es acondicionado (ver la Figura 3). Para demostrar este fenómeno, las Formulaciones 0 fueron trituradas con molino de chorro y luego descargadas como un montón compacto de polvo. El montón de glicopirrolato micronizado no fue acondicionado pero en su lugar el montón compacto fue expuesto a 40 °C y a 75% de HR por un periodo de tiempo de 1 hora sobre una bandeja. La disposición física del polvo como un montón impidió el acondicionamiento de las partículas micronizadas internas dejando humedad intrínseca dentro del montón de glicopirrolato micronizado que produjo la rápida recristalización y aglomeración tal como se muestra por medio de una PSD de $D_{10} = 88,4 \mu\text{m}$, $D_{50} = 389 \mu\text{m}$ y $D_{90} = 963 \mu\text{m}$. Las distribuciones iniciales del tamaño de partícula ($t = 0$) del

glicopirrolato recientemente micronizado tienen un significativo volumen de las partículas por debajo de 5 μm (ver las Formulaciones 1, 3 y 5). En contraste, las formulaciones co-trituradas en molino de chorro de acuerdo con la presente invención tienen incluso mejores distribuciones iniciales del tamaño de partícula ($t = 0$) (ver las Formulaciones 2, 4, 6 y 8). Estas distribuciones superiores del tamaño de partícula para las Formulaciones 2, 4, 6, 7 y 8 se retienen después del acondicionamiento el cual incluye la exposición del glicopirrolato y el estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro a la humedad y a temperaturas entre 5 °C hasta 88 °C por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos.

Las Formulaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 fueron preparadas utilizando varios parámetros de acondicionamiento y todas tienen significativas cantidades de glicopirrolato inhalable (> 30% en volumen de la formulación es menor de 5 μm). Los parámetros de acondicionamiento comprendieron rangos de temperatura desde 6 °C hasta 50 °C y rangos de humedad desde 50% hasta 86% de HR. Las Formulaciones 2, 4, 6, 7 y 8 de acuerdo con la presente invención tienen mejores resultados que las Formulaciones 1, 3 y 5,

Las trazas D_{90} , D_{50} y D_{10} para las Formulaciones 1 y 2 proveen mayor detalle del producto superior obtenido cuando el glicopirrolato co-triturado en molino de chorro es acondicionado al exponer el glicopirrolato y agente anti-adherente co-triturados en molino de chorro a la humedad a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa de 60% de HR por un periodo de tiempo de por lo menos 60 minutos. La Figura 12 muestra que la Formulación 1 (glicopirrolato

solamente) empezó con un elevado D_{90} de 791 μm pero este rápidamente se reduce a 394 μm después de 20 minutos de acondicionamiento y el valor D_{90} permanece dentro de este rango para el periodo de acondicionamiento remanente. En contraste, la Formulaci3n 2 (glicopirrolato y estearato de magnesio co-triturados en molino de chorro) empez3 con un D_{90} m3s elevado de 1230 μm que fue solamente reducido a 859 μm despu3 de 20 minutos y permaneci3 por encima de la Formulaci3n 1 hasta 60 minutos del acondicionamiento. A partir de esto se puede concluir que la Formulaci3n 1 alcanz3 un D_{90} estable mucho m3s r3pidamente que la Formulaci3n 2. Sin el deseo de estar ligados a la teor3a, se cree que el estearato de magnesio retarda el proceso de acondicionamiento conforme se demuestra por medio de la Figura 12. De manera sorprendente, sin embargo el valor D_{90} para la Formulaci3n 2 continu3 disminuyendo muy por debajo de aqu3lla de la Formulaci3n 1 alcanzando un D_{90} que es solamente 4% de aqu3l D_{90} de la Formulaci3n 1 despu3 de 90 minutos. El valor D_{90} para la Formulaci3n 2 continu3 permaneciendo de manera significativa por debajo de aqu3l de la Formulaci3n 1 por el proceso de acondicionamiento remanente. Las part3culas acondicionadas son cristalinas y f3sicamente estables; en consecuencia el valor D_{90} para las Formulasiones 1 y 2 post-acondicionadas continuar3n permaneciendo distinguibles.

De manera similar, los valores D_{90} y D_{10} para la Formulaci3n 2 son tambi3n superiores comparados con la Formulaci3n 1 despu3 de 60 minutos de acondicionamiento; las trazas nunca se cruzan de nuevo indicando que es posible distinguir entre un "producto triturado y acondicionado" y un "producto co-triturado en molino de chorro y acondicionado"

sobre la base de las distribuciones del tamaño de partícula (ver las Figuras 13, 14, 15 y 16).

La muestra $t=0$ que fue tomada de la Formulación 5 para análisis tuvo una fracción acumulada inicial bajo $5\text{ }\mu\text{m}$ que fue solamente de 5,26% y mucho menor que las otras formulaciones de control, la Formulación 1 y 3. Existió un retardo antes de que esta muestra fuera analizada permitiendo que la aglomeración se complete, ilustrando de esta forma el reto técnico experimentado con la manipulación del glicopirrolato (ver la Figura 21).

Las metodologías utilizadas para crear las Formulaciones 7 y 8 demuestran que co-triturar en molino de chorro con magnesio imparte mayor flexibilidad al proceso de acondicionamiento negando la necesidad de agitación o volteo de la formulación durante el proceso de acondicionamiento (ver la Figura 25 y la Figura 26).

El rango para la Formulación 2 es en general superior para la Formulación 1 pero el cálculo del rango es afectado por los valores D_{90} desproporcionadamente elevados. La Tabla 2 claramente demuestra que un producto co-triturado en molino de chorro y acondicionado tiene la capacidad de retener un valor de rango de menos de 50 antes de la mezcla con las partículas de portador.

En adición a los datos sobre el tamaño de partícula, el análisis DVS fue llevado a cabo en muchas de las muestras de glicopirrolato, tanto directamente después de la trituration como después del acondicionamiento. Estas trazas DVS demuestran que inmediatamente después de la trituration el glicopirrolato micronizado es físicamente inestable, adsorbiendo y absorbiendo humedad, a pesar de que

inicialmente posee una aceptable distribución del tamaño de partícula (ver las Figuras 4 y 27). En contraste, el glicopirrolato acondicionado micronizado adsorbe la humedad sobre su superficie de una manera ordenada y predecible (lo cual se ilustra por la traza de curva sólida) en respuesta a los cambios en el vapor presente en la cámara DVS (lo que se ilustra por la traza punteada angular) y de manera similar libera esta humedad superficial cuando las condiciones son moderadas (ver las Figuras 28, 30 y 32). El análisis DVS también muestra que un "producto co-triturado en molino de chorro y acondicionado" mientras inicialmente posee significativas cantidades de material amorfo (ver las Figuras 29 y 35) también alcanza un estado físicamente estable (ver las Figuras 30, 31, 33, 34 y 36). En algunos casos, los picos puede aún estar presentes en la traza DVS (línea sólida) para el material acondicionado pero éstos son menores en número que para el material de arranque, indicando una reducción en el material amorfo como resultado del proceso de acondicionamiento. Un indicador adicional de que el material amorfo se ha reducido es la altura de estos picos. La reducida altura del pico corresponde a un cambio reducido en la masa a través de la duración del procedimiento de análisis DVS lo que significa que menos humedad ha sido absorbida por parte de la muestra (ver la Figura 29 o Figura 35). Esta comparación es posible debido a que las formulaciones tienen áreas de superficie similares.

Formulaciones 13a-d

Cuatro formulaciones separadas de glicopirrolato fueron elaboradas y analizadas como a continuación:

Análisis del tamaño de partícula (Análisis en muestra seca)

La distribución del tamaño de partícula para las formulaciones de glicopirrolato micronizado se determinó por medio de análisis con un Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, utilizando el método de dispersión en muestra seca Aero S a 4 Bar y una velocidad de alimentación de entre 30 hasta 40%). Las propiedades ópticas utilizadas incluyeron un índice de refracción de 1,52 y un valor de absorción de 1,0.

Análisis del tamaño de partícula (Análisis en muestra húmeda)

La distribución del tamaño de partícula para las formulaciones de glicopirrolato micronizado se determinó por medio de un Malvern Mastersizer 3000 utilizando la unidad de dispersión en muestra húmeda Hidro MV como a continuación: la unidad de dispersión fue llenada con iso-octano (2,2,4-trimetilpentano). La velocidad de la bomba se estableció en 3000 rpm. Diez mililitros de 0,1% lecitina en iso-octano fueron añadidos a aproximadamente 10 mg de la formulación de glicopirrolato micronizado, esta pre-dispersión fue luego sonicada por 3 minutos utilizando una sonda sónica Sonopuls a 50% de intensidad. Las partículas dispersadas fueron añadidas a la unidad de dispersión para alcanzar un oscurecimiento de 5 a 15%. Las propiedades ópticas utilizadas incluyeron un índice de refracción de 1,52 y un valor de absorción de 1,0 para el glicopirrolato, y un índice de refracción de 1,45 y un valor de absorción de 1,0 para el estearato de magnesio y un índice de refracción de 1,391 para el iso-octano. Seis duplicados

fueron llevados a cabo por medición.

Absorción dinámica de vapor

El contenido amorfo para el glicopirrolato micronizado fue evaluado mediante DVS utilizando un instrumento Advantage SMS DVS que fue fijado a una temperatura de 25 °C. La humedad fue incrementada desde 0 a 90% de HR y luego retornada a 0% de HR en etapas de 10% de HR, cambios entre etapas que fueron disparados por medio de un cambio en la masa de 0,0001 (%dm/dt).

Formulaciones 13a (Gas de trituration seco) y 13b (Gas de trituration húmedo)

El glicopirrolato no micronizado (15 g, $D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$ determinados mediante el método de análisis en muestra húmeda con un Malvern Mastersizer 3000) fue pre-agitado en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituration = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min). La Formulación 13a fue producida mediante la utilización de un gas de trituration seco que tiene una humedad < 20% de HR (2,8 a 3,5% de HR). La Formulación 13b fue producida mediante la utilización de un gas de trituration de elevada humedad (31,6 a 36,2% de HR). Las humedades fueron medidas por medio de un hidrómetro portátil con la sonda colocada en la corriente de gas de salida a la salida del recipiente de recolección. Las muestras del glicopirrolato recientemente micronizado fueron inmediatamente analizadas utilizando el

análisis DVS y del tamaño de partícula de muestra húmeda y seca. Las formulaciones micronizadas fueron luego inmediatamente acondicionadas en una jarra abierta en la cual cada formulación de glicopirrolato micronizado fue sometida a los siguientes parámetros de acondicionamiento: 21,8 °C, con aire de ventilación a 43,2% de HR pasando sobre y a través del lecho en polvo a una velocidad de menos de 0,1 cm³/s con la relación de volumen de atmósfera de ventilación a polvo a granel vertido siendo más de 1:1. Mientras se experimentan estos parámetros de acondicionamiento, las muestras de la formulación micronizada fueron luego analizadas utilizando análisis del tamaño de partícula de muestra húmeda y seca a los 10, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos post trituración.

Formulaciones 13c (Gas de trituración húmedo y estearato de magnesio) y 13d (Gas de trituración seco y estearato de magnesio)

El glicopirrolato no micronizado (14,25 g, D₁₀ = 20,6 µm, D₅₀ = 148,7 µm, D₉₀ = 409,7 µm determinados mediante el método de análisis en muestra húmeda con un Malvern Mastersizer 3000) fue pre-agitado con estearato de magnesio (0,75 g, D₁₀ = 2,8 µm, D₅₀ = 8,8 µm, D₉₀ = 27,4 µm determinados mediante el método de análisis en muestra húmeda con un Malvern Mastersizer 3000) en un vaso de laboratorio de vidrio utilizando una espátula de metal por 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de trituración = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min). La Formulación 13c fue producida mediante la utilización de un gas de trituración de elevada humedad (32,4 a 37,1% de HR).

La Formulación 13d fue producida mediante la utilización de un gas de trituración seco que tiene una humedad < 20% de HR (3,4 a 3,9% de HR). Las humedades fueron medidas por medio de un hidrómetro portátil con la sonda colocada en la corriente de gas de salida a la salida del recipiente de recolección. Las muestras del glicopirrolato recientemente co-micronizado fueron inmediatamente analizadas utilizando análisis DVS y del tamaño de partícula de muestra húmeda y seca. Las formulaciones co-micronizadas fueron luego inmediatamente acondicionadas en una jarra abierta en la cual cada formulación de glicopirrolato co-micronizada fue sometida a los siguientes parámetros de acondicionamiento: 21,8 °C, con aire de ventilación a 43,2% de HR pasando sobre y a través del lecho en polvo a una velocidad de menos de 0,1 cm³/s con la relación de volumen de atmósfera de ventilación a polvo a granel vertido siendo más de 1:1. Mientras se experimentan estos parámetros de acondicionamiento, las muestras de la formulación micronizada fueron luego analizadas utilizando análisis del tamaño de partícula de muestra húmeda y seca a los 10, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos post co-micronización.

Resultados: Formulación 13a-d

Tabla 3: Distribuciones del tamaño de partícula (µm) para la Formulación 13a a continuación del análisis en muestra húmeda (columna a mano izquierda) o análisis en muestra seca (columna a mano derecha) utilizando el Malvern Mastersizer.

Tiempo (Minutos)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	0,81	1,11	2,05	250	3,9	1340

10	---	187	---	762	---	1860
30	1,18	141	3,47	610	74,9	1100
45	1,2	162	3,49	680	10,6	1500
60	1,18	104	3,38	563	7,88	1070
90	1,25	120	3,64	618	11,2	1300
120	1,22	91,3	3,45	610	8,82	1360

Tabla 4: Distribuciones del tamaño de partícula (µm) para la Formulación 13b a continuación del análisis en muestra húmeda (columna a mano izquierda) o análisis en muestra seca (columna a mano derecha) utilizando el Malvern Mastersizer.

Tiempo (Minutos)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	1,38	0,355	4,06	2,74	9,08	9,17
10	1,39	0,339	4,41	2,55	10,5	8,91
30	1,38	0,387	4,77	2,82	20,5	11,1
45	1,47	0,372	4,85	2,68	13,1	9,45
60	1,34	0,38	4,54	2,79	15,9	9,70
90	1,41	0,381	4,94	2,81	20,4	9,58
120	1,39	0,385	4,77	2,81	18,7	9,55

Tabla 5: Distribuciones del tamaño de partícula (µm) para la Formulación 13c a continuación del análisis en muestra húmeda (columna a mano izquierda) o análisis en muestra seca (columna a mano derecha) utilizando el Malvern Mastersizer.

Tiempo (Minutos)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	1,7	2,12	12,8	41,3	224	267
10	1,61	1,98	11,9	50,6	137	282
30	1,42	2,40	7,74	54,9	54,8	306
45	1,46	2,34	8,34	49,9	61,4	271
60	1,43	2,32	7,75	49,0	51,3	275

90	1,56	2,26	10,5	46,5	133	259
120	1,53	2,19	9,57	43,4	120	256

Tabla 6: Distribuciones del tamaño de partícula (µm) para la Formulación 13d a continuación del análisis en muestra húmeda (columna a mano izquierda) o análisis en muestra seca (columna a mano derecha) utilizando el Malvern Mastersizer.

Tiempo (Minutos)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	0,626	0,269	1,52	1,35	2,91	4,56
10	0,630	0,268	1,50	1,28	2,77	3,70
30	0,635	0,271	1,50	1,31	2,78	4,19
45	0,617	0,272	1,47	1,32	2,73	4,71
60	0,619	0,271	1,48	1,28	2,73	3,86
90	0,616	0,278	1,47	1,38	2,73	6,20
120	0,631	0,264	1,50	1,25	2,77	3,40

Discusión: Formulaciones 13a-d

Cuando se tritura bajo condiciones secas, el glicopirrolato recientemente triturado en molino de chorro contiene sustanciales cantidades de material amorfo tal como se confirma mediante los datos DVS para la Formulación 13a (Figura 37). Es la presencia de este material amorfo en compañía de la humedad que, si no es controlada correctamente, conduce a la formación de grandes aglomerados en una forma impredecible (Figura 41, ver la Formulación 13a). En el caso de la Formulación 13a, tres muestras separadas fueron tomadas del polvo triturado en molino de chorro y en breve transportadas en frascos de centelleo sellados para análisis DVS y de PSD de Muestra Húmeda y PSD de Muestra Seca. Primero, se empezó el análisis DVS, seguido por el análisis PSD en muestra seca y húmeda. La Formulación

13a desarrolló una significativa cantidad de grandes aglomerados en los frascos de centelleo sellados antes del análisis PSD de muestra seca tal como se muestra por medio de los valores D_{90} y D_{50} (Figuras 41 y 44 respectivamente). El análisis PSD de muestra seca también demuestra que la Formulación 13a tuvo valores D_{10} equivalentes a las otras formulaciones 13b-d demostrando que la Formulación 13a aún tuvo un componente micronizado (Figura 47). El análisis PSD de muestra húmeda muestra que la Formulación 13a tuvo pequeños valores de PSD antes de y durante el proceso de acondicionamiento indicando que estos aglomerados fueron débiles en estructura (Figuras 50, 53 y 55). Los grandes aglomerados débiles permanecieron a través de todo el proceso de acondicionamiento con un D_{90} que nunca cayó por debajo de 1070 μm (Figura 41) conforme se mide mediante análisis de muestra seca del tamaño de partícula (Tabla 3).

Cuando fueron trituradas bajo condiciones húmedas, las formulaciones de glicopirrolato recientemente trituradas con molino de chorro no contienen material amorfo; de esta manera, de acuerdo con las enseñanzas de la WO1999054048, WO2000032165 y WO2000032313, las condiciones húmedas de trituración reducen la formación de material amorfo sobre la superficie de glicopirrolato micronizado. La traza DVS demuestra que ningún material amorfo estuvo presente en este glicopirrolato recientemente micronizado ($t=0$) (ver la Figura 38). Sin este material amorfo sobre la superficie de glicopirrolato micronizado, las partículas no forman grandes aglomerados y permanecen respirables (es decir un D_{50} de menos de 5 μm , ver la Tabla 4, Figura 42, Figura 45 y la Figura 48). El análisis del tamaño de partícula de muestra húmeda y

seca mostró que esta formulación de glicopirrolato recientemente micronizado permaneció estable a través de todo el proceso de acondicionamiento con un D_{90} que nunca excedió de 11,1 μm (Tabla 4).

De manera similar, las formulaciones de glicopirrolato y estearato de magnesio recientemente co-triturados en molino de chorro contienen mínimo material amorfo cuando se co-trituran en molino de chorro bajo condiciones húmedas (Formulación 13c), como es aparente a partir de la traza DVS (Figura 39). Sin este material amorfo sobre la superficie de glicopirrolato micronizado, las partículas co-micronizadas no forman grandes aglomerados (valores $D_{90} > 1000 \mu\text{m}$) a diferencia de la Formulación 13a. La combinación de humedad y estearato de magnesio, sin embargo, reduce la eficiencia en la trituration lo que resulta en un D_{50} inicial de 12,8 μm para la Formulación 13c (ver la Tabla 5, Análisis en muestra húmeda) en comparación con 2,05 μm , 4,06 μm y 1,52 μm (Análisis en muestra húmeda para las Formulaciones 13a, b y d respectivamente).

Conforme se esperaba, las formulaciones de glicopirrolato y estearato de magnesio recientemente co-triturados en molino de chorro contienen material amorfo cuando se co-trituran en molino de chorro bajo condiciones secas, como es aparente a partir de la traza DVS para la Formulación 13d (Figura 40). De manera sorprendente sin embargo, el análisis del tamaño de partícula de muestra húmeda y seca mostró que la Formulación 13d en forma consistente tuvo la mejor distribución del tamaño de partícula tal como se muestra mediante los valores D_{10} , D_{50} o D_{90} a través de todos los puntos en el tiempo cuando se

compara con las formulaciones de control 13a-c y permanecieron estables y sin aglomerarse a través de todo el proceso de acondicionamiento con un valor D_{90} que nunca estuvo por encima de 6,2 μm (ver la Tabla 6).

Por consiguiente, de manera sorprendente, la Formulación 13d en la cual el material amorfo estuvo presente después de la tritución, produjo una mejor distribución del tamaño de partícula que la Formulación 13c en la cual poco material amorfo estuvo presente después de la tritución.

Formulaciones 14a-b

50 g de glicopirrolato no micronizado (valores $D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$ determinados mediante el método de análisis en muestra húmeda con un Malvern Mastersizer 3000) fueron mezclados con estearato de magnesio, 1,85 g, (valores $D_{10} = 2,8 \mu\text{m}$, $D_{50} = 8,8 \mu\text{m}$, $D_{90} = 27,4 \mu\text{m}$ determinados mediante el método de análisis en muestra húmeda con un Malvern Mastersizer 3000) en un mezclador Turbula® por 5 horas.

Una muestra del glicopirrolato y estearato de magnesio mezclada en tambor fue co-micronizada utilizando un molino de chorro de espiral AS-50 (Presión de entrada = 5 Bar, Presión de tritución = 3 Bar, Velocidad de alimentación promedio = 2 g/min) utilizando un gas de tritución seco (3,5 a 3,8% de HR) conforme se mide por medio de un hidrómetro portátil con la sonda colocada en la corriente de gas de salida a la salida del recipiente de recolección. Las muestras de este glicopirrolato recientemente co-micronizado fueron inmediatamente analizadas utilizando DVS y análisis del tamaño de partícula en muestra húmeda (valores $D_{10} = 0,601 \mu\text{m}$,

$D_{50} = 1,42 \text{ } \mu\text{m}$, $D_{90} = 2,80 \text{ } \mu\text{m}$). La traza DVS (Figura 57) demuestra que significativas cantidades de material amorfo estuvieron inicialmente presentes en este glicopirrolato recientemente co-micronizado.

Experimento de Control: Formulación 14a (Co-trituración en molino de chorro con un gas seco y luego mezclando con lactosa)

Una muestra del glicopirrolato y estearato de magnesio recientemente co-micronizados fue luego inmediatamente mezclada con lactosa LH200 (99,7% p/p de composición final) utilizando un Mezclador de elevado esfuerzo cortante TRV (1 L) por 10 minutos a 8 m/s de velocidad periférica. La formulación resultante fue llenada en alícuotas de 25 mg en cápsulas HPMC de tamaño 3. Las cápsulas resultantes fueron probadas por su desempeño en aerosol (% FPF(ED)) utilizando el NGI a una velocidad de flujo de 90 L/min activada desde un Monohaler de baja resistencia ya sea inmediatamente, 24 hrs o 1 semana (168 hrs) después de la manufactura con $\text{FPF(ED)} < 5 \text{ } \mu\text{m}$ y $\text{FPF(ED)} < 3 \text{ } \mu\text{m}$ calculadas en estos puntos en el tiempo (Figura 58 y la Figura 59 respectivamente).

Formulación 14b (Co-trituración en molino de chorro con un gas seco, luego acondicionamiento y luego mezclando con lactosa)

Una muestra del glicopirrolato y estearato de magnesio recientemente co-micronizados fue luego inmediatamente sometida a una etapa de acondicionamiento utilizando aire de ventilación a $22,0 \text{ } ^\circ\text{C}$ / 47,0% de HR pasando sobre y a través del lecho en polvo a una velocidad de menos de $0,1 \text{ cm}^3/\text{s}$ con

la relación de volumen de atmósfera de ventilación a polvo a granel vertido siendo más de 1:1 como los parámetros de acondicionamiento por 1 hr. La misma fue luego mezclada con lactosa LH200 (99,7% p/p de composición final) y analizada de acuerdo con el Ejemplo 14a (Figura 58 y la Figura 59 respectivamente).

Discusión: Formulación 14a y 14b

Las Figuras 58 y 59 muestran la reducción en la FPF a través del curso de una semana en ambas formulaciones, lo que se atribuye a la relajación del polvo debido a la disipación estática. La máquina de mezcla de elevada energía TRV es muy eficiente en romper los aglomerados persistentes; en particular una partícula activa amorfa que se adhiere a un portador de lactosa pero que imparte estática a la formulación recientemente mezclada.

La formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 14b tiene un valor medio de datos, rango de datos y tasa de disminución en $FPF(ED) < 5 \mu m$ o $FPF(ED) < 3 \mu m$ que son todos distintos y superiores al Ejemplo 14a después de 24 hrs y de 1 semana, demostrando que existe un beneficio en el acondicionamiento del glicopirrolato co-micronizado antes de mezclarlo con la lactosa.