

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3191081

DAL TITOLO:

“FORMULAZIONE COMPRENDENTE GLICOPIRROLATO, METODO ED APPARECCHIATURA”

*** **

Descrizione

Introduzione

La presente invenzione riguarda processi migliorati per preparare formulazioni in polvere secca inalabili di glicopirrolato come definito dalle rivendicazioni.

Stato dell'arte

Il glicopirrolato è un agente antimuscarinico che è utile nel trattamento di condizioni come broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma, fibrosi cistica (FC) e malattie delle vie respiratorie correlate. Il glicopirrolato è utile anche come agente che abbassa la frequenza cardiaca quando somministrato mediante inalazione ai pazienti, in particolare pazienti con condizioni come broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), asma, fibrosi cistica (FC) e malattie delle vie respiratorie correlate. È noto fornire formulazioni di glicopirrolato sotto forma di formulazioni in polvere secca, per la somministrazione usando inalatori a polvere secca. Sono utilizzati frequentemente sali di glicopirrolato, come glicopirronio bromuro.

Il glicopirrolato è disponibile in commercio oppure può essere

preparato usando il metodo descritto nel brevetto statunitense 2956062. La configurazione più fisicamente stabile è quando le particelle sono cristalline e contengono poche regioni amorfe sulle loro superfici.

È stato trovato che il glicopirrolato ha un problema accentuato rispetto alla sua stabilità, specialmente immediatamente dopo un processo di micronizzazione convenzionale.

La micronizzazione del glicopirrolato comporta la macinazione di una polvere fonte relativamente grossolana in un sistema che comporta molteplici collisioni ad alta velocità o ad alta energia. Tipicamente, le polveri fonte di glicopirrolato non micronizzato esisteranno in granulometrie sostanzialmente maggiori di 10 μm , con distribuzioni tipiche simili $D_{10} > 10 \mu\text{m}$, $D_{50} > 90$, $D_{90} > 250 \mu\text{m}$. L'obiettivo primario del processo di micronizzazione è ridurre la granulometria primaria a una dimensione sufficientemente piccola da essere erogata nelle vie respiratorie. Per esempio, è noto che una dimensione adatta può essere laddove la maggior parte delle particelle, misurate in massa o volume, rientri nell'intervallo inalabile da 0,1 μm a 10 μm , preferibilmente da 0,1 μm a 6 μm o più preferibilmente da 0,5 μm a 5 μm .

Le molteplici collisioni che si verificano con una micronizzazione ad alta velocità o elevata energia forniscono l'azione di macinazione che è necessaria per rompere le particelle nella dimensione appropriata. È anche ben noto che tale azione di macinazione può anche indurre la generazione di materiale non



cristallino, specialmente sulla superficie delle particelle in cui le particelle si sono scontrate o una con l'altra, come nel caso della macinazione a getto, o con il mezzo di macinazione, come nel caso della macinazione a sfere, o con la macchina di macinazione, come nel caso della macinazione a lama. Tale materiale non cristallino può essere materiale amorfo.

La presenza di regioni non cristalline o amorfe nel materiale di glicopirrolato può portare a instabilità fisica significativa.

La domanda di brevetto internazionale WO2001076575 divulga una composizione farmaceutica per erogazione polmonare comprendente glicopirrolato in una formulazione a rilascio controllato, in cui, alla somministrazione, il glicopirrolato esercita il suo effetto farmacologico per un periodo superiore a 12 ore.

La pubblicazione US n. 2014/0080890 divulga glicopirrolato per l'uso come agente che abbassa la frequenza cardiaca e più in particolare, ma non esclusivamente, per l'uso in pazienti affetti da condizioni respiratorie come broncopneumopatia cronica ostruttiva. Esso divulga la conduzione di micronizzazione a umidità relativa (RH) aumentata per ridurre la formazione di materiale amorfo.

La domanda di brevetto internazionale WO2005105043 divulga composizioni in polvere secca che presentano stabilità migliorata nel tempo, e metodi per la produzione delle stesse.

La domanda di brevetto internazionale WO2008000482 divulga un processo per preparare formulazioni di polvere secca di un sale di



glicopirronio per inalazione che hanno buona stabilità. Il processo comporta (a) micronizzare un sale di glicopirronio insieme a un agente anti-aderente, e (b) aggiungere in miscela particelle trasportatrici per formare la formulazione di polvere secca.

La domanda di brevetto internazionale WO2008000482 divulga un processo per ridurre la tendenza di una sostanza farmaceutica ad aggregarsi e/o agglomerarsi durante la conservazione. Il processo comporta micronizzare la sostanza farmaceutica a dare una granulometria media inferiore a circa 10 μm , ed esporre la sostanza farmaceutica micronizzata a un ambiente secco a una temperatura elevata tra 40 °C e 120 °C per almeno sei ore.

È stato anche suggerito che la conduzione della micronizzazione con aria umidificata o altro gas può aiutare a ridurre la generazione di materiali amorfi. Sia WO1999054048 sia WO2000032165 divulgano che la macinazione di particelle cristalline, specialmente polveri di medicinali destinate alla somministrazione mediante inalazione in umidità aumentata, può ridurre la generazione di materiale amorfo. WO2000032313 divulga la macinazione di materiale altamente cristallino, esemplificato con triamcinoloneacetone a temperatura ridotta usando elio o una miscela di elio e un altro gas al fine di ridurre la formazione di materiale amorfo.

Sommario dell'invenzione

La presente domanda insegna un metodo per realizzare una formulazione in polvere secca, il metodo comprendendo la co-



macinazione a getto di glicopirrolato non micronizzato e stearato di magnesio con gas avente un'umidità inferiore al 20% di umidità relativa per produrre particelle composite micronizzate, in cui le particelle composite micronizzate sono poi sottoposte a una fase di condizionamento che include l'esposizione delle particelle composite micronizzate a umidità a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 60 minuti come definito dalle rivendicazioni.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo per realizzare una formulazione in polvere secca, come definito dalle rivendicazioni, il metodo comprendendo la co-macinazione a getto di glicopirrolato non micronizzato e

stearato di magnesio con gas di macinazione essiccato avente un'umidità inferiore al 20% di RH per produrre particelle composite micronizzate, in cui le particelle composite micronizzate sono poi sottoposte a una fase di condizionamento che include l'esposizione delle particelle composite micronizzate a umidità a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 60 minuti.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo per realizzare una formulazione in polvere secca, come definito dalle rivendicazioni,

il metodo comprendendo la co-macinazione a getto di glicopirrolato non micronizzato e stearato di magnesio con gas di macinazione essiccato avente un'umidità inferiore al 20% di RH per produrre particelle composite micronizzate, in cui le particelle composite

micronizzate sono poi sottoposte a una fase di condizionamento che include l'esposizione delle particelle composite micronizzate a umidità a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 90 minuti.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui il condizionamento è iniziato entro 30 minuti dal completamento della macinazione, entro 25 minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, più preferibilmente entro 5 minuti, in modo massimamente preferito il condizionamento è iniziato immediatamente dopo il completamento della co-macinazione a getto del glicopirrolato e dello stearato di magnesio.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la frazione della formulazione co-macinata a getto condizionata che è maggiore di 10 µm è inferiore al 20% in volume o massa, preferibilmente in cui la frazione che è maggiore di 10 µm è inferiore al 15% in volume o massa, più preferibilmente in cui la frazione che è maggiore di 10 µm è inferiore al 10% in volume o massa, o più preferibilmente in cui la frazione che è maggiore di 10 µm è inferiore al 5% in volume o massa, immediatamente dopo la co-macinazione a getto e dopo il processo di condizionamento come adeguatamente determinato da un'apparecchiatura di diffrazione laser MalvernMastersizer o simile.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui lo stearato di magnesio è co-macinato

a getto con glicopirrolato in una quantità dall'1 al 25% (p/p), più preferibilmente dal 2 al 20% (p/p), più preferibilmente dal 3 al 15% (p/p), più preferibilmente dal 4 al 10% (p/p), ma in modo massimamente preferito dal 5 al 7,5% (p/p) in peso della combinazione co-macinata a getto di glicopirrolato e stearato di magnesio.

L'umidità di condizionamento è nell'intervallo di RH 10%-95%, preferibilmente di RH 30-90%, di RH 45-90% o di RH 50-88% oppure più preferibilmente di RH 60-87%.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui il condizionamento comprende inoltre sottoporre le particelle composite micronizzate ad un'atmosfera di ventilazione avente RH nell'intervallo di RH 10%-95%, preferibilmente di RH 30-90%, di RH 45-90% o di RH 50-88% RH, oppure più preferibilmente 60-87%, in cui preferibilmente l'atmosfera è aria. In cui l'atmosfera di ventilazione passa sopra e attraverso le particelle composite micronizzate a una velocità inferiore a $100 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $10 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $5 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $2 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $1 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,8 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,6^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,4 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,2 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,1 \text{ cm}^3 / \text{s}$, più preferibilmente di circa $0,001 \text{ cm}^3 / \text{s}$. In cui il rapporto volumetrico tra atmosfera di ventilazione e polvere sfusa versata è superiore a 1: 1, preferibilmente superiore a 10: 1, preferibilmente superiore a 100: 1, preferibilmente superiore a 1.000:1, preferibilmente superiore a 10.000:1, preferibilmente superiore



a 100.000:1, preferibilmente superiore a 1.000.000:1, più preferibilmente superiore a 10.000.000:1.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la fase di condizionamento è eseguita per almeno 30 minuti, preferibilmente per almeno 60 minuti, preferibilmente per almeno 1,5 ore, almeno 2 ore, almeno 3 ore, almeno 5 ore, almeno 6 ore, almeno 12 ore, almeno 18 ore, preferibilmente almeno 24 ore, preferibilmente almeno 36 ore oppure più preferibilmente per almeno 48 ore.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la fase di condizionamento include esporre le particelle composite micronizzate a una temperatura nell'intervallo da 10 °C a 50 °C, più preferibilmente da 24 °C a 50 °C.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la fase di condizionamento avviene distribuendo le particelle composite micronizzate su una superficie, facoltativamente in cui la fase di condizionamento avviene su un vassoio.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la fase di condizionamento comporta esporre le particelle composite micronizzate all'umidità per un tempo sufficiente per la ricristallizzazione del glicopirrolato amorfo dopo la comacinazione a getto, come determinato mediante assorbimento dinamico di vapore (DVS).



In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la fase di condizionamento comporta l'agitazione della polvere, facoltativamente in cui l'agitazione è agitazione di polvere intermittente, in cui l'agitazione di polvere avviene entro 30 minuti dal completamento della macinazione entro 25 minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, minuti, più preferibilmente entro 5 minuti, più preferibilmente immediatamente dopo completamento della macinazione del glicopirrolato e dello stearato di magnesio.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui il gas di macinazione ha un'umidità preferibilmente inferiore a RH 15%, preferibilmente inferiore a RH 10%, preferibilmente inferiore a RH 5%, più preferibilmente inferiore a RH 2,5%.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui il gas di macinazione è preferibilmente aria, azoto o elio o loro combinazione.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la co-macinazione a getto è eseguita a una portata di alimentazione della polvere media tra 0,1 e 50 g/min, preferibilmente a una portata di alimentazione tra 0,5 e 40 g/min, preferibilmente a una portata di alimentazione tra 1 e 30 g/min, preferibilmente a una portata di alimentazione tra 1,5 e 25 g/min, preferibilmente a una portata di alimentazione tra 0,1 e 20 g/min,

preferibilmente a una portata di alimentazione tra 0,5 e 15 g/min,
preferibilmente a una portata di alimentazione tra 1 e 10 g/min,
preferibilmente a una portata di alimentazione tra 1,5 e 5 g/min.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, viene divulgato un metodo in cui la formulazione comprende inoltre un agonista del beta-2 adrenocettore, preferibilmente in cui l'agonista del beta-2 adrenocettore è albuterolo (salbutamolo), metaproterenolo, terbutalina, salmeterolofenoterolo, procaterolo, preferibilmente, formoterolo, carmoterolo e loro sali farmaceuticamente accettabili, più preferibilmente in cui l'agonista del beta-2 adrenocettore è (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilammino)-1-idrossi-etil]-8-idrossi-1H-chinolin-2-one maleato.

Figure

La Figura 1 mostra la distribuzione granulometrica per glicopirrolato non micronizzato che è stato conservato in condizioni sigillate, $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$. La frazione cumulativa sotto $5 \mu\text{m}$ era 4,68%.

La Figura 2 mostra la distribuzione granulometrica solo per glicopirrolato macinato a getto, la frazione cumulativa al di sotto di $5 \mu\text{m}$ era l'85,75%.

La Figura 3 mostra la distribuzione granulometrica per glicopirrolato macinato a getto senza stearato di magnesio che è stato versato come cumulo compatto di polvere e il cumulo di polvere è stato esposto a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ al 75% di RH per 1 ora su un vassoio impedendo così



all'ambiente di condizionamento di raggiungere le particelle interne nel mucchietto di polvere. La frazione cumulativa sotto 5 μm era 1,44%.

La Figura 4 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto; $t = 0$ ore.

La Figura 5 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto; Condizionato a 25 °C al 60% di RH per 49 ore, analizzato per 72 ore dopo la micronizzazione.

La Figura 6 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto; Condizionato a 25 °C al 60% di RH per 52 ore, analizzato per 72 ore dopo la micronizzazione, la frazione cumulativa sotto 5 μm era 62,22%.

La Figura 7 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto; Condizionato a 25 °C al 60% di RH per 71 ore, analizzato 72 ore dopo la micronizzazione, la frazione cumulativa sotto 5 μm era 63,69%.

La Figura 8 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, $t = 0$ ore.

La Figura 9 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; condizionati a 25 °C al 60% di RH per 49 ore, analizzati 72 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 10 mostra la distribuzione granulometrica per la

Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; Condizionati a 25 °C al 60% di RH per 52 ore, analizzati per 72 ore dopo la co-micronizzazione, la frazione cumulativa sotto 5 µm era 88,66%.

La Figura 11 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; Condizionati a 25 °C al 60% di RH per 71 ore, analizzati per 72 ore dopo la co-micronizzazione, la frazione cumulativa sotto 5 µm era 89,54%.

La Figura 12 mostra un confronto dei valori D_{90} per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 condizionate per 5 minuti fino a 71 ore, tutti i campioni sono stati analizzati a 72 ore.

La Figura 13 mostra un confronto dei valori D_{50} per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 condizionate per 5 minuti fino a 71 ore, tutti i campioni sono stati analizzati a 72 ore.

La Figura 14 mostra un confronto dei valori D_{50} per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 condizionate per 5 minuti fino a 72 ore, in cui l'asse delle x mostra valori da 45 minuti fino a 71 ore, tutti i campioni sono stati analizzati a 72 ore.

La Figura 15 mostra un confronto dei valori D_{10} per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 condizionate per 5 minuti fino a 71 ore, tutti i campioni sono stati analizzati a 72 ore.

La Figura 16 mostra un confronto dei valori D_{10} per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 condizionate per 5 minuti fino a 71

ore, tutti i campioni sono stati analizzati a 72 ore, in cui l'asse delle x mostra valori da 45 minuti fino a 72 ore.

La Figura 17 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 3, solo glicopirrolato macinato a getto, $t = 0$ ore.

La Figura 18 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 3, solo glicopirrolato macinato a getto; condizionato a 50°C al 50% di RH per 49 ore, analizzato per 49 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 19 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 4, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, $t = 0$ ore.

La Figura 20 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 4, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; condizionati a 50°C al 50% di RH per 49 ore, analizzati 49 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 21 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 5, solo glicopirrolato macinato a getto.

La Figura 22 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 5, solo glicopirrolato macinato a getto; Condizionato a 6°C al 86% di RH per 49 ore, analizzato per 49 ore dopo la micronizzazione.

La Figura 23 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 6, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, $t = 0$ ore.

La Figura 24 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 6, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; condizionati a 6°C al 86% di RH per 49 ore, analizzati 49 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 25 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 7, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; condizionati a 24°C al 45% di RH su un vassoio per 72 ore, analizzati 72 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 26 mostra la distribuzione granulometrica per la Formulazione 8, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto; condizionati a 24°C al 45% di RH in una fiala di vetro aperta per 144 ore, analizzati 144 ore dopo la co-micronizzazione.

La Figura 27 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto, l'analisi è iniziata immediatamente dopo la macinazione a getto. La presenza di picchi multipli è un indicatore affidabile della presenza di materiale amorfo.

La Figura 28 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 1, solo glicopirrolato macinato a getto, condizionato a 25 °C al 60% di RH per 49 ore, l'analisi è iniziata 49 ore dopo la macinazione a getto. L'assenza di picchi multipli è un indicatore affidabile dell'assenza di materiale amorfo.

La Figura 29 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, l'analisi è iniziata immediatamente dopo la co-macinazione a getto.

La Figura 30 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 2, glicopirrolato e stearato di magnesio macinati a getto, condizionati a 25 °C al 60% di RH per 49 ore, l'analisi è iniziata 49 ore dopo la macinazione a getto.

La Figura 31 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 4, glicopirrolato e stearato di magnesio macinati a getto, condizionati a 50°C al 50% di RH per 49 ore, l'analisi è iniziata 49 ore dopo la macinazione a getto.

La Figura 32 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 5, solo glicopirrolato macinato a getto, condizionato a 6°C al 86% di RH per 49 ore, l'analisi è iniziata 49 ore dopo la macinazione a getto.

La Figura 33 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 6, glicopirrolato e stearato di magnesio macinati a getto, condizionati a 6°C al 86% di RH per 49 ore, l'analisi è iniziata 49 ore dopo la macinazione a getto.

La Figura 34 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 7, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, condizionati a 24 °C \pm 3°C al 45% di RH \pm 5% di RH per 72 ore, l'analisi è iniziata 72 ore dopo la co-macinazione a getto.

La Figura 35 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 8, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, l'analisi è iniziata immediatamente dopo la co-macinazione a getto.

La Figura 36 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 8, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto condizionati a

24 °C ± 3 °C al 45% di RH ± 5% per 144 ore e analizzati a 144 ore dopo la co-micronizzazione. L'assenza di picchi multipli è un indicatore affidabile dell'assenza di materiale amorfo.

La Figura 37 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 13a, solo glicopirrolato macinato a getto usando un gas di macinazione avente umidità < 20% di RH (2,8-3,5% di RH) e analizzato immediatamente dopo la micronizzazione.

La Figura 38 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 13b, solo glicopirrolato macinato a getto usando un gas di macinazione avente un'umidità elevata (31,6-36,2% di RH) e poi analizzato immediatamente dopo la micronizzazione.

La Figura 39 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 13c, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto usando un gas di macinazione avente un'umidità elevata (32,4-37,1% di RH) e poi analizzati immediatamente dopo co-micronizzazione.

La Figura 40 mostra la traccia di DVS per la Formulazione 13d, glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto usando un gas di macinazione avente umidità < 20% di RH (3,4-3,9% di RH) e analizzati immediatamente dopo la co-micronizzazione.

La Figura 41 mostra un confronto dei valori D_{90} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 42 mostra un confronto specifico dei valori D_{90} per la Formulazione 13b e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo



di analisi a secco Malvern.

La Figura 43 mostra un confronto specifico dei valori D_{90} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 44 mostra un confronto dei valori D_{50} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 45 mostra un confronto specifico dei valori D_{50} per la Formulazione 13b e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 46 mostra un confronto specifico dei valori D_{50} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 47 mostra un confronto dei valori D_{10} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 48 mostra un confronto specifico dei valori D_{10} per la Formulazione 13b e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 49 mostra un confronto specifico dei valori D_{10} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzate usando il metodo di analisi a secco Malvern.

La Figura 50 mostra un confronto dei valori D_{90} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a umido

Malvern. L'errore dell'operatore ha determinato la perdita del campione di 10 minuti per la Formulazione 13a.

La Figura 51 mostra un confronto specifico dei valori D_{90} per la Formulazione 13b e la Formulazione 13d analizzati usando il metodo di analisi a umido Malvern.

La Figura 52 mostra un confronto specifico dei valori D_{90} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzati usando il metodo di analisi a umido Malvern.

La Figura 53 mostra un confronto dei valori D_{50} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a umido Malvern. L'errore dell'operatore ha determinato la perdita del campione di 10 minuti per la Formulazione 13a.

La Figura 54 mostra un confronto specifico dei valori D_{50} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzati usando il metodo di analisi a umido Malvern.

La Figura 55 mostra un confronto dei valori D_{10} per le Formulazioni 13a-d analizzate usando il metodo di analisi a umido Malvern. L'errore dell'operatore ha determinato la perdita del campione di 10 minuti per la Formulazione 13a.

La Figura 56 mostra un confronto specifico dei valori D_{10} per la Formulazione 13c e la Formulazione 13d analizzati usando il metodo di analisi a umido Malvern.

La Figura 57 mostra la traccia di DVS per il materiale co-micronizzato usato nelle Formulazioni 14a e 14b, glicopirrolato e

stearato di magnesio co-macinati a getto, l'analisi DVS è iniziata immediatamente dopo la co-macinazione a getto.

La Figura 58 mostra un confronto della frazione di particelle fini (FPF(ED) % < 5 μm per le Formulazioni 14a e 14b. Media \pm intervallo, n = 3. L'FPF è stata valutata immediatamente, 24 ore e 1 settimana dopo la produzione.

La Figura 59 mostra un confronto della frazione di particelle fini (FPF(ED) % < 3 μm per le Formulazioni 14a e 14b. Media \pm intervallo, n = 3. L'FPF è stata valutata immediatamente, 24 ore e 1 settimana dopo la produzione.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Nella presente invenzione abbiamo determinato che la macinazione di glicopirrolato con stearato di magnesio produce un profilo di distribuzione granulometrica più utile rispetto alla macinazione di glicopirrolato in assenza dello stearato di magnesio poiché la formulazione co-macinata a getto ha una distribuzione granulometrica (PSD) con una porzione maggiore di 10 μm che è inferiore al 20% in volume o massa. La co-macinazione a getto di glicopirrolato con stearato di magnesio produce anche una formulazione inalabile con adeguati valori D_{10} , D_{50} e D_{90} ($D_{50} < 10 \mu\text{m}$), ma la co-macinazione a getto con stearato di magnesio riduce significativamente la frazione > 10 μm . Ciò determina una formulazione composta in cui quasi tutta la formulazione co-macinata a getto è inferiore a 10 μm come adeguatamente determinato da un'attrezzatura di diffrazione laser

MalvernMastersizer o simile. Il successivo condizionamento dell'agente attivo in presenza dello stearato di magnesio consente di mantenere migliorato il profilo di distribuzione granulometrica della particella attiva.

Senza volersi vincolare a una teoria, riteniamo che la presenza dello stearato di magnesio contribuisca a ridurre la frazione $> 10 \mu\text{m}$ durante il processo di macinazione e quindi contribuisca anche a mantenerla durante il condizionamento, poiché essa favorisce la conversione di superfici amorfe fisicamente instabili in superfici cristalline fisicamente stabili e consente al condizionamento di agire rapidamente sulle particelle di glicopirrolato macinate.

(1) In primo luogo, lo stearato di magnesio facilita un flusso di polvere più costante nella camera di macinazione il quale favorisce un'azione di macinazione più costante. Un'azione di macinazione più efficiente assicura che l'energia di macinazione sia in grado di agire in modo più uniforme attraverso tutte le particelle anziché un'azione di macinazione intervallata come osservato quando la polvere è introdotta in modo non uniforme nella camera di macinazione. Di conseguenza le dimensioni particellari sono più piccole per formulazioni co-micronizzate con uno stearato di magnesio, come dimostrato dai valori D_{10} , D_{50} e D_{90} esemplificati di seguito. Inoltre le distribuzioni granulometriche sono più ristrette per formulazioni co-micronizzate con stearato di magnesio, come dimostrato dai valori D_{10} , D_{50} e D_{90} , specialmente quando calcolati usando l'equazione dello span (ampiezza di distribuzione):

$$\text{Span} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

(2) In secondo luogo, il rivestimento di stearato di magnesio sul glicopirrolato funge da spaziatore fisico tra le particelle di glicopirrolato consentendo all'ambiente di condizionamento di permeare il letto di polvere glicopirrolato in modo più efficiente rispetto a una formulazione di solo glicopirrolato. Questa maggiore efficienza di permeazione favorisce la conversione delle superfici amorfe fisicamente instabili in superfici cristalline fisicamente stabili riducendo al minimo le occorrenze quando le particelle di glicopirrolato sono a contatto tra loro,

(3) In terzo luogo, lo stearato di magnesio può coprire regioni di materiale di glicopirrolato amorfo. Poiché lo stearato di magnesio è presente durante il processo di micronizzazione è in grado di ridurre al minimo immediatamente il contatto tra superfici amorfe su particelle vicine coprendo le superfici amorfe. Ciò determina una ridotta tendenza delle superfici amorfe a legarsi l'una all'altra dopo la ricristallizzazione, come misurato mediante una frazione $> 10 \mu\text{m}$ ridotta. Dato che le particelle sono così piccole, l'ambiente di condizionamento (ad esempio umidità e temperatura) è ancora in grado di permeare attraverso le parti non coperte, in particolare la giunzione tra il glicopirrolato e lo stearato di magnesio sulla particella di glicopirrolato composita e facilitare la conversione delle sue parti amorfe instabili per creare una particella cristallina fisicamente stabile, e

(4) Infine, l'ambiente di macinazione essiccato, specialmente un ambiente di macinazione con un'umidità inferiore al 20% di RH, sospende o ritarda una riconversione delle superfici di glicopirrolato



amorfe fisicamente instabili in superfici cristalline fisicamente stabili delle particelle composite micronizzate, mentre si trovano nella camera di macinazione e nel recipiente di raccolta associato.

La riduzione della frazione di agente attivo superiore a 10 μm riduce lo spreco di ingrediente farmaceutico attivo (API) poiché altrimenti la frazione $> 10 \mu\text{m}$ potrebbe dover essere rimossa fisicamente prima della miscelazione con un altro API o eccipiente.

Il processo dell'invenzione fornisce un materiale di partenza più prevedibile perché non vi è più una frazione $> 10 \mu\text{m}$ apprezzabile. Inoltre la stabilità conferita dal processo dell'invenzione garantisce che con sia molto meno probabile che si sviluppi una frazione $> 10 \mu\text{m}$. Facoltativamente, questo processo migliorato rimuove la necessità di ulteriore lavorazione prima della miscelazione con un trasportatore, accelerando in tal modo la produzione delle formulazioni.

Un ulteriore potenziale vantaggio della presente invenzione è che consente la somministrazione di dosi ancora più piccole rispetto a quelle precedentemente usate. La riduzione della dose è resa possibile mediante la somministrazione più costante e prevedibile del glicopirrolato, per esempio, attraverso una frazione di particelle fini (FPF(MD) o FPF(ED)) e una dose di particelle fini (FPD) costantemente migliorate rispetto a quanti osservato in relazione alle formulazioni convenzionali. Di conseguenza, mentre la dose erogata è minore, la quantità di agente attivo che viene somministrato alle parti desiderate delle vie aeree è la stessa, ottenendo lo stesso effetto terapeutico.

Macinazione

Preferibilmente il glicopirrolato e lo stearato di magnesio sono premiscelati a dare una miscela approssimativamente omogenea prima di essere co-macinati a getto insieme, come misurato come coefficiente di variazione percentuale, come noto nell'arte, inferiore al 25%, preferibilmente inferiore al 20%, più preferibilmente inferiore al 15%.

I termini "co-micronizzare" e "co-macinare a getto" sono sinonimi quando usati nel presente documento.

L'attrezzatura di miscelazione adatta per qualsiasi premiscela iniziale dello stearato di magnesio e del glicopirrolato include miscelatori a corpo rotante a basso sforzo di taglio come un miscelatore per polveri Turbula® e miscelatori ad alto sforzo di taglio come un miscelatore per polveri MiPro® o un Diosna®.

La micronizzazione riduce la granulometria del glicopirrolato a una dimensione che è adatta per la somministrazione mediante inalazione. Il diametro di queste particelle inalabili è preferibilmente inferiore a 10 μm , preferibilmente da 0,1 μm a 10 μm , e preferibilmente da 0,1 μm a 6 μm o più preferibilmente da 0,5 μm a 5 μm , come misurato in massa o volume, come determinato in modo idoneo mediante un MalvernMastersizer o un'attrezzatura di diffrazione laser simile. Particelle aventi diametri maggiori di circa 10 μm colpiscono probabilmente le pareti della gola e generalmente non raggiungono il polmone. Particelle aventi diametri nell'intervallo da circa 2 μm a circa 5 μm si depositeranno generalmente nei bronchioli respiratori, mentre



particelle più piccole aventi diametri nell'intervallo da circa 0,5 a circa 2 μm si depositano probabilmente negli alveoli e vengono assorbiti nel torrente circolatorio.

La co-macinazione a getto di glicopirrolato con stearato di magnesio riduce significativamente la propensione della sostanza farmaceutica micronizzata a formare aggregati/agglomerati $> 10 \mu\text{m}$ immediatamente dopo la macinazione. Quando co-macinate a getto, le particelle di stearato di magnesio formano un rivestimento particellare fisicamente fuso sulle particelle di glicopirrolato, e creano spazi interparticolato tra le particelle di glicopirrolato. Si pensa che questi spazi facilitino la permeazione dell'atmosfera di condizionamento nel letto di polvere di glicopirrolato durante la fase di condizionamento. La presenza di questo rivestimento può essere stabilita mediante spettroscopia a raggi X a dispersione di energia (EDX). La presenza di particelle composite può essere determinata mediante aerosol di un campione da un inalatore in un impattatore Next Generation (NGI) a 90 L/min (equivalente a una caduta di pressione di 4 kPa). Linguette conduttive di carbonio con doppio rivestimento sono poste direttamente sotto gli ugelli d'aria degli stadi 5, 6 e 7 dell'NGI per catturare le particelle di polvere più piccole. Linguette adesive con doppio rivestimento impediscono il movimento della linguetta durante la valutazione di NGI, ma sono anche abbastanza piccole perché le caratteristiche generali di flusso d'aria del percorso di NGI non siano influenzate negativamente. Fatto ciò, le linguette conduttive di carbonio

rivestite di polvere possono essere trasferite su supporti per campioni di carbonio SEM, o simili. Il campione può essere visto usando SEM ed EDX, cercando specificamente la posizione comune di magnesio e bromo, nel caso di stearato di magnesio e di glicopirronio bromuro.

Quando la fase di condizionamento è completa, la frazione > 10 µm del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati e co-condizionati rimane idoneamente inferiore al 15% in volume o massa, più preferibilmente inferiore al 10% in volume o massa, o più preferibilmente inferiore al 5% in volume o massa dopo 6 mesi, 12 mesi, 24 mesi o 36 mesi, appropriatamente dopo il confezionamento in un blister o una capsula o un inalatore, quando conservata in condizioni ambiente, le quali sono considerati tra 20 e 26 °C; le umidità relative dipendono dalla temperatura e pressione specifica del sistema di interesse, ma sono tipicamente del 50% e del 60%.

Quando la fase di condizionamento è completa, lo span, come definito sopra, del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati a getto e co-condizionati rimane idoneamente inferiore a 150, più preferibilmente inferiore a 120, o più preferibilmente inferiore a 100. Preferibilmente, lo span del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati a getto e co-condizionati è inferiore a 150, più preferibilmente inferiore a 120, più preferibilmente inferiore a 100, o più preferibilmente inferiore a 50, prima della miscelazione con particelle trasportatrici.

La macinazione a getto comporta l'alimentazione di gas, come

azoto, elio o aria a pressioni nella regione da circa 6 a 12 bar e le particelle da macinare sono trascinate nel gas di alimentazione. L'operazione di macinazione a getto avviene in prossimità della pressione atmosferica, e ha una durata di macinazione misurata in millisecondi. La temperatura di uscita finale della macinazione a getto è tipicamente circa a temperatura ambiente (preferibilmente 10 °C e 35 °C, più preferibilmente 20 °C e 26 °C). Il gas di macinazione viene introdotto nel mulino circa a temperatura ambiente, ed esce dal mulino a circa la stessa temperatura. Durante il processo, tuttavia, il gas cambierà la temperatura in modo significativo quando esce dall'ugello supersonico (pressione e temperatura inferiori) ed è successivamente riscaldato dall'energia rilasciata nell'operazione di macinazione a getto. Preferibilmente la temperatura di co-macinazione è superiore a 0 °C.

Secondo l'arte antecedente , US 8,235,314 B2, per esempio, è considerato vantaggioso eseguire il processo di micronizzazione con gas umidificato (tipicamente aria o azoto) per produrre le particelle migliori in termini di dimensione, stabilità e altre proprietà preziose. Nell'arte antecedente, e in US 8,235,314 B2, in particolare è considerato vantaggioso massimizzare la quantità di vapore acqueo presente durante il processo di micronizzazione, senza produrre condensato liquido.

Di contro, abbiamo trovato che, quando si effettua la co-macinazione a getto con stearato di magnesio, si preferisce particolarmente adottare diversi parametri di macinazione. Una forma di



realizzazione preferita è un metodo comprendente la co-macinazione a getto di glicopirrolato e stearato di magnesio non micronizzati con un gas di macinazione essiccato, in particolare il gas di macinazione essiccato avente RH ridotta, preferibilmente un'umidità inferiore al 20% di RH, preferibilmente inferiore al 15% di RH, preferibilmente inferiore al 10% di RH, preferibilmente inferiore al 5% di RH, più preferibilmente inferiore al 2,5% di RH.

La fase di condizionamento è preferibilmente eseguita prima della miscelazione con qualsiasi particolato carico di umidità, per esempio prima dell'aggiunta di lattosio o, in particolare, alfa-lattosio monoidrato. Pertanto il condizionamento è effettuato in assenza di lattosio o alfa-lattosio monoidrato. Se le particelle di glicopirrolato non condizionate o parzialmente condizionate vengono miscelate prematuramente con particelle cariche di umidità, eventuale glicopirrolato amorfo può riconvertirsi in materiale cristallino mentre è a contatto con le particelle cariche di umidità e fondersi con queste altre particelle formando agglomerati. Di conseguenza, la prestazione di aerosol sarà influenzata negativamente poiché la granulometria sarà aumentata. Ciò è particolarmente problematico quando le particelle cariche di umidità includono lattosio trasportatore, per esempio alfa-lattosio monoidrato, poiché il glicopirrolato rimarrà attaccato al trasportatore e poi sarà ingerito anziché essere inalato nelle vie respiratorie.

In una forma di realizzazione preferita, il glicopirrolato cristallino



è macinato a getto in un mulino a getto opposto a letto fluido Hosokawa Alpine® 100 AFG. Altre attrezzature di macinazione a getto adatte includono, per esempio, il mulino a getto MC 44 IR Chrispro® (Micromacinazione SA), mulini a getto di Hosokawa Alpine® AS-50, AS-100, AFG 140, AFG200, AFG280 e AFG400.

Le portate di polvere di co-macinazione a getto per un mulino a getto di diametro di 50 mm, per esempio un Hosakowa AS-50, devono essere mantenute basse (preferibilmente < 20 g/min) per garantire un rivestimento ottimale del glicopirrolato mediante lo stearato di magnesio. Portate superiori a 20 g/min ottengono comunque il rivestimento mediante lo stearato di magnesio, ma sarà subottimale in quanto troppa polvere passa attraverso il mulino per garantire che venga applicata energia sufficiente a ciascuna particella al fine di ottenere il rivestimento desiderato con stearato di magnesio. Quando si utilizzano portate superiori a 20 g/min, si deve impiegare il fattore di condizionamento di polvere (vi) menzionato di seguito, facoltativamente con i fattori di condizionamento di polvere (i) - (viii). Le portate varieranno a seconda della dimensione del mulino usato. Di conseguenza, mulini a getto con diametri di 100 mm, per esempio un mulino a getto a spirale Hosakowa AS-100, saranno in grado di accogliere portate superiori, tipicamente < 50 g/min. La macinazione a getto può essere eseguita a una portata di alimentazione di polvere media preferibilmente tra 0,1 e 50 g/min, preferibilmente a una di alimentazione tra 0,5 e 40 g/min, preferibilmente tra 1 e 30 g/min,



preferibilmente tra 1,5 e 25 g/min, preferibilmente tra 0,1 e 20 g/min, preferibilmente tra 0,5 e 15 g/min, preferibilmente tra 1 e 10 g/min, preferibilmente tra 1,5 e 5 g/min.

Le particelle co-micronizzate estratte dal processo di micronizzazione possono essere raccolte e possono essere trasportate in un recipiente di condizionamento adatto, in cui possono essere utilizzati i fattori di condizionamento di polvere (i) - (viii) menzionati di seguito. In un tale sistema, preferibilmente, le particelle sono tutte esposte all'umidità per un tempo sufficiente, come dettagliato nel presente documento, quale almeno 10 minuti. Preferibilmente tutta la polvere rimane nel recipiente dall'inizio alla fine di questo processo.

Secondo una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, la formulazione in polvere secca comprendente glicopirrolato è preparata mediante co-macinazione a getto con stearato di magnesio, poi subisce una qualsiasi delle fasi di condizionamento di polvere (i) - (viii) menzionate di seguito.

In una forma di realizzazione preferita, il glicopirrolato viene miscelato con lo stearato di magnesio a dare una miscela omogenea prima di essere co-macinato a getto, la miscela viene poi co-macinata a getto e poi subisce una qualsiasi delle fasi di condizionamento di polvere (i) - (viii) menzionate di seguito.

Preferibilmente il glicopirrolato è co-macinato a getto con dall'1 al 25% (p/p), più preferibilmente dal 2 al 20% (p/p), più preferibilmente dal 3 al 15% (p/p), più preferibilmente dal 4 al 10% (p/p), ma in modo



massimamente preferito dal 5 al 7,5% (p/p) di stearato di magnesio.

Laddove necessario o utile, il glicopirrolato e/o lo stearato di magnesio vengono setacciati prima della co-macinazione a getto.

Condizionamento

Per produrre una formulazione migliorata, dopo co-micronizzazione, il glicopirrolato e lo stearato di magnesio sono soggetti a variabili di condizionamento che potrebbero includere:

(i) Umidità relativa (RH)

La presente invenzione utilizza l'umidità per facilitare il condizionamento del glicopirrolato. In una forma di realizzazione dell'invenzione, il condizionamento comporta esporre il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto all'umidità entro gli intervalli di umidità del 10%-95 % di RH, preferibilmente del 40-90% di RH, del 45-90% di RH o del 50-88% di RH o più preferibilmente del 60-87%. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, l'umidità di condizionamento è maggiore dell'umidità ambiente, preferibilmente maggiore del 50% di RH.

(ii) Temperatura

In una forma di realizzazione dell'invenzione, la temperatura di condizionamento è preferibilmente nell'intervallo da 5 °C a 88 °C, più preferibilmente da 10 °C a 50 °C, più preferibilmente da 24 °C a 50 °C.

L'RH a queste temperature può essere nell'intervallo dal 20 al 100%, preferibilmente dal 30 al 97%, più preferibilmente dal 40 al 95%, più preferibilmente dal 45 al 95% e in modo massimamente preferito dal



50 al 90%, adeguatamente a condizione che l'ambiente di condizionamento sia mantenuto al di sopra della temperatura del punto di rugiada (T_d). Il punto di rugiada è la temperatura alla quale il vapore acqueo all'aria a pressione barometrica costante condensa in acqua liquida alla stessa velocità alla quale evapora. A temperature inferiori al punto di rugiada, l'acqua esce dall'aria e condenserà su una superficie solida disponibile che ha una temperatura adatta. L'acqua condensata su glicopirrolato micronizzato deve essere controllata attentamente e conseguentemente i parametri di condizionamento selezionati di temperatura e umidità devono essere scelti in modo da evitare questo problema.

Il condizionamento può essere procurato mediante condizioni ambiente o armadi di stabilità o soluzioni saline supersature, elementi che sono tutti esemplificati di seguito.

(iii) Superficie di condizionamento

In una forma di realizzazione dell'invenzione, la polvere di glicopirrolato co-macinata a getto è preferibilmente posta su un vassoio o superficie equivalente. L'intervallo più ampio di condizioni comporta che la polvere sia preferibilmente agitata o fatta ruotare per garantire che tutte le particelle siano ugualmente esposte all'atmosfera di condizionamento. La rotazione o l'agitazione contribuisce anche a evitare o ridurre l'agglomerazione delle particelle durante il processo di condizionamento. Quando si selezionano ambienti di condizionamento più energetici per il condizionamento su un vassoio o superficie



equivalente, la frequenza di rotazione o agitazione può dover essere preferibilmente ogni pochi minuti, preferibilmente ogni pochi secondi oppure più preferibilmente continua fino alla formazione di un materiale stabile, per esempio dove qualsiasi superficie amorfa del glicopirrolato micronizzato si riconverte in uno stato cristallino, appropriatamente, come determinato mediante assorbimento dinamico di vapore.

Il recipiente di condizionamento può essere ad esempio un vassoio, o una superficie adatta per trattenere la polvere co-macinata a getto. In alternativa il recipiente di condizionamento può essere una sacca.

(iv) Durata

Il condizionamento della polvere di glicopirrolato co-macinata a getto avviene preferibilmente in un periodo di almeno circa 60 minuti, almeno circa 65 minuti, almeno circa 70 minuti, almeno circa 80 minuti, almeno circa 85 minuti, almeno circa 90 minuti, 2 ore, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36 o almeno 48 ore. L'intervallo più ampio comporta un periodo di almeno circa 10 minuti. Si ribadisce che la durata del condizionamento richiesto è generalmente influenzata dall'energia fornita dall'ambiente di condizionamento. Ambienti di condizionamento altamente energetici possono determinare un inizio più rapido di variazioni nel materiale che viene condizionato.

(v) Periodo per iniziare il condizionamento

In una forma di realizzazione preferita il condizionamento è iniziato entro 30 minuti dal completamento della macinazione, entro 25

minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, più preferibilmente entro 5 minuti, più preferibilmente entro 2 minuti dal completamento della co-macinazione a getto del glicopirrolato e anti-aderente. L'intervallo più ampio comporta condizionamento immediatamente dopo aver completato la co-macinazione a getto del glicopirrolato e anti-aderente.



(vi) Assicurare che tutte le particelle siano tutte esposte all'umidità

Il recipiente di condizionamento dovrebbe preferibilmente consentire l'esposizione di tutte le particelle composite micronizzate all'umidità applicata dall'atmosfera di condizionamento. La polvere può essere agitata o non agitata. Se la polvere non viene agitata, dovrebbe preferibilmente essere collocata su un vassoio o superficie espansiva adatta, e preferibilmente distribuita uniformemente in uno strato sottile sul vassoio garantendo che sia ridotto al minimo il contatto delle particelle. L'intervallo più ampio di condizioni comporta una superficie espansiva adatta.

(vii) Un letto fluido

Come alternativa, la polvere di glicopirrolato co-macinata a getto può essere trasferita a un sistema che crea un letto fluido della polvere co-macinata a getto. Tali composti sono noti nell'arte. La polvere co-macinata a getto può essere difficile da fluidizzare da sola, e di conseguenza vengono vantaggiosamente aggiunti mezzi di fluidizzazione, quali perle metalliche, di plastica, vetro o ceramica, tipicamente con diametri nell'intervallo da 100 μm a 5 mm.

Una tecnica di aerosol a letto fluido per questo scopo potrebbe essere come descritta da Morton et al. (J. Aerosol Science, vol. 26, n., p. 353e riferimenti al suo interno).

In una forma di realizzazione preferita il condizionamento avviene usando un miscelatore a risonanza acustica (RAM), in cui facoltativamente il condizionamento di polvere è iniziato entro 30 minuti dal completamento della macinazione, entro 25 minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, preferibilmente entro 5 minuti, preferibilmente entro 2 minuti, o più preferibilmente e nell'intervallo più ampio il condizionamento è iniziato immediatamente dopo il completamento della co-macinazione a getto del glicopirrolato e dello stearato di magnesio.

(viii) Ventilazione

Immediatamente dopo la co-macinazione a getto, i campioni di glicopirrolato possiedono numerose regioni amorfe che contengono umidità estratta dall'ambiente. Quando le regioni di glicopirrolato amorfo di riconvertono allo stato cristallino, la matrice cristallina estrude l'umidità legata sulla superficie della particella di glicopirrolato. Piccoli contenitori sigillati ermeticamente, in cui il rapporto tra volume di spazio di testa (cm^3) e volume di polvere sfusa (cm^3) è inferiore a 1:1, sono considerati condizioni non ventilate. Campioni di glicopirrolato che sono conservati in contenitori ermeticamente sigillati, fiale di vetro, per esempio, sono meno efficienti nel rilasciare questa umidità nell'atmosfera e rimangono sulla superficie delle particelle. Questa



umidità trattenuta è in seguito in grado di interagire negativamente con le regioni amorfe su particelle di glicopirrolato vicine e catalizzare inoltre le riconversioni da amorfo a cristallino. Ciò è particolarmente problematico quando le particelle di glicopirrolato rimangono a contatto l'una con l'altra mentre le regioni amorfe subiscono una riconversione amorfa poiché le regioni amorfe sulle particelle formano poi ponti solidi mentre cristallizzano, i ponti solidi determinano agglomerati.

Di contro, un'atmosfera di condizionamento ventilata permette la rimozione permanente di questa umidità superficiale dalla superficie delle particelle dopo che le regioni amorfe di glicopirrolato hanno subito riconversione da amorfe a cristalline. Di conseguenza, vi è un'umidità insufficiente a causare agglomerazione significativa. La ventilazione è il movimento pervasivo di atmosfera insatura tra particelle stazionarie comprendenti il letto di polvere.

Una forma di realizzazione preferita utilizza un'atmosfera di ventilazione per facilitare il condizionamento del glicopirrolato co-macinato a getto. Si preferisce che il letto di polvere di glicopirrolato sia sottoposto a un'atmosfera ventilata per garantire la rimozione permanente di umidità superficiale dal glicopirrolato co-macinato a getto. L'atmosfera di ventilazione è insatura e ha sempre la capacità di assorbire più umidità dal letto di polvere. Questa capacità di assorbire umidità si trova con un'atmosfera di ventilazione avente umidità relativa nell'intervallo dello 10%-95% di RH, preferibilmente 30-90% di RH, 45-90% di Rh o 50-88% di RH o più preferibilmente del 60-87%.

L'intervallo più ampio comporta un'atmosfera di ventilazione avente umidità relativa nell'intervallo del 20%-95% di RH.

In una forma di realizzazione preferita, il condizionamento comporta esporre il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto a un'atmosfera di ventilazione, preferibilmente in cui l'atmosfera passa sopra e attraverso le particelle di glicopirrolato co-macinate a getto. Preferibilmente, l'atmosfera di ventilazione è aria; preferibilmente l'atmosfera di ventilazione è aria avente umidità relativa nell'intervallo del 10%-95 % di RH, preferibilmente 30-90% di RH, 45-90% di RH o preferibilmente 50-88% di RH o più preferibilmente 60-87% di RH.

In una forma di realizzazione preferita, il condizionamento comporta esporre il glicopirrolato e l'agente di stearato di magnesio co-macinati a getto a un'atmosfera di ventilazione, preferibilmente in cui l'atmosfera di ventilazione passa sopra e attraverso il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto a una velocità inferiore a 100 cm^3/s , inferiore a 10 cm^3/s , inferiore a 5 cm^3/s , inferiore a 2 cm^3/s , inferiore a 1 cm^3/s , preferibilmente inferiore a 0,8 cm^3/s , preferibilmente inferiore a 0,6 cm^3/s , preferibilmente inferiore a 0,4 cm^3/s , preferibilmente inferiore a 0,2 cm^3/s , preferibilmente inferiore a 0,1 cm^3/s , più preferibilmente circa 0,001 cm^3/s .

In una forma di realizzazione preferita, il condizionamento comporta esporre il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto a un'atmosfera di ventilazione, preferibilmente in cui l'atmosfera di ventilazione passa sopra e attraverso il glicopirrolato e lo stearato di

magnesio co-macinati a getto. L'atmosfera di ventilazione è eccedente al requisito, ad esempio fornito da un grande volume ($> 0,5 \text{ m}^3$), ad esempio una cabina di controllo della polvere, quindi l'umidità rilasciata dal glicopirrolato e dallo stearato di magnesio co-macinati a getto nell'atmosfera di ventilazione non modifica l'umidità relativa più del 5% di RH, preferibilmente non più del 4% di RH, preferibilmente non più del 3% di RH, preferibilmente non più del 2% di RH, preferibilmente non più di circa l'1% di RH.

Durante il condizionamento, l'atmosfera di ventilazione può subire un'integrazione parziale o completa.

In una forma di realizzazione preferita, il condizionamento comporta esporre il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto a un'atmosfera di ventilazione, preferibilmente in cui l'atmosfera di ventilazione passa sopra e attraverso il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto. Preferibilmente, il rapporto in volume tra atmosfera di ventilazione (cm^3) e polvere sfusa versata (cm^3) è superiore a 1:1, preferibilmente superiore a più di 10:1, preferibilmente superiore a più di 100:1, preferibilmente superiore a più di 1.000, preferibilmente superiore a 10.000:, preferibilmente superiore a 100.000:1, preferibilmente superiore a 1.000.000::1, più preferibilmente superiore a 10.000.000:1.

Come gli esempi discussi di seguito indicano, una combinazione di due o più di queste misurazioni da (i) a (viii) porta a risultati accettabili.

In una forma di realizzazione preferita per il condizionamento del glicopirrolato co-macinato a getto, i fattori di condizionamento di polvere (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) e (viii) di cui sopra sono tutti selezionati per il condizionamento del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati a getto, usando gli intervalli più ampi di condizioni dove pertinente.

In una forma di realizzazione preferita per il condizionamento del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati a getto, i fattori di condizionamento di polvere includono 60-87 % di RH, da 24 °C a 50 °C, la polvere di glicopirrolato co-macinata a getto è preferibilmente posta sulla superficie per almeno circa 1 ora, in cui il recipiente di condizionamento dovrebbe consentire preferibilmente l'esposizione di tutta la polvere co-macinata a getto all'umidità applicata dall'atmosfera di condizionamento.

Agente di controllo della forza

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione il metodo per produrre la formulazione in polvere secca comprendente glicopirrolato comprende inoltre un materiale additivo aggiuntivo, come un cosiddetto agente di controllo della forza. Un agente di controllo della forza è un agente che riduce la coesione tra le particelle fini all'interno della formulazione in polvere, favorendo in tal modo la disagglomerazione dopo erogazione della polvere dall'inalatore di polvere secca. Agenti di controllo della forza adatti sono divulgati in WO1996023485 e sono preferibilmente costituiti da materiale fisiologicamente accettabile,

nonostante il fatto che il materiale possa non sempre raggiungere il polmone.

L'agente di controllo della forza può comprendere o essere costituito da uno o più composti selezionati tra amminoacidi e loro derivati, e peptidi e loro derivati, i peptidi avendo preferibilmente un peso molecolare da 0,25 a 1000 Kda. Amminoacidi, peptidi e derivati di peptidi sono fisiologicamente accettabili e danno rilascio o disagglomerazione accettabili delle particelle di materiale attivo all'inalazione. Laddove l'agente di controllo della forza comprende un amminoacido, può essere uno o più tra i seguenti amminoacidi: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina e fenilalanina. L'agente di controllo della forza può essere un sale o un derivato di un amminoacido, per esempio aspartame o acesulfame K. Le forme D e DL di amminoacidi possono anche essere usate.

Agenti di controllo della forza che sono particolarmente adatti per l'uso nella presente invenzione includono amminoacidi includenti leucina, lisina, arginina, istidina, cisteina e loro derivati, lecitina e fosfolipidi. L'inclusione di questi agenti di controllo della forza può migliorare l'efficacia del glicopirrolato per trattare disturbi respiratori come BPCO, asma o FC.

Agenti di controllo della forza possono includere una o più sostanze idrosolubili. Ciò aiuta l'assorbimento dell'agente di controllo della forza da parte del corpo se raggiunge il polmone inferiore. L'agente di controllo della forza può includere ioni bipolari, che possono



essere zwitterioni. È altresì vantaggioso includere un agente di diffusione come un agente di controllo della forza, per favorire la dispersione della composizione nei polmoni.

Agenti di diffusione idonei includono tensioattivi come tensioattivi polmonari noti (per esempio, ALEC, marchio commerciale registrato), che comprendono fosfolipidi, per esempio, miscele di DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) e PG (fosfatidilglicerolo). Altri tensioattivi idonei includono, per esempio, dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilfosfatidilinositolo (DPPI).

L'agente di controllo della forza può includere o essere costituito da uno o più materiali tensioattivi, in particolare materiali che sono attivi in superficie allo stato solido, che possono essere idrosolubili o dispersibili in acqua, per esempio lecitina, in particolare lecitina di soia, o sostanzialmente insolubili in acqua, per esempio acidi grassi allo stato solido come acido oleico, acido laurico, acido palmitico, acido stearico, acido erucico, acido behenico, o derivati (come loro esteri e sali) come glicerilbehenato. Esempi specifici di tali materiali sono fosfatidilcoline, fosfatidiletanolamine, fosfatidilgliceroli e altri esempi di tensioattivi polmonari naturali e sintetici; acido laurico e suoi sali, per esempio sodio lauril solfato, magnesio lauril solfato; trigliceridi come Dynsan 118 e Cutina HR; ed esteri di zuccheri in generale. In alternativa, l'agente di controllo della forza può essere colesterolo.

Altri possibili agenti di controllo della forza includono benzoato di sodio, oli idrogenati che sono solidi a temperatura ambiente, talco,

biossido di titanio, biossido di alluminio, biossido di silicio e amido. Utili anche come agenti di controllo della forza sono agenti filmogeni, acidi grassi e loro derivati, nonché lipidi e materiali simili a lipidi.

L'inclusione di un materiale additivo nella formulazione in polvere secca può conferire adeguatamente uno o più dei seguenti vantaggi: potenziare la disperdibilità della polvere; proteggere la formulazione dall'ingresso di umidità; aumentare la velocità e la riproducibilità del processo di condizionamento.

In una forma di realizzazione preferita lo stearato di magnesio è collocato adeguatamente sulla superficie del glicopirrolato dopo la macinazione. Laddove è presente un materiale additivo aggiuntivo, anch'esso è posto appropriatamente sulla superficie di glicopirrolato.

Le particelle fini di lattosio modificano anche l'interazione tra glicopirrolato e particelle trasportatrici influenzando la prestazione di aerosol. In una forma di realizzazione la formulazione in polvere secca può comprendere lattosio fine che è in una quantità preferibilmente > 3% (p/p), più preferibilmente > 5% (p/p), più preferibilmente > 8% (p/p) della formulazione che si trova in un blister o una capsula o altro recipiente di erogazione adatto.

Conservazione della polvere

Le formulazioni di glicopirrolato co-macinato a getto sono adeguatamente confezionate per la conservazione e/o il rilascio e sono preferibilmente stabili per almeno 1, 2 o 3 anni quando conservate a temperature e umidità ambiente, cioè le formulazioni o i prodotti

confezionati comprendenti le formulazioni non devono essere conservati in un ambiente controllato al fine di presentare la stabilità desiderata.

Secondo un aspetto, la formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto è stabile per un periodo di almeno 6 mesi, preferibilmente almeno 1 anno, più preferibilmente un periodo di almeno 2 anni e in modo massimamente preferito un periodo di almeno 3 anni, come determinato da una frazione di particelle fini (FPF(MD)) ($< 5 \mu\text{m}$), in cui appropriatamente la FPF non diminuisce preferibilmente di più del 20%, preferibilmente più del 15%, preferibilmente più del 10% o più preferibilmente di più del 5%, della FPF presentata dalla formulazione co-macinata a getto di nuova produzione.

In un aspetto la formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto può essere dispersa in modo costante per periodi di almeno 6 mesi, preferibilmente 1 anno, preferibilmente almeno 2 anni o preferibilmente almeno 3 anni quando conservata a temperatura ambiente e umidità ambiente, il che significa che la FPF non diminuisce preferibilmente di più del 20%, preferibilmente più del 15%, preferibilmente più del 10% o più preferibilmente di più del 5%, della FPF presentata dalla formulazione inserita da poco nel recipiente.

In un aspetto la formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto ha una distribuzione granulometrica costante come misurata mediante, per esempio, MalvernMastersizer, il che significa che il D_{90} non aumenta preferibilmente di più del 20%, preferibilmente più del

15%, preferibilmente più del 10% o più preferibilmente di più del 5% del D_{90} presentato dalla formulazione co-macinata a getto di nuova produzione.

In un aspetto la formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto ha una FPF o FPD costanti nello stesso periodo di tempo, il che significa che la FPF o la FPD non diminuisce preferibilmente di più del 20%, preferibilmente più del 15%, preferibilmente più del 10%, o più preferibilmente di più del 5% della FPF o FPD presentata dalla formulazione co-macinata inserita da poco nel recipiente.

In una forma di realizzazione, la formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto ha una distribuzione granulometrica avente il profilo di $D_{10} < 10 \mu\text{m}$, $D_{50} < 15$, $D_{90} < 30 \mu\text{m}$, per un periodo di almeno 6 mesi, preferibilmente 1 anno, preferibilmente almeno 2 anni o preferibilmente almeno 3 anni dopo che il processo di condizionamento è stato completato, quando conservato a temperatura ambiente e umidità ambiente.

In una forma di realizzazione dell'invenzione la FPF ($< 5 \mu\text{m}$) della formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto è superiore a circa il 30% in un periodo di almeno 6 mesi, almeno 1 anno, almeno 2 anni o almeno 3 anni quando conservata a temperatura ambiente e umidità ambiente.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la FPF ($< 5 \mu\text{m}$) della formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto è superiore a circa il 40% in un periodo di almeno 1 anno, almeno 2 anni o almeno

3 anni quando conservata a temperatura ambiente e umidità ambientale.

Preferibilmente, la frazione di particelle fini FPF (MD) ($< 5 \mu\text{m}$) della formulazione di glicopirrolato co-macinata a getto è costantemente maggiore del 30% o superiore al 40% quando le formulazioni di glicopirrolato co-macinate a getto e co-condizionate sono conservate in condizioni di test standard, come 25 °C/60% di RH per 1 anno, 30 °C/60% di RH per 6 mesi, o 40 °C/70% di RH per 3 mesi o 40 °C/75% di RH per 3 mesi. Queste condizioni di test standard sono impiegate dopo che il glicopirrolato co-macinato a getto è stato condizionato e reso stabile, preferibilmente in cui il glicopirrolato co-macinato a getto è stato condizionato e formulato con lattosio e introdotto in un recipiente idoneo per essere erogato da un inalatore.

Particelle trasportatrici

Formulazioni in polvere secca per l'inalazione nel trattamento di malattie respiratorie sono generalmente formulate miscelando un ingrediente farmaceutico attivo micronizzato con particelle trasportatrici grossolane a dare una miscela ordinata. Le particelle trasportatrici rendono l'ingrediente farmaceutico attivo micronizzato meno coesivo e ne migliorano la fluidità. Ciò rende la polvere più facile da maneggiare durante il processo di fabbricazione. Le particelle attive micronizzate tendono ad aderire alla superficie delle particelle trasportatrici quando conservate in un dispositivo inalatore di polvere secca ma sono disperse dalle superfici delle particelle trasportatrici all'inalazione nel



tratto respiratorio a dare un aerosol fine. Le particelle trasportatrici più grandi incidono sulla gola a causa della loro inerzia e sono principalmente depositate nella cavità orofaringea.

Una forma di realizzazione può includere particelle trasportatrici che sono miscelate con il glicopirrolato co-micronizzato in un rapporto da 2000:1 a 5:1 in massa, in particolare da 200:1 a 20:1 in massa. Le particelle trasportatrici possono essere composte da un qualsiasi materiale farmacologicamente inerte o una combinazione di materiali che sono accettabili per l'inalazione. Sono adeguatamente composte da uno o più zuccheri cristallini inclusi monosaccaridi, disaccaridi, polisaccaridi e alditoli come arabinosio, glucosio, fruttosio, ribosio, mannosio, saccarosio, trealosio, lattosio, maltosio, amidi, destrano, mannitolo o sorbitolo. Un trasportatore particolarmente preferito è lattosio, per esempio lattosio monoidrato o alfa lattosio monoidrato o lattosio anidro.

Preferibilmente, sostanzialmente tutte (in peso o volume) le particelle trasportatrici hanno un diametro da 20 a 1000 μm , più preferibilmente da 50 a 500 μm , ma specialmente da 20 a 250 μm . Il diametro di sostanzialmente tutte (in peso) le particelle trasportatrici è opportunamente inferiore a 355 μm . Ciò fornisce buone caratteristiche di flusso e di trascinamento e rilascio migliorato delle particelle attive nelle vie aeree per aumentare la deposizione delle particelle attive nel polmone inferiore.

Si comprenderà che in tutta questa descrizione il diametro delle

particelle a cui si fa riferimento è il diametro delle particelle come opportunamente determinato mediante un MalvernMastersizer o un'attrezzatura di diffrazione laser simile.

Principi attivi aggiuntivi

Le formulazioni preparate mediante il metodo come definito dalle rivendicazioni possono includere uno o più ulteriori agenti attivi, oltre al glicopirrolato. Classi aggiuntive particolarmente preferite di agenti attivi possono includere agenti farmaceuticamente attivi che sono noti per essere utili nel trattamento di disturbi respiratori, come β_2 -agonisti, steroidi, anticolinergici, fosfodiesterasi-4-inibitori, agonisti A_{2a} , inibitori di IL-13 e bloccanti di calcio e simili. In una forma di realizzazione, la formulazione della presente invenzione non include formoterolo.

In un ulteriore aspetto, il glicopirrolato e l'agente antiaderente sono micronizzati insieme ad almeno uno (preferibilmente uno, due o tre) ingredienti attivi aggiuntivi a dare una combinazione di dose fissa. Questo o ciascun ingrediente attivo aggiuntivo è preferibilmente selezionato dal gruppo costituito da sostanze anti-infiammatorie, broncodilatatorie, antistaminiche, decongestionanti e antitussive che sono adatte per la somministrazione mediante inalazione, per esempio per il trattamento di una malattia respiratoria.

Agonisti del β_2 -adrenocettore idonei includono albuterolo (salbutamolo), metaproterenolo, terbutalina, salmeterolo, fenoterolo, indacaterolo, procaterolo, e specialmente, formoterolo, carmoterolo,

TA-2005, GSK159797 e loro sali farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto la formulazione preparata mediante il metodo come definito dalle rivendicazioni comprende glicopirrolato e stearato di magnesio co-micronizzati e condizionati ed è successivamente formulata con l'agonista del β_2 -adrenocettore indacaterolo maleato.

In una forma di realizzazione alternativa un medicamento comprendente glicopirrolato e stearato di magnesio co-micronizzati e co-condizionati e agonista del β_2 -adrenocettore vilanterolotrifenato, per la somministrazione simultanea o sequenziale nel trattamento di una malattia infiammatoria o ostruttiva delle vie aeree, facoltativamente in cui qualsiasi formulazione singola, o qualsiasi formulazione combinata, comprende almeno un trasportatore farmaceuticamente accettabile particellare.

Farmaci broncodilatatori che possono essere usati insieme al glicopirrolato includono agenti anticolinergici o antimuscarinici, in particolare umeclidinio bromuro, ipratropio bromuro, ossitropio bromuro, sali di tiotropio, CHF 4226 (Chiesi) e SV -40776.

Gli steroidi che possono essere usati insieme al glicopirrolato includono glucocorticosteroidi come budesonide, beclametasone, fluticasone, ciclesonide o mometasone.

Inibitori di PDE4 che possono essere usati insieme a glicopirrolato includono cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (BykGulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591

(Schering-Plough), Arofilline (AlmirallProdesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), KW-4490 (KyowaHakkoKogyo), VM5541UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (KyowaHakkoKogyo) e GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark).

In una forma di realizzazione preferita qualsiasi ulteriore ingrediente attivo è salmeterolo, indacaterolo o mometasone.

Combinazioni triple preferite di agente attivo contengono glicopirrolato, salmeterolo e mometasone; glicopirrolato, indacaterolo e mometasone; glicopirrolatosalmeterolo e ciclesonide; glicopirrolato, indacaterolo e ciclesonide; glicopirrolato, salmeterolo e acido 3-metil-tiofen-2-carbossilico (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-idrossi-17-metossicarbonil-10,13,16-trimetil-3-osso-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-dodeca-idro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il estere; o glicopirrolato, indacaterolo e acido 3-metil-tiofen-2-carbossilico (6S, 9R, 10S, 11S, 13S, 16R, 17R)-9-cloro-6-fluoro-11-idrossi -17-metossicarbonil-10, 13, 16-trimetil-3-osso -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-idro-3H-ciclopenta [a]fenantren-17-il estere.

In una forma di realizzazione preferita il medicamento comprende glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto, che è condizionato, e poi combinato con fluticasonefuroato e vilanterolotrifenatato, e la combinazione è usata nel trattamento di una malattia infiammatoria o ostruttiva delle vie aeree, facoltativamente per



la somministrazione simultanea o sequenziale.

Confezionamento

Il glicopirrolato condizionato può essere inserito in capsule. Le capsule possono essere realizzate con ipromellosa (nota anche come idrossipropilmetil cellulosa, HPMC) o altre cellulose o derivati di cellulosa che non si basano sull'umidità come plasticizzante. Il contenuto di umidità di tali capsule è opportunamente del 10% o inferiore, come inferiore al 10%, o anche inferiore al 5% o al 3%, e questo rende tali capsule più adatte per l'uso con glicopirrolato.

È noto che le capsule di gelatina contengono nell'ordine dal 10 al 15% di acqua e per questo procurano una fonte di acqua sufficiente a creare un problema di instabilità dell'umidità. Le capsule di gelatina possono anche essere realizzate usando uno o più plasticizzanti diversi dall'acqua, come PEG, glicerolo, sorbitolo, propilenglicole o altri polimeri e copolimeri simili, consentendo quindi che il contenuto di umidità si riduca al di sotto del 10%, o anche al di sotto del 5% o del 3%, e tali capsule sono preferite per l'uso nell'invenzione.

In alternativa, capsule per l'uso con la formulazione dell'invenzione possono essere realizzate con plastica sintetica o termoplastiche (polietilene o policarbonato o plastiche correlate) contenenti contenuto di umidità ridotto inferiore al 10%, o anche inferiore al 5% o al 3%. Ulteriori capsule alternative con contenuto ridotto di umidità sono realizzate da amido o derivati di amido o chitosano.



In un ulteriore approccio per risolvere il problema dell'assorbimento di umidità mediante formulazioni di glicopirrolato in polvere secca, può essere usato un dispositivo inalatore che include un mezzo per proteggere la formulazione dall'umidità, per esempio conservazione all'interno di una pellicola di blister sigillata, come una pellicola di blister in alluminio, con sigillatura adatta per impedire o ridurre l'ingresso di umidità. Preferibilmente, il recipiente contenente la polvere (capsula o blister) è conservato all'interno di una pellicola di blister sigillata, come una pellicola di blister sigillata in alluminio, con sigillatura adatta per impedire o ridurre l'ingresso di umidità.

Dispositivi inalatori adatti per l'erogazione di formulazioni di glicopirrolato inalabili includono, per esempio, i dispositivi Breezhaler (Novartis), Turbuhaler (AstraZeneca), Gyrohaler® (Vectura), Diskus, Evohaler, Accuhaler o Ellipta (GSK), o Easi-Breathe®, Autohaler® o Genuair (Teva).

Pertanto, in un'ulteriore forma di realizzazione preferita della presente invenzione, la formulazione in polvere secca comprendente glicopirrolato co-macinato a getto e poi condizionato è conservato in confezione realizzata con un materiale che ha esso stesso un contenuto di umidità inferiore al 10%, preferibilmente inferiore al 5% e più preferibilmente inferiore al 3%.

In una forma di realizzazione alternativa, la formulazione in polvere secca è erogata da un dispositivo inalatore di polvere secca multidose, in cui la polvere è conservata in un serbatoio in opposizione



a dosi confezionate singolarmente. In una tale forma di realizzazione, il dispositivo dovrebbe offrire protezione dall'umidità superiore rispetto ai dispositivi serbatoio convenzionali. Per esempio, il dispositivo dovrebbe includere una o più delle seguenti caratteristiche: una camera di serbatoio sigillata (ad esempio includente una guarnizione di sigillatura per sigillare la camera di serbatoio), materiali plastici che presentano permeabilità all'umidità molto bassa (per formare le pareti della camera di serbatoio), e un essiccante.

Prestazione di aerosol di polvere

Preferibilmente, la FPF(MD) delle formulazioni in polvere secca preparate mediante il metodo definito dalle rivendicazioni della presente invenzione è almeno circa il 30%, almeno circa il 40%, almeno circa il 50%, almeno circa il 60%, almeno circa il 70% o almeno circa l'80%, appropriatamente come misurata usando un inalatore di polvere secca Monohaler usato a 60 L/min in un NGI (CopleyScientific).

La dose emessa (ED) del glicopirrolato nelle formulazioni in polvere secca preparate mediante il metodo definito dalle rivendicazioni della presente invenzione è costantemente tra 30 e 60 µg, tra 33 e 56 µg, tra 36 e 53 µg, tra 39 e 50 µg, tra 42 e 46 µg o preferibilmente tra 43 e 45 µg, come misurato usando un inalatore di polvere secca Monohaler usato a 60 L/min in un NGI (CopleyScientific).

La dose di particelle fini (FPD) del glicopirrolato nelle formulazioni in polvere secca preparate mediante il metodo come definito dalle rivendicazioni della presente invenzione è costantemente

almeno circa 9 µg almeno circa 10 µg, almeno circa 11 µg, almeno circa 12 µg, o preferibilmente almeno circa 13 µg come misurato usando un inalatore di polvere secca Monohaler usato a 60 L/min in un NGI (CopleyScientific).

I termini usati nella descrizione hanno i seguenti significati:

Glicopirrolato

Il glicopirrolato è usato nel presente documento per riferirsi a qualsiasi composizione comprendente, o in grado di creare nel corpo, il catione glicopirrolato. Questo termine include sali di glicopirronio, destinati a comprendere qualsiasi forma di sale o controione di glicopirronio, inclusi, ma non limitati a, glicopirronio bromuro, glicopirronio cloruro o glicopirronio ioduro, nonché qualsiasi e tutti gli stereoisomeri isolati e loro miscele o stereoisomeri. Anche derivati di sali di glicopirronio sono compresi. Controioni idonei sono controioni farmaceuticamente accettabili inclusi, per esempio, fluoruro, cloruro, bromuro, ioduro, nitrato, solfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirrato, lattato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-idrossi-benzoato, p-idrossibenzoato, 1-idrossinaftalen-2-carbossilato, 3-idrossinaftalen-2-carbossilato, metansolfonato e benzen-solfonato.

Il glicopirronio bromuro ha due centri stereogenici e quindi esiste in quattro forme isomeriche, vale a dire (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- e (3S,2'S)-3-(ciclopentil-idrossifenilacetil)ossi]-1,1-

dimetilpirrolidinio bromuro. La presente invenzione comprende una o più di queste forme isomeriche, in particolare l'isomero 3S,2'R, l'isomero 3R,2'R o l'isomero 2S,3'R, includendo quindi enantiomeri singoli, miscele di diastereomeri o racemati, in particolare (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-idrossi-fenilacetil) ossi]-1,1-dimetilpirrolidinio bromuro. In una forma di realizzazione, il glicopirrolato non è R,R-glicopirrolato.

Dose misurata

La "dose misurata" o "MD" di una formulazione in polvere secca come usata qui è la massa totale di agente attivo presente nella forma misurata presentata dal dispositivo inalatore in questione. Per esempio, l'MD può essere la massa di sale di glicopirronio presente in una capsula per un particolare inalatore di polvere secca, o in un blister di alluminio per l'uso in un particolare dispositivo inalatore di polvere secca. La dose misurata è indicata anche come dose nominale.

Dose emessa

"Dose emessa" o "ED", come usato nella presente, è la massa totale dell'agente attivo emesso dal dispositivo dopo l'azionamento. Essa non include il materiale rimasto all'interno o sulle superfici del dispositivo. L'ED viene misurata raccogliendo la massa totale emessa dal dispositivo in un apparecchiatura spesso denominata apparecchiatura di campionamento di uniformità della dose (DUSA), e recuperando questa mediante un saggio chimico quantitativo a umido convalidato.

Dose di particelle fini

La “dose di particelle fini” o “FPD”, come usato qui, è la massa totale di agente attivo che viene emessa dal dispositivo dopo l’azionamento, la quale è presente in una granulometria aerodinamica inferiore a un limite definito. Questo limite è generalmente considerato essere 5 µm, se è espressamente indicato che vi sia un limite alternativo, come 1 µm o 3 µm, ecc. La FPD viene misurata usando un impattatore o impinger, come un impinger a due stadi (TSI), un impinger liquido multistadio (MSLI), un impattatore a cascata Andersen (ACI) o un NGL. Ciascun impattatore o impinger ha un punto di cut-off di raccolta granulometrica aerodinamica predeterminato per ciascuno stadio. Il valore FPD viene ottenuto mediante l’interpretazione del recupero di agenti attivi stadio per stadio quantificato da un saggio chimico quantitativo a umido convalidato in cui viene usato un semplice taglio di stadio per determinare FPD oppure viene usata un’interpolazione matematica più complessa della deposizione stadio per stadio.

Frazione di particelle fini

“Frazione di particelle fini” o “FPF”, come usato nel presente documento, è normalmente definita come la FPD divisa per l’ED ed espressa come percentuale. Nella presente, la FPF di ED è denominata FPF(ED) ed è calcolata come $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$. La “frazione di particelle fini” può essere altresì definita come la FPD divisa per la MD ed espressa come percentuale. Nella presente la FPF di MD

è denominata FPF(MD) ed è calcolata come $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$. Valori di FPF specifici citati nella presente devono essere intesi come ottenuti testando 25 mg di polvere all'interno di una capsula di HPMC di dimensione 3 rilasciata da un dispositivo inalatore di polvere secca Monohaler, testato usando un NGI impostato a 90 L/minuto per 2,67 secondi, per ottenere una caduta di pressione di 4 kPa attraverso l'imboccatura.

Condizioni ambiente

Come usato nella presente, "condizioni ambiente" sono definite come $22\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ e 40-50% di RH. I termini "temperatura ambiente" e "umidità ambiente", come usati nel presente documento, sono definiti rispettivamente come $22\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ e 40-50% di RH.

Si comprenderà che particolari forme di realizzazione descritte nel presente documento sono mostrate a titolo illustrativo e non come limitazioni dell'invenzione. Le caratteristiche principali di questa invenzione possono essere impiegate in varie forme di realizzazione senza discostarsi dalla portata dell'invenzione. I tecnici del ramo riconosceranno o saranno in grado di determinare, utilizzando semplicemente uno studio di routine, numerosi equivalenti delle procedure specifiche descritte nel presente documento. Tali equivalenti sono considerati come rientranti nella portata di questa invenzione e sono coperti dalle rivendicazioni. Tutte le pubblicazioni e le domande di brevetto menzionate nella descrizione sono indicative del livello di competenza dei tecnici del ramo alla quale appartiene l'invenzione.



Tutte le pubblicazioni e le domande di brevetto sono incorporate nella presente per riferimento nella stessa misura, come se ciascuna singola pubblicazione o domanda di brevetto fosse indicata specificamente e singolarmente come incorporata per riferimento. L'uso delle parole "un/uno/una", quando usate unitamente al termine "comprendente" nelle rivendicazioni e/o nella descrizione, può significare "un/uno/una", ma è anche compatibile con il significato di "un/uno/una o più", "almeno un/uno/una" e "un/uno/una o più di un/uno/una". L'uso del termine "o" nelle rivendicazioni è usato per indicare "e/o", a meno che sia esplicitamente indicato che si riferisce solo ad alternative o che le alternative sono reciprocamente esclusive, sebbene la divulgazione supporti una definizione che si riferisce solo ad alternative e "e/o." In questa intera domanda, il termine "circa" viene usato per indicare che un valore include la variazione intrinseca di errore per la misurazione, il metodo essendo impiegato per determinare il valore o la variazione che esiste tra i soggetti dello studio.

Come usato in questa descrizione e nell'una o più rivendicazioni, le parole "comprendente" (e qualsiasi forma di "comprendere", come "comprende" e "comprendono"), "avente" (e qualsiasi forma di "avere", come "hanno" e "ha"), "includente" (e qualsiasi forma di "includere", come "include" e "includono") o "contenente" (e qualsiasi forma di "contenere", come "contiene" e "contengono") sono inclusivi o aperti e non escludono ulteriori elementi o fasi di metodo non citati.

L'espressione "o loro combinazioni", come usata nel presente documento, si riferisce a tutte le permutazioni e combinazioni degli elementi elencati che precedono il termine. Per esempio, "A, B, C, o loro combinazioni" intende includere almeno uno tra: A, B, C, AB, AC, BC, o ABC, e se l'ordine è importante in un particolare contesto, anche BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Proseguendo con questo esempio, espressamente incluse sono combinazioni che contengono ripetizioni di uno o più elementi o termini, come BB, AAA, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, e così via. Il tecnico del ramo esperto comprenderà che tipicamente non vi è alcun limite al numero di elementi o termini in qualsiasi combinazione, se non quando altrimenti evidente dal contesto.

Tutti metodi divulgati e rivendicati nel presente documento possono essere realizzati ed eseguiti senza sperimentazione superflua alla luce della presente divulgazione.

Esempi

Forme di realizzazione selezionate della presente invenzione saranno ora spiegate con riferimento agli esempi. Risulterà evidente ai tecnici del ramo da questa divulgazione che le seguenti descrizioni delle forme di realizzazione sono solo a scopo illustrativo e non allo scopo di limitare l'invenzione come definito dalle rivendicazioni allegate e dai loro equivalenti.

Gli esempi di seguito illustrano come possono essere condizionate particelle di farmaco micronizzate, al fine di ridurre il

materiale non cristallino di superficie presente.

Formulazione di controllo 0 (solo glicopirrolato)

La distribuzione granulometrica per il glicopirrolato non micronizzato è stata determinata mediante analisi con MalvernMastersizer (MalvernMastersizer 3000, usando il metodo di dispersione a secco Aero S a 4 Bar) e si è trovato che era $D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$ (si veda la Figura 1).

Un campione da 25 g dello stesso lotto di glicopirrolato non micronizzato è stato aggiunto all'ingresso di polvere di un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 Bar, Pressione di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di porto di $0,2 \mu\text{m}$. La distribuzione granulometrica per questo glicopirrolato appena micronizzato è stata determinata come sopra e si è trovato che era $D_{10} = 0,315 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,05 \mu\text{m}$, $D_{90} = 5,81 \mu\text{m}$ (si veda Figura 2) con una frazione cumulativa inferiore a $5 \mu\text{m}$ dell'85,75%.

Questo glicopirrolato appena micronizzato è stato versato come un cumulo compatto di polvere e il cumulo di polvere è stato esposto a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ al 75% di RH per 1 ora su un vassoio, impedendo così all'ambiente di condizionamento di raggiungere le particelle interne nel cumulo di polvere. La distribuzione granulometrica per il glicopirrolato appena micronizzato è stata determinata come sopra e si è trovato che era $D_{10} = 88,4 \mu\text{m}$, $D_{50} = 389 \mu\text{m}$, $D_{90} = 963 \mu\text{m}$ (si veda Figura 3) con

una frazione cumulativa inferiore a 5 μm dell'1,44%.

Formulazione 1 (solo glicopirrolato; 25 °C al 60% di RH) e
Formulazione 2 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p);
25 °C al 60% di RH)

Glicopirrolato non micronizzato 25 g ($D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) (vedere Figura 1) è stato aggiunto all'ingresso di polvere di un mulino a getto a spirale AS-50 (pressione di ingresso = 5 Bar, Velocità di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di poro di 0,2 μm . La Formulazione 2 è stata prodotta come sopra per la Formulazione 1 ma invece è stato usato glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) che è stato pre-miscelato in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della co-micronizzazione.

Le distribuzioni granulometriche per la Formulazione 1 ($D_{10} = 0,283 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,66 \mu\text{m}$, $D_{90} = 5,40 \mu\text{m}$) e la Formulazione 2 ($D_{10} = 0,270 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66 \mu\text{m}$) sono state determinate mediante analisi con MalvernMastersizer (MalvernMastersizer 3000, usando il metodo di dispersione a secco Aero S a 4 Bar). Queste sono riportate nelle Figure 4 e 8 rispettivamente e nella Tabella 1 di seguito.

La presenza di materiale amorfo per il glicopirrolato macinato o co-macinato a getto ($t = 0$) è stata determinata mediante DVS e sono riportate in Figura 27 (Formulazione 1) e Figura 29 (Formulazione 2).

Un armadio di stabilità (VindonScientific, 5600S, numero seriale 16743) è stato preparato ed equilibrato a 25 °C al 60% di RH. Una volta micronizzato, il glicopirrolato è stato immediatamente sottoposto a un trattamento di post-micronizzazione garantendo che le particelle fossero ugualmente esposte a queste condizioni. I livelli di umidità sono stati monitorati per la durata del processo di equilibratura e condizionamento usando un'etichetta elettronica sottile posizionata all'interno dell'armadio di stabilità.

Il glicopirrolato macinato (Formulazione 1) e il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto (Formulazione 2) sono stati condizionati mediante esposizione a 25 °C al 60% di RH per 71 ore, con campioni prelevati a intervalli indicati nella Tabella 2 e messi da parte in fiale sigillate per l'analisi a 72 ore dopo la macinazione. Durante il condizionamento il letto di polvere è stato regolarmente spostato raschiando con una spatola metallica.

Le distribuzioni granulometriche per i campioni condizionati sono state determinate mediante analisi con MalvernMastersizer (come sopra) e sono riportate nelle Figure 5, 6, 7, 9, 10 e 11, e nelle Tabelle 1 e 2 seguenti.

La presenza di materiale amorfo per il glicopirrolato condizionato o il glicopirrolato co-macinato a getto (t = 49 ore) è stata determinata mediante DVS, riportata nelle Figure 28 e 30.

Formulazione 3 (solo glicopirrolato; 50°C al 50% di RH) e Formulazione 4 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p):

50 °C al 50% di RH)

Glicopirrolato non micronizzato 15 g ($D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) è stato aggiunto all'ingresso di polvere di un mulino a getto a spirale AS-50 (pressione di ingresso = 5 Bar, Velocità di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di poro di $0,2 \mu\text{m}$. La Formulazione 4 è stata prodotta come sopra per la Formulazione 3 ma invece è stato usato glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) che è stato pre-miscelato in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della co-micronizzazione.

Le distribuzioni granulometriche per la Formulazione 3 ($D_{10} = 0,283 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,75 \mu\text{m}$, $D_{90} = 7,41 \mu\text{m}$) Formulazione 4 ($D_{10} = 0,266 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,22 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,07 \mu\text{m}$) sono state determinate mediante analisi con MalvernMastersizer (come sopra) e sono riportate nelle Figure 17 e 19, e nella Tabella 1 di seguito.

L'armadio di stabilità è stato preparato ed equilibrato a 50 °C al 50% di RH. Una volta micronizzato, il glicopirrolato o il glicopirrolato co-macinato a getto è stato immediatamente (< 5 minuti) sottoposto a un trattamento di post-micronizzazione garantendo che le particelle fossero ugualmente esposte a queste condizioni. I livelli di umidità sono stati monitorati per la durata del processo di equilibratura e condizionamento come sopra.

Il glicopirrolato macinato (Formulazione 3) e il glicopirrolato co-macinato a getto (Formulazione 4) sono stati ciascuno condizionati mediante esposizione a 50 °C al 50% di RH per almeno 49 ore. Il letto di polvere è stato regolarmente spostato raschiando con una spatola metallica. Dopo 49 ore, i campioni del glicopirrolato condizionato e del glicopirrolato co-macinato a getto sono stati recuperati per l'analisi.

Le distribuzioni granulometriche ($t = 49$ ore) sono state determinate mediante analisi con Malvern Mastersizer come sopra ($D_{10} = 1,94 \mu\text{m}$, $D_{50} = 16,5 \mu\text{m}$, $D_{90} = 327 \mu\text{m}$ per la Formulazione 3 e $D_{10} = 0,437 \mu\text{m}$, $D_{50} = 3,74 \mu\text{m}$, $D_{90} = 269 \mu\text{m}$ per la Formulazione 4) e sono riportate nelle Figure 18 e 20, e nella Tabella 1 sotto.

La presenza di materiale amorfo per il glicopirrolato co-macinato a getto condizionato ($t = 49$ ore) è stata determinata mediante DVS, riportata in Figura 31.

Formulazione 5 (solo glicopirrolato; 6°C al 86% di RH) e Formulazione 6 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p); 6°C al 86% di RH)

Glicopirrolato non micronizzato 15 g ($D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) è stato aggiunto all'ingresso di polvere di un mulino a getto a spirale AS-50 (pressione di ingresso = 5 Bar, Velocità di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di poro di $0,2 \mu\text{m}$. La Formulazione 6 è stata prodotta come sopra per la

Formulazione 5 ma invece è stato usato glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) che è stato pre-miscelato in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della co-micronizzazione.

La distribuzione granulometrica per la Formulazione 5 (riportata come $D_{10} = 96,7 \mu\text{m}$, $D_{50} = 569 \mu\text{m}$, $D_{90} = 1580 \mu\text{m}$) e la Formulazione 6 ($D_{10} = 0,276 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,52 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,97 \mu\text{m}$) per il glicopirrolato macinato ($t = 0$) è stata determinata mediante analisi con Malvern Mastersizer come sopra, e sono riportate nelle Figure 21 e 23, e nella Tabella 1 di seguito.

Un frigorifero è stato preparato ed equilibrato a 6°C all'86% di RH. Una volta micronizzato, il glicopirrolato o il glicopirrolato co-macinato a getto è stato immediatamente (< 5 minuti) sottoposto a un trattamento di post-micronizzazione garantendo che le particelle fossero ugualmente esposte a queste condizioni. I livelli di umidità sono stati monitorati per la durata del processo di equilibratura e condizionamento come sopra.

Il glicopirrolato co-macinato a getto è stato condizionato mediante esposizione a 6°C al 86% di RH per 49 ore. Il letto di polvere è stato regolarmente spostato raschiando con una spatola metallica. Dopo 49 ore, i campioni del glicopirrolato condizionato sono stati recuperati per l'analisi.

La distribuzione granulometrica per la Formulazione 5 (riportata come $D_{10} = 0,410 \mu\text{m}$, $D_{50} = 3,03 \mu\text{m}$, $D_{90} = 253 \mu\text{m}$) e la Formulazione

6 (riportata come $D_{10} = 0,314 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,01 \mu\text{m}$, $D_{90} = 70,8 \mu\text{m}$) per il glicopirrolato condizionato ($t = 49$) è stata determinata mediante analisi con MalvernMastersizer come sopra, e riportata nelle Figure 22 (Formulazione 5), Figura 24 (Formulazione 6) e nella Tabella 1 di seguito.

La presenza di materiale amorfo per il glicopirrolato condizionato ($t = 49$ ore) è stata determinata mediante DVS e riportata nelle Figure 32 e 33 rispettivamente per le Formulazioni 5 e 6.

Formulazione 7 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p); 24 °C al 45% di RH)

15 g di glicopirrolato non micronizzato ($D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) sono stati pre-miscelati con stearato di magnesio in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato co-macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di poro di $0,2 \mu\text{m}$.

Il glicopirrolato co-macinato a getto è stato condizionato mediante esposizione a condizioni di laboratorio ambiente ($24 \text{ °C} \pm 3 \text{ °C}$ al $45\% \text{ di RH} \pm 5\% \text{ di RH}$ per 72 ore mediante svuotamento dal mulino a getto della polvere micronizzata su un vassoio di acciaio inossidabile. Il letto di polvere non è stato agitato per tutto questo tempo. Dopo 72

ore, è stato recuperato un campione del glicopirrolato.


La distribuzione granulometrica (riportata come $D_{10} = 0,272 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,53 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,96 \mu\text{m}$) per il glicopirrolato condizionato è stata determinata mediante analisi con MalvernMastersizer come sopra e riportata nella Figura 25 e nella Tabella 1 di seguito.

La presenza di materiale amorfo per il glicopirrolato co-macinato a getto condizionato è stata determinata mediante DVS e riportata nella Figura 34 di seguito.

Formulazione 8 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p); 24 °C al 45% di RH; fiala di vetro aperta)

25 g di glicopirrolato non micronizzato ($D_{10} = 11,3 \mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0 \mu\text{m}$, $D_{90} = 281 \mu\text{m}$) sono stati pre-miscelati con stearato di magnesio in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato co-macinato a getto è stato recuperato da un filtro a manica con una dimensione di poro di 0,2 μm .

Le distribuzioni granulometriche (riportate come $D_{10} = 0,270 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41 \mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66 \mu\text{m}$) per il glicopirrolato co-macinato a getto ($t = 0$) sono state determinate mediante analisi con MalvernMastersizer come sopra e riportate nella Figura 8 e nella Tabella 1 di seguito.



Un campione del glicopirrolato co-macinato a getto (circa 5 g) è stato condizionato mediante esposizione a condizioni di laboratorio ambiente ($24\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ al $45\% \text{ di RH} \pm 5\% \text{ di RH}$) per 144 ore in una fiala di vetro non sigillata. Il letto di polvere non è stato agitato per tutto questo tempo. Dopo 144 ore, è stato recuperato un campione del glicopirrolato co-macinato a getto condizionato.

La distribuzione granulometrica (riportata come $D_{10} = 0,289\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,70\text{ }\mu\text{m}$, $D_{90} = 8,73\text{ }\mu\text{m}$) per il glicopirrolato co-macinato a getto condizionato è stata determinata mediante analisi con MalvernMastersizer come sopra e riportata nella Figura 26 e nella Tabella 1 di seguito.

La presenza di materiale amorfo per il $t = 0$ e i campioni di glicopirrolato co-macinato condizionato è stata determinata mediante DVS e riportata rispettivamente nelle Figure 35 e 36.

Formulazione 9 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) co-micronizzati poi immediatamente miscelati con lattosio, quindi prestazione FPF)

Per illustrare il miglioramento dell'invenzione divulgata mediante la Formulazione 10, la seguente formulazione di controllo può essere realizzata come segue:

25 g di glicopirrolato non micronizzato sono premiscelati con stearato di magnesio (95:5) in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di

triturazione = 3 bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato co-macinato a getto è recuperato mediante un filtro a manica con una dimensione di poro di 0,2 μm .

Particelle trasportatrici di lattosio Lactohale® 100 (49,85 g) vengono immediatamente miscelate con il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto (0,15 g) usando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm per 10 minuti a dare una polvere secca inalabile.

La polvere secca inalabile risultante è inserita in una capsula di HPMC di dimensione 3 in aliquote di 25 mg.

Formulazione 10 (glicopirrolato e stearato di magnesio co-micronizzati (95:5 p/p), poi immediatamente condizionati, quindi miscelati con lattosio e poi valutati per la prestazione FPF)

Un campione (20 g) della formulazione di glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto ($t = 0$) prodotta nell'Esempio 9 (ossia la formulazione prima di aggiungere particelle trasportatrici di lattosio Lactohale® 100) è sottoposto a un processo di condizionamento.

Un armadio di stabilità (VindonScientific, 5600S, numero seriale 16743) è preparato ed equilibrato a 25 °C al 60% di RH. Una volta micronizzato, il campione di glicopirrolato co-macinato a getto e magnesio stearato viene immediatamente sottoposto a un trattamento post-micronizzazione garantendo che le particelle siano ugualmente esposte a queste condizioni. I livelli di umidità sono monitorati per la

durata del processo di equilibratura e condizionamento usando un'etichetta elettronica sottile posizionata all'interno dell'armadio di stabilità.

Il glicopirrolato co-macinato a getto è condizionato mediante esposizione a 25 °C al 60% di RH. Campioni (0,15 g) di questo glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto sottoposti a condizionamento sono rimossi dopo 30 minuti, 1 ora, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 5 ore, 24 ore e 48 ore e miscelati con particelle trasportatrici di lattosio Lactohale® 100 (49,85 g) usando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm per 10 minuti a dare una polvere secca inalabile.

Le polveri secche inalabili risultanti sono inserite in una capsula di HPMC di dimensione 3 in aliquote di 25 mg.

Formulazione 11 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) co-macinati poi condizionati a 25 °C al 60% di RH su un vassoio di acciaio (nessuna agitazione) per 1 ora e poi miscelati con lattosio)

Per illustrare il miglioramento dell'invenzione, la seguente formulazione di controllo può essere realizzata usando una tecnica di macinazione alternata come segue:

25 g di glicopirrolato non micronizzato sono premiscelati con stearato di magnesio (95:5) in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della co-macinazione con un mulino a coltelli (velocità di rotore = 1500 rpm, durata = 10 minuti) e il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati sono recuperati dalla camera di co-macinazione.



Un armadio di stabilità (VindonScientific, 5600S, numero seriale 16743) è preparato ed equilibrato a 25 °C al 60% di RH. Il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati sono immediatamente sottoposti a un trattamento di post-macinazione garantendo che le particelle siano ugualmente esposte a queste condizioni. I livelli di umidità sono monitorati per la durata del processo di equilibratura e condizionamento usando un'etichetta elettronica sottile posizionata all'interno dell'armadio di stabilità.

Il letto di polvere non è agitato.

Il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati sono condizionati mediante esposizione a 25 °C al 60% di RH per 5 minuti fino ad almeno 49 ore, e messi da parte in fiale sigillate per l'analisi a 72 ore dopo la macinazione.

Formulazione 12 (glicopirrolato e stearato di magnesio (95:5 p/p) co-micronizzati e poi conservati in ambiente asciutto a 25 °C allo 0% di RH (nessuna agitazione) e poi miscelati con lattosio)

25 g di glicopirrolato non micronizzato sono premiscelati con stearato di magnesio in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di triturazione = 3 bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando aria avente un'umidità inferiore al 20% di RH e il glicopirrolato co-macinato a getto è recuperato mediante un filtro a manica con una dimensione di poro di 0,2 µm.

Una volta micronizzato, il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto sono immediatamente sottoposti a un trattamento di post-micronizzazione che comporta posizionare la polvere su un vassoio in una camera sigillata contenente pentossido fosforoso essiccante in eccesso. Il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto e il pentossido fosforoso non sono combinati.

La camera sigillata è a 25 °C con lo 0-5% di RH assicurando al contempo che le particelle siano ugualmente esposte a queste condizioni per la durata di questo trattamento. I livelli di umidità sono monitorati per la durata dell'equilibratura in camera e del processo di trattamento usando un'etichetta elettronica sottile posizionata all'interno dell'armadio di stabilità.

Il letto di polvere non è agitato.

Esperimento di controllo: Formulazione 12a

Particelle trasportatrici di lattosio Lactohale® 100 (49,85 g) vengono immediatamente miscelate con un campione del glicopirrolato e stearato di magnesio (0,15 g) co-macinati a getto trattati usando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm per 10 minuti a dare una polvere secca inalabile.

La polvere secca inalabile risultante è inserita in una capsula di HPMC di dimensione 3 in aliquote di 25 mg.

Formulazione 12b

Una volta che il campione del glicopirrolato e stearato di

magnesio co-macinati a getto (essiccati) viene prelevato per la Formulazione 12a, il glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto trattati rimanenti (Formulazione 12b) sono sottoposti a condizionamento.

Un armadio di stabilità (VindonScientific, 5600S, numero seriale 16743) è preparato ed equilibrato a 25 °C al 60% di RH. I livelli di umidità sono monitorati per la durata del processo di equilibratura e condizionamento usando un'etichetta elettronica sottile posizionata all'interno dell'armadio di stabilità.

Il glicopirrolato e lo stearato di magnesio co-macinati a getto trattati (essiccati) (Formulazione 12b) sono condizionati mediante esposizione a 25 °C al 60% di RH per 71 ore, con campioni che vengono prelevati a intervalli regolari e questi campioni sono messi da parte in fiale sigillate per l'analisi a 72 ore dall'inizio del processo di condizionamento. Durante il condizionamento il letto di polvere viene regolarmente spostato raschiando il letto di polvere con una spatola metallica.

Particelle trasportatrici di lattosio Lactohale® 100 (49,85 g) vengono immediatamente miscelate con campioni del glicopirrolato e stearato di magnesio (0,15 g) co-macinati a getto ora condizionati usando un Diosna (250 mL) a 1000 rpm per 10 minuti a dare una polvere secca inalabile.

La polvere secca inalabile risultante è inserita in una capsula di HPMC di dimensione 3 in aliquote di 25 mg.

Dati riassuntivi (PSD di partenza)

Tabella 1: Distribuzioni granulometriche (μm)

	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	Volume < 5 μm (%)
Formulazione 1 (t= 0 ore)	0.283	1.66	5.40	88.56
Formulazione 1 (t= 49 ore)*	0.410	3.10	475	64.33
Formulazione 2 (t= 0 ore)	0.270	1.41	3.66	95.63
Formulazione 2 (t= 49 ore)*	0.308	1.87	69.6	82.35
Formulazione 3 (t= 0 ore)	0.283	1.75	7.41	84.53
Formulazione 3 (t= 49 ore)	1.940	16.5	327	32.77
Formulazione 4 (t= 0 ore)	0.266	1.22	3.07	98.45
Formulazione 4 (t= 49 ore)	0.437	3.74	269	54.44
Formulazione 5 (t= 0 ore)	96.7	569	1580	5.26
Formulazione 5 (t= 49 ore)	0.410	3.03	253	64.27
Formulazione 6 (t= 0 ore)	0.276	1.52	3.97	94.88
Formulazione 6 (t= 49 ore)	0.314	2.01	70.8	81.08
Formulazione 7 (t= 0 ore)	Non effettuato	Non effettuato	Non effettuato	Non effettuato
Formulazione 7 (t= 72 ore)*	0.272	1.53	3.96	94.81
Formulazione 8 (t= 0 ore)	0.270	1.41	3.66	95.63
Formulazione 8 (t= 144 ore)	0.289	1.70	8.73	86.94

*Analisi a 72 ore dalla macinazione a getto/co-macinazione a getto.

Tabella 2: Distribuzioni granulometriche (μm) per la Formulazione 1 e la Formulazione 2 per il periodo da 5 minuti a 4260 minuti (71 ore) di condizionamento

Tempo (Minuti/ore)	Formulazione 1				Formulazione 2			
	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	Ampiezza	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	Ampiezza
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

Discussione: Formulazioni 0-8

Glicopirrolato appena micronizzato è inalabile (si veda Figura 2 e Figura 4) ma possiede quantità significative di materiale amorfo (si veda la Figura 27) il che determina glicopirrolato non inalabile agglomerato se non condizionato (si veda la Figura 3). Per dimostrare questo fenomeno, le Formulazioni 0 sono state macinate a getto e poi

versate come un cumulo compatto di polvere. Il cumulo di glicopirrolato micronizzato non è stato condizionato, ma, invece, il cumulo compatto è stato esposto a 40 °C al 75% di RH per 1 ora su un vassoio. La disposizione fisica della polvere come cumulo ha impedito il condizionamento delle particelle micronizzate interne lasciando umidità intrinseca all'interno del cumulo di glicopirrolato micronizzato per causare una rapida ricristallizzazione e agglomerazione, come mostrato da una PSD di $D_{10} = 88,4 \mu\text{m}$, $D_{50} = 389 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 963 \mu\text{m}$. Le distribuzioni granulometriche iniziali ($t = 0$) di glicopirrolato appena micronizzato hanno un volume significativo delle particelle inferiore a 5 μm (si vedano le Formulazioni 1, 3 e 5). Al contrario, le formulazioni co-macinate a getto secondo l'invenzione hanno distribuzioni granulometriche iniziali anche migliori ($t = 0$) (si vedano le Formulazioni 2, 4, 6 e 8). Queste distribuzioni granulometriche superiori per le Formulazioni 2, 4, 6, 7 e 8 sono mantenute dopo condizionamento, il che include l'esposizione del glicopirrolato e dello stearato di magnesio co-macinati a getto a umidità a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 60 minuti.

Le formulazioni 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 sono state preparate usando vari parametri di condizionamento e tutte hanno quantità significative di glicopirrolato inalabile (> 30% in volume della formulazione è inferiore a 5 μm). I parametri di condizionamento comprendevano intervalli di temperatura tra 6 °C e 50 °C e intervalli di umidità tra il 50% e l'86% di RH. Le formulazioni 2, 4, 6, 7 e 8 secondo

l'invenzione hanno risultati migliori delle Formulazioni 1, 3 e 5.

Le tracce D_{90} , D_{50} e D_{10} per le Formulazioni 1 e 2 forniscono maggiori dettagli del prodotto superiore ottenuto quando il glicopirrolato-co-macinato a getto è condizionato esponendo il glicopirrolato co-macinato a getto e l'agente anti-aderente a umidità a una temperatura di 25 °C e umidità relativa del 60% di RH per almeno 60 minuti. La Figura 12 mostra che la Formulazione 1 (solo glicopirrolato) ha iniziato con una D_{90} elevato, di 791 μm , ma questo si riduce rapidamente a 394 μm dopo 20 minuti di condizionamento e la D_{90} rimane all'interno di questo intervallo per il restante periodo di condizionamento. Di contro, la Formulazione 2 (glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinati a getto) ha iniziato con una D_{90} più elevata, di 1230 μm , che si era ridotta solo a 859 μm dopo 20 minuti, e rimane sopra la Formulazione 1 fino a 60 minuti di condizionamento. Da ciò possiamo concludere che la Formulazione 1 ha raggiunto una D_{90} stabile molto più velocemente della Formulazione 2. Senza voler essere vincolati dalla teoria, si pensa che lo stearato di magnesio ritardi il processo di condizionamento come dimostrato dalla Figura 12. Sorprendentemente, tuttavia, la D_{90} per la Formulazione 2 continua a diminuire ben al di sotto di quella della Formulazione 1 raggiungendo una D_{90} che è solo il 4% della D_{90} della Formulazione 1 dopo 90 minuti. La D_{90} per la Formulazione 2 continua a rimanere significativamente inferiore a quella della Formulazione 1 per il restante processo di condizionamento. Le particelle condizionate sono cristalline e

fisicamente stabili; di conseguenza la D_{90} per le Formulazioni 1 e 2 post-condizionate continuerà a rimanere distinguibile.

Analogamente, i valori D_{90} e D_{10} per la Formulazione 2 sono anche superiori a quelli della Formulazione 1 dopo 60 minuti di condizionamento; le tracce non si sovrappongono mai più, il che indica che è possibile distinguere tra un "prodotto macinato e condizionato" e un "prodotto co-macinato a getto e condizionato" in base alle distribuzioni granulometriche (si vedano le Figure 13, 14, 15 e 16).

Il campione $t=0$ che è stato prelevato dalla Formulazione 5 per l'analisi aveva una frazione cumulativa iniziale inferiore a $5\ \mu\text{m}$ che era solo del 5,26% e molto inferiore alle altre formulazioni di controllo, Formulazione 1 e 3. Vi è stato un ritardo prima che questo campione fosse analizzato consentendo il completamento dell'agglomerazione, che illustra quindi la sfida tecnica che si ha nella gestione del glicopirrolato (vedere Figura 21).

Le metodologie usate per creare le Formulazioni 7 e 8 dimostrano che la co-macinazione a getto con magnesio conferisce maggiore flessibilità al processo di condizionamento evitando la necessità di agitazione o rotazione della formulazione durante il processo di condizionamento (vedere Figura 25 e Figura 26).

Lo span per la Formulazione 2 è generalmente superiore alla Formulazione 1 ma il calcolo di span è influenzato da valori di D_{90} sproporzionatamente elevati. La Tabella 2 dimostra chiaramente che un prodotto co-macinato a getto e condizionato è in grado di mantenere un

valore di distribuzione inferiore a 50 prima della miscelazione con particelle trasportatrici.

Oltre ai dati sulla granulometria, l'analisi DVS è stata eseguita su molti dei campioni di glicopirrolato, entrambi direttamente dopo la macinazione e dopo il condizionamento. Queste tracce di DVS dimostrano che immediatamente dopo la macinazione il glicopirrolato micronizzato è fisicamente instabile, adsorbendo e assorbendo l'umidità, nonostante inizialmente possieda una distribuzione granulometrica accettabile (vedere Figure 4 e 27). Di contro, il glicopirrolato micronizzato condizionato adsorbe l'umidità sulla sua superficie in modo ordinato e prevedibile (raffigurato dalla traccia piena e curva) in risposta alle variazioni di vapore presente nella camera DVS (illustrate dalla traccia tratteggiata angolare) e rilascia analogamente questa umidità superficiale quando le condizioni sono moderate (si vedano le Figure 28, 30 e 32). L'analisi DVS mostra anche che un "prodotto co-macinato a getto e condizionato", pur possedendo inizialmente quantità significative di materiale amorfo (vedere Figure 29 e 35) raggiunge anche uno stato fisicamente stabile (si vedano le Figure 30, 31, 33, 34 e 36). In alcuni casi, i picchi possono essere ancora presenti sulla traccia di DVS (linea piena) per il materiale condizionato, ma questi sono meno in numero inferiore rispetto al materiale di partenza, indicando una riduzione di materiale amorfo come risultato del processo di condizionamento. Un ulteriore indicatore che il materiale amorfo è stato ridotto è l'altezza di questi picchi.

L'altezza di picco ridotta corrisponde a una variazione ridotta di massa per la durata della procedura di analisi DVS il che significa che meno umidità è stata assorbita dal campione (vedere Figura 29 o Figura 35). Questo confronto è possibile poiché le formulazioni hanno aree superficiali simili.

Formulazioni 13a-d

Quattro formulazioni di glicopirrolato separate sono state realizzate e analizzate come segue:

Analisi granulometrica (analisi a secco)

La distribuzione granulometrica per le formulazioni di glicopirrolato micronizzato è stata determinata mediante analisi con MalvernMastersizer (MalvernMastersizer 3000, usando il metodo di dispersione a secco Aero S a 4 Bar e una portata di alimentazione del 30-40%). Le proprietà ottiche usate includevano un indice di rifrazione di 1,52 e un valore di assorbimento di 1,0.

Analisi granulometrica (analisi a umido)

La distribuzione granulometrica per le formulazioni di glicopirrolato micronizzato è stata determinata mediante MalvernMastersizer 3000 usando l'unità di dispersione a umido Hydro MV come segue: l'unità di dispersione è stata riempita con iso-ottano (2,2,4-trimetilpentano). La velocità della pompa è stata impostata a 3000 rpm. Dieci millilitri di lecitina allo 0,1% in iso-ottano sono stati aggiunti ad approssimativamente 10 mg della formulazione di glicopirrolato micronizzato, questa pre-dispersione è stata poi sonicata

per 3 minuti usando una sonda sonica Sonopuls a un'intensità del 50%. Le particelle disperse sono state aggiunte all'unità di dispersione per raggiungere un'oscurazione del 5-15%. Le proprietà ottiche usate includevano un indice di rifrazione di 1,52 e un valore di assorbimento di 1,0 per il glicopirrolato, e un indice di rifrazione di 1,45 e un valore di assorbimento di 1,0 per lo stearato di magnesio e un indice di rifrazione di 1,391 per l'iso-ottano. Sei replicati sono stati eseguiti per misurazione.

Assorbimento dinamico di vapore

Il contenuto amorfo per glicopirrolato micronizzato è stato valutato mediante DVS usando uno strumento SMS DVS Advantage che è stato impostato a una temperatura di 25 °C. L'umidità è stata aumentata dallo 0-90% RH, poi riportata allo 0% RH in fasi del 10% RH, cambiamenti tra le fasi che sono state innescate da un cambiamento di massa di 0,0001 (% dm/dt).

Formulazioni 13a (gas di macinazione a secco) e 13b (gas di macinazione umido)

Glicopirrolato non micronizzato (15 g, $D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$ determinate mediante il metodo di analisi a umido Malvern Mastersizer 3000) è stato pre-agitato in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di triturazione = 3 bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min). La formulazione 13a è stata prodotta

usando un gas di macinazione secco avente un'umidità del $< 20\%$ RH (2,8-3,5% RH). La formulazione 13b è stata prodotta usando un gas di macinazione a umidità elevata (31,6-36,2% di RH). Le umidità sono state misurate mediante un igrometro portatile con la sonda posta nella corrente di gas uscente all'uscita del recipiente di raccolta. Campioni del glicopirrolato appena micronizzato sono stati analizzati immediatamente usando DVS, analisi granulometrica a umido e a secco. Le formulazioni micronizzate sono state poi immediatamente condizionate in un barattolo aperto in cui ciascuna formulazione di glicopirrolato micronizzato è stata sottoposta ai seguenti parametri di condizionamento: $21,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, con aria di ventilazione al $43,2\%$ di RH che passa sopra e attraverso il letto di polvere a una velocità inferiore a $0,1\text{ cm}^3/\text{s}$ con il rapporto volumetrico tra atmosfera di ventilazione e polvere sfusa versata che è superiore a 1:1. Sottoposti a questi parametri di condizionamento, i campioni della formulazione micronizzata sono stati poi analizzati usando analisi granulometrica a umido e secco a 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti dopo la macinazione.

Formulazioni 13c (gas di macinazione umido e stearato di magnesio) e 13d (gas di macinazione a secco e stearato di magnesio)

Glicopirrolato non micronizzato (14,25 g, $D_{10} = 20,6\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7\text{ }\mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7\text{ }\mu\text{m}$ determinate mediante il metodo di analisi a umido MalvernMastersizer 3000) è stato pre-agitato con stearato di magnesio (0,75 g, $D_{10} = 2,8\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} = 8,8\text{ }\mu\text{m}$, $D_{90} = 27,4\text{ }\mu\text{m}$



determinate mediante il metodo di analisi a umido Malvern Mastersizer 3000) in un becher di vetro usando una spatola metallica per 30 secondi prima della micronizzazione in un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 bar, Pressione di triturazione = 3 bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min). La formulazione 13c è stata prodotta usando un gas di macinazione a umidità elevata (32,4-37,1% di RH). La formulazione 13d è stata prodotta usando un gas di macinazione secco avente un'umidità < 20% di RH (3,4-3,9% di RH). Le umidità sono state misurate mediante un igrometro portatile con la sonda posta nella corrente di gas uscente all'uscita del recipiente di raccolta. Campioni del glicopirrolato appena co-micronizzato sono stati analizzati immediatamente usando DVS, analisi granulometrica a umido e a secco. Le formulazioni co-micronizzate sono state poi immediatamente condizionate in un barattolo aperto in cui ciascuna formulazione di glicopirrolato co-micronizzato è stata sottoposta ai seguenti parametri di condizionamento: 21,8 °C, con aria di ventilazione al 43,2% di RH che passa sopra e attraverso il letto di polvere a una velocità inferiore a 0,1 cm³/s con il rapporto volumetrico tra atmosfera di ventilazione e polvere sfusa versata che è superiore a 1:1. Sottoposti a questi parametri di condizionamento, i campioni della formulazione micronizzata sono stati poi analizzati usando analisi granulometrica a umido e secco a 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minuti dopo la co-micronizzazione.

Risultati: Formulazione 13a-d

Tabella 3: Distribuzioni granulometriche (μm) per la Formulazione 13a dopo l'analisi a umido (colonna sinistra) o analisi a secco (colonna destra) usando il MalvernMastersizer.

Tempo (minuti)	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

Tabella 4: Distribuzioni granulometriche (μm) per la Formulazione 13b dopo l'analisi a umido (colonna sinistra) o analisi a secco (colonna destra) usando il MalvernMastersizer.

Tempo (minuti)	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

Tabella 5: Distribuzioni granulometriche (μm) per la

Formulazione 13c dopo l'analisi a umido (colonna sinistra) o analisi a secco (colonna destra) usando il MalvernMastersizer.

Tempo (minuti)	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

Tabella 6: Distribuzioni granulometriche (μm) per la Formulazione 13d dopo l'analisi a umido (colonna sinistra) o analisi a secco (colonna destra) usando il MalvernMastersizer.

Tempo (minuti)	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

Discussione: Formulazioni 13a-d

Quando macinato in condizioni secche, glicopirrolato appena

macinato a getto contiene quantità sostanziali di materiale amorfo come confermato dai dati DVS per la formulazione 13a (Figura 37). È la presenza di questo materiale amorfo insieme all'umidità che, se non controllata correttamente, porta alla formazione di agglomerati grandi in modo imprevedibile (Figura 41, si veda la Formulazione 13a). Nel caso della Formulazione 13a, tre campioni separati sono stati prelevati da polvere macinata a getto e trasportati brevemente in fiale per scintillazione sigillate per l'analisi DVS, PSD a umido e PSD a secco. In primo luogo, è stata avviata l'analisi DVS, seguita dall'analisi PSD a umido e a secco. La formulazione 13a ha sviluppato una quantità significativa di grandi agglomerati nelle fiale per scintillazione sigillate prima dell'analisi PSD a secco, come mostrato dai valori D_{90} e D_{50} (Figure 41 e 44 rispettivamente). L'analisi PSD a secco dimostra anche che la Formulazione 13a aveva valori D_{10} equivalenti alle altre formulazioni 13b-d, il che dimostra che la Formulazione 13a aveva ancora un componente micronizzato (Tabella 47). L'analisi PSD a umido mostra che la Formulazione 13a aveva valori di PSD ridotti prima e durante il processo di condizionamento, indicando che questi agglomerati erano deboli nella struttura (Figure 50, 53 e 55). Gli agglomerati deboli grandi sono rimasti durante tutto il processo di condizionamento con una D_{90} che non è scesa mai al di sotto di 1070 μm (Figura 41) come misurato mediante analisi granulometrica a secco (Tabella 3).

Quando macinate in condizioni umide, le formulazioni di

glicopirrolato appena macinato a getto non contengono materiale amorfo; pertanto, in accordo con l'insegnamento di WO1999054048, WO2000032165 e WO2000032313, le condizioni di macinazione a umido riducono la formazione di materiale amorfo sulla superficie di glicopirrolato micronizzato. La traccia DVS dimostra che nessun materiale amorfo era presente in questo glicopirrolato appena micronizzato ($t = 0$) (vedere Figura 38). Senza questo materiale amorfo sulla superficie di glicopirrolato micronizzato, le particelle non formano agglomerati grandi e rimangono respirabili (ossia D_{50} inferiore a $5 \mu\text{m}$, si veda la Tabella 4, Figura 42, Figura 45 e Figura 48). L'analisi granulometrica a umido e a secco ha mostrato che questa formulazione di glicopirrolato appena micronizzato rimaneva stabile durante il processo di condizionamento con una D_{90} non superiore a $11,1 \mu\text{m}$ (Tabella 4).

Analogamente, formulazioni di glicopirrolato e stearato di magnesio appena co-macinati a getto contengono materiale amorfo minimo quando co-macinate a getto in condizioni umide (formulazione 13c), come evidente dal tracciato DVS (Figura 39). Senza questo materiale amorfo sulla superficie del glicopirrolato micronizzato, le particelle co-micronizzate non formano grandi agglomerati ($D_{90} > 1000 \mu\text{m}$) a differenza della formulazione 13a. La combinazione dell'umidità e dello stearato di magnesio, tuttavia, riduce l'efficienza di macinazione determinando una D_{50} iniziale di $12,8 \mu\text{m}$ per la Formulazione 13c (si veda la Tabella 5, analisi a umido) rispetto a $2,05 \mu\text{m}$ e $4,06 \mu\text{m}$ e $1,52$

μm (analisi a umido per le Formulazioni 13a, b e d, rispettivamente).

Come previsto, le formulazioni di glicopirrolato e stearato di magnesio appena co-macinate a getto contengono materiale amorfo quando co-macinate a getto in condizioni secche, come risulta evidente dalla traccia DVS per la Formulazione 13d (Figura 40). Sorprendentemente, tuttavia, l'analisi granulometrica a umido e a secco ha mostrato che la Formulazione 13d aveva costantemente la migliore distribuzione granulometrica come mostrato da D_{10} , D_{50} o D_{90} in tutti i punti temporali rispetto alle Formulazioni di controllo 13a-c ed è rimaneva stabile e non agglomerata durante tutto il processo di condizionamento con una D_{90} mai superiore a $6,2 \mu\text{m}$ (si veda la Tabella 6).

Pertanto, sorprendentemente, la Formulazione 13d in cui era presente materiale amorfo dopo la macinazione, produceva una distribuzione granulometrica migliore della Formulazione 13c in cui era presente poco materiale amorfo dopo la macinazione.

Formulazioni 14a-b

Glicopirrolato non micronizzato, 50 g, ($D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$ determinate mediante il metodo di analisi a umido con MalvernMastersizer 3000) è stato miscelato con stearato di magnesio, 1,85 g, ($D_{10} = 2,8 \mu\text{m}$, $D_{50} = 8,8 \mu\text{m}$, $D_{90} = 27,4 \mu\text{m}$ determinate mediante il metodo di analisi a umido con MalvernMastersizer 3000) in un miscelatore Turbula® per 5 ore.

Un campione del glicopirrolato e stearato di magnesio miscelati

con miscelatore a corpo rotante è stato co-micronizzato usando un mulino a getto a spirale AS-50 (Pressione di ingresso = 5 Bar, Pressione di triturazione = 3 Bar, Portata di alimentazione media = 2 g/min) usando un gas di macinazione secco (3,5-3,8% di RH) come misurato mediante un igrometro portatile con la sonda posta nella corrente di gas in uscita all'uscita del recipiente di raccolta. Campioni di questo glicopirrolato appena co-micronizzato sono stati analizzati immediatamente usando DVS e analisi granulometrica a umido ($D_{10} = 0,601 \mu\text{m}$, $D_{50} = 1,42 \mu\text{m}$, $D_{90} = 2,80 \mu\text{m}$). La traccia DVS (Figura 57) dimostra che quantità significative di materiale amorfo erano inizialmente presenti in questo glicopirrolato appena co-micronizzato.

Esperimento di controllo: Formulazione 14a (co-macinazione a getto con gas secco e poi miscelazione con lattosio)

Un campione del glicopirrolato e dello stearato di magnesio appena co-micronizzati è stato poi immediatamente miscelato con lattosio LH200 (99,7% p/p di composizione finale) usando un miscelatore a taglio elevato TRV (1 L) per 10 minuti a velocità di punta 8 m/s. La formulazione risultante è stata inserita in aliquote di 25 mg in capsule di HPMC di dimensione 3. Le capsule risultanti sono state testate per la prestazione di aerosol (% FPF(ED)) usando NGI a una portata di 90 L/min azionato da un Monohaler a bassa resistenza, 24 ore o 1 settimana (168 ore) immediatamente dopo la produzione con $\text{FPF(ED)}_{< 5 \mu\text{m}}$ e $\text{FPF(ED)}_{< 3 \mu\text{m}}$ calcolata in questi punti temporali (Figura 58 e Figura 59 rispettivamente).



Formulazione 14b (co-macinazione a getto con gas secco, poi condizionamento, poi miscelazione con lattosio)

Un campione del glicopirrolato e dello stearato di magnesio appena co-micronizzati è stato poi immediatamente sottoposto a una fase di condizionamento usando aria di ventilazione a 22,0 °C/47,0% di RH che passa sopra e attraverso il letto di polvere a una velocità inferiore a 0,1 cm³/s, con il rapporto in volume tra atmosfera di ventilazione e polvere sfusa versata che è superiore a 1:1 con parametri di condizionamento per 1 ora. È stato poi miscelato con lattosio LH200 (99,7% p/p di composizione finale) e analizzato secondo l'esempio 14a (Figura 58 e Figura 59 rispettivamente).

Discussione: Formulazione 14a e 14b

Le Figure 58 e 59 mostrano la riduzione di FPF nel corso di una settimana in entrambe le formulazioni, la quale è attribuita al rilassamento della polvere a causa della dissipazione statica. La macchina di miscelazione ad alta energia TRV è molto efficiente nel rompere agglomerati duri; in particolare una particella attiva amorfa aderente a un trasportatore di lattosio, ma conferisce staticità alla formulazione appena miscelata.

La formulazione realizzata secondo l'Esempio 14b ha una media di dati, un intervallo di dati e una velocità di diminuzione di FPF(ED)_{<5 μm} o FPF(ED)_{<3 μm} che sono tutti distinti e superiori all'Esempio 14a dopo 24 ore e 1 settimana, dimostrando che vi è un vantaggio nel condizionare glicopirrolato co-micronizzato prima della



miscelazione con lattosio.

RIVENDICAZIONI

1. Metodo per realizzare una formulazione in polvere secca, il metodo comprendendo la co-macinazione a getto di glicopirrolato e stearato di magnesio non micronizzati con gas di macinazione avente un'umidità inferiore al 20% di umidità relativa per produrre particelle composite micronizzate, in cui le particelle composite micronizzate sono poi sottoposte a una fase di condizionamento la quale include l'esposizione delle particelle composite micronizzate a umidità nell'intervallo di umidità relativa del 10%-95% a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 60 minuti.

2. Metodo secondo la rivendicazione 1, in cui il condizionamento è iniziato entro 30 minuti dal completamento della macinazione entro 25 minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, più preferibilmente entro 5 minuti, in modo massimamente preferito immediatamente dopo completamento della co-macinazione a getto del glicopirrolato e dello stearato di magnesio.

3. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 2, in cui lo stearato di magnesio è co-macinato a getto in una quantità dall'1 al 25% (p/p), più preferibilmente dal 2 al 20% (p/p), più preferibilmente dal 3 al 15% (p/p), più preferibilmente dal 4 al 10% (p/p) ma in modo massimamente preferito dal 5 al 7,5% (p/p) di stearato di magnesio in peso della combinazione di glicopirrolato e stearato di magnesio co-macinata a getto.


4. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 3, in cui il metodo comprende inoltre sottoporre le particelle composite micronizzate ad un'atmosfera di ventilazione avente umidità relativa nell'intervallo di del 10%-95% di RH, preferibilmente 30-90% di RH, 45-90% di RH o 50-88% di RH, oppure più preferibilmente 60-87%, preferibilmente in cui l'atmosfera è aria.

5. Metodo secondo la rivendicazione 4, in cui l'atmosfera di ventilazione passa sopra e attraverso un letto di polvere comprendente particelle composite micronizzate a una velocità inferiore a $100 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $10 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $5 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $2 \text{ cm}^3 / \text{s}$, inferiore a $1 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,8 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,6 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,4 \text{ cm}^3 / \text{s}$, preferibilmente inferiore a $0,2 \text{ cm}^3 / \text{s}$ preferibilmente inferiore a $0,1 \text{ cm}^3 / \text{s}$, più preferibilmente di circa $0,001 \text{ cm}^3 / \text{s}$.

6. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 5, in cui la fase di condizionamento comporta agitazione della polvere, facoltativamente in cui l'agitazione è agitazione di polvere intermittente.

7. Metodo secondo la rivendicazione 6, in cui l'agitazione della polvere avviene entro 30 minuti dal completamento della macinazione, entro 25 minuti, entro 20 minuti, entro 15 minuti, preferibilmente entro 10 minuti, più preferibilmente entro 5 minuti, in modo massimamente preferito immediatamente dopo completamento della macinazione del glicopirrolato e dello stearato di magnesio.

8. Metodo secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in



cui la formulazione comprende inoltre un agonista del beta-2 adrenocettore, preferibilmente in cui l'agonista del beta-2 adrenocettore è salbutamolo, metaproterenolo, terbutalina, salmeterolo, fenoterolo, procaterolo, preferibilmente, formoterolo, carmoterolo e suoi sali farmaceuticamente accettabili, più preferibilmente in cui l'agonista del beta-2 adrenocettore è (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilammino)-1-idrossi-etil]-8-idrossi-1H-chinolin-2-one maleato.

9. Metodo secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la formulazione comprende inoltre indacaterolo e mometasone, preferibilmente indacaterolo maleato e mometasonefuroato.

10. Metodo per realizzare una formulazione in polvere secca, il metodo comprendendo la co-macinazione a getto di glicopirrolato e stearato di magnesio non micronizzati con gas di macinazione avente un'umidità inferiore al 20% di umidità relativa per produrre particelle composite micronizzate, in cui le particelle composite micronizzate sono poi sottoposte a una fase di condizionamento la quale include l'esposizione delle particelle composite micronizzate a umidità nell'intervallo del 10%-95% di RH a temperature tra 5 °C e 88 °C per almeno 10 minuti.

11. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 10, in cui le particelle composite micronizzate sono miscelate con un trasportatore, preferibilmente lattosio, più preferibilmente lattosio anidro, più preferibilmente alfa-lattosio monoidrato, facoltativamente dopo la fase di condizionamento.



12. Metodo secondo la rivendicazione 11, in cui le particelle composite micronizzate sono presenti in una quantità inferiore al 5%, inferiore al 4%, inferiore al 3%, preferibilmente inferiore al 2%, preferibilmente inferiore al 1%, preferibilmente inferiore allo 0,75%, preferibilmente inferiore allo 0,5% in peso della formulazione.

13. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 12, in cui la fase di condizionamento avviene distribuendo le particelle composite micronizzate su una superficie, facoltativamente in cui la fase di condizionamento avviene su un vassoio.

14. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 13, in cui la fase di condizionamento comporta l'esposizione delle particelle composite micronizzate all'umidità per un tempo sufficiente perché il glicopirrolato amorfo ricristallizzi dopo la co-macinazione a getto, come determinato mediante assorbimento dinamico di vapore.

15. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 14, in cui il gas di macinazione ha un'umidità preferibilmente inferiore al 15% di umidità relativa, preferibilmente inferiore al 10% di umidità relativa, preferibilmente inferiore al 5% di umidità relativa, più preferibilmente inferiore al 2,5% di umidità relativa.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLE 1-23/23

Figura 1-59

“Figure” = Figura

TAVOLE 1-3/23

Figure 1-9

“Frequency (compatibile)” = Frequenza (compatibile)

“Volume density” = Densità volumetrica

“Size Classes” = Classi dimensionali

TAVOLA 4/23

Figure 10-11

“Frequency (compatibile)” = Frequenza (compatibile)

“Volume density” = Densità volumetrica

“Size Classes” = Classi dimensionali

Figura 12

“Size” = Dimensione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Formulation” = Formulazione

TAVOLA 5/23

Figure 13-15

“Size” = Dimensione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Formulation” = Formulazione

TAVOLA 6/23

Figura 16

“Size” = Dimensione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Formulation” = Formulazione

Figure 17-18

“Frequency (compatibile)” = Frequenza (compatibile)

“Volume density” = Densità volumetrica

“Size Classes” = Classi dimensionali

TAVOLE 7-9/23

Figure 19-26

“Frequency (compatibile)” = Frequenza (compatibile)

“Volume density” = Densità volumetrica

“Size Classes” = Classi dimensionali

TAVOLE 10-16/23

Figure 27-40

“DVS Change In Mass (ref) Plot” = Grafico della variazione in massa DVS

(rif.)

“dm - dry” = dm - secco

“Target % P/P0” = P/P0 % obiettivo

“Change in Mass (%) - Ref” = Variazione in massa (%) - Rif.

“Time/mins” = Tempo/minuti

“Target % P/P0” = P/P0% obiettivo

TAVOLE 17-21/23

Figure 41-55

“Size” = Dimensione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)



“Formulation” = Formulazione

TAVOLA 22/23

Figura 56

“Size” = Dimensione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Formulation” = Formulazione

Figura 57

“DVS Change In Mass (ref) Plot” = Grafico della variazione in massa DVS

(rif.)

“dm - dry” = dm - secco

“Target % P/P0” = P/P0 % obiettivo

“Change in Mass (%) - Ref” = Variazione in massa (%) - Rif.

“Time/mins” = Tempo/minuti

“Target % P/P0” = P/P0% obiettivo

TAVOLA 23/23

Figure 58-59

“FPF(ED) %” = FPF(ED) %

“Time (Hrs)” = Tempo (ore)

“Formulation” = Formulazione

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

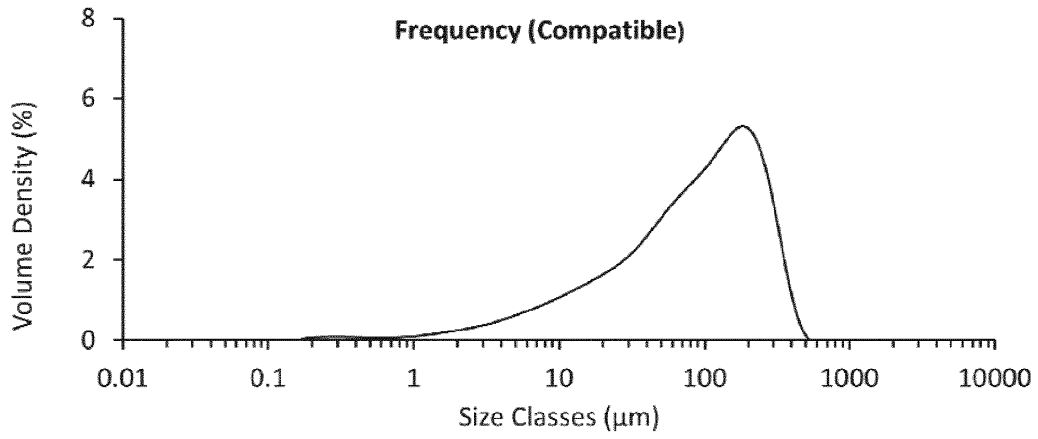


Figure 1

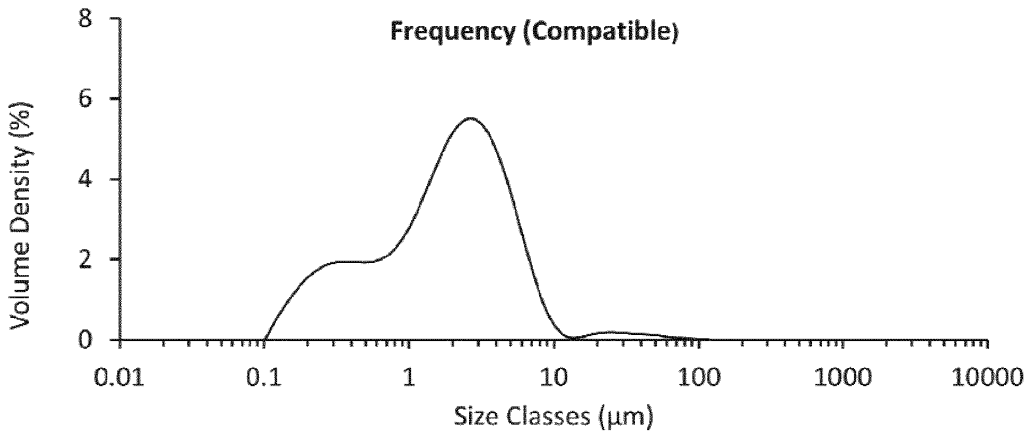


Figure 2

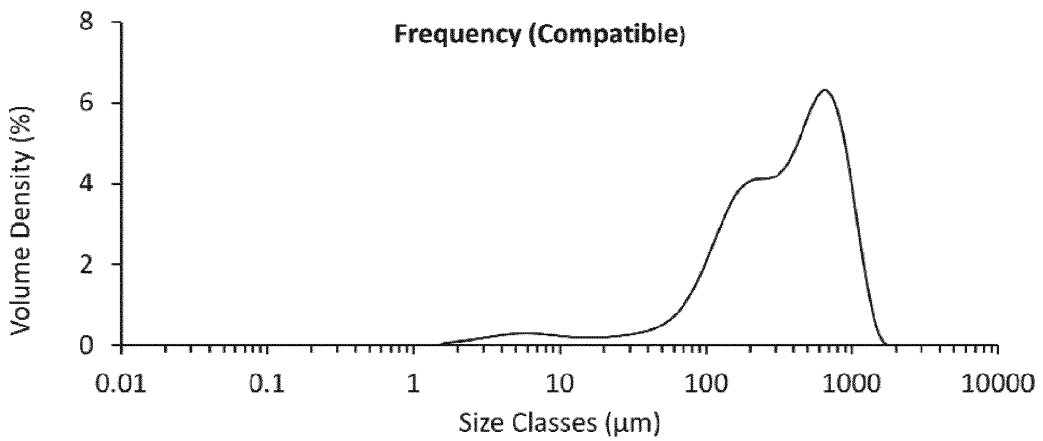


Figure 3

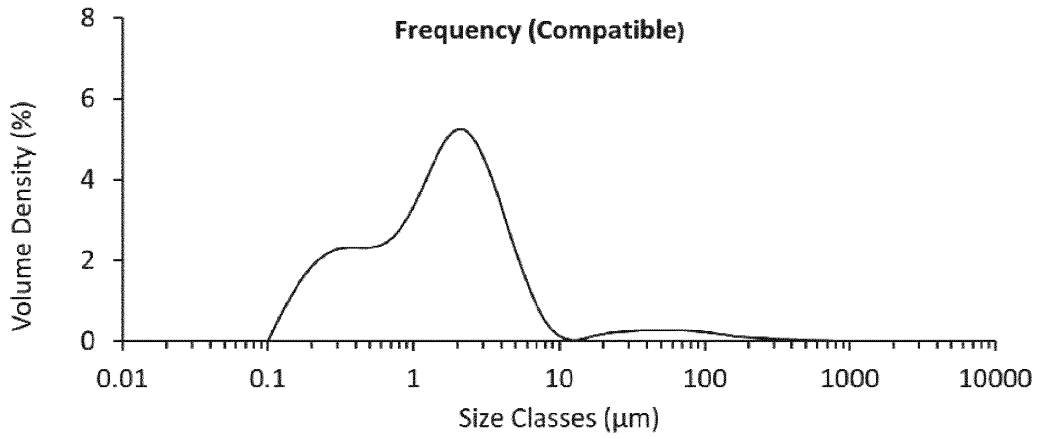


Figure 4

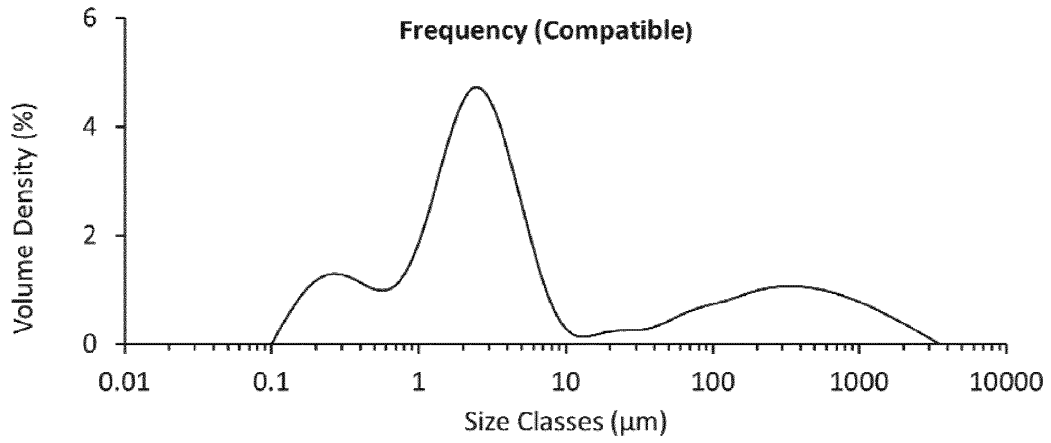


Figure 5

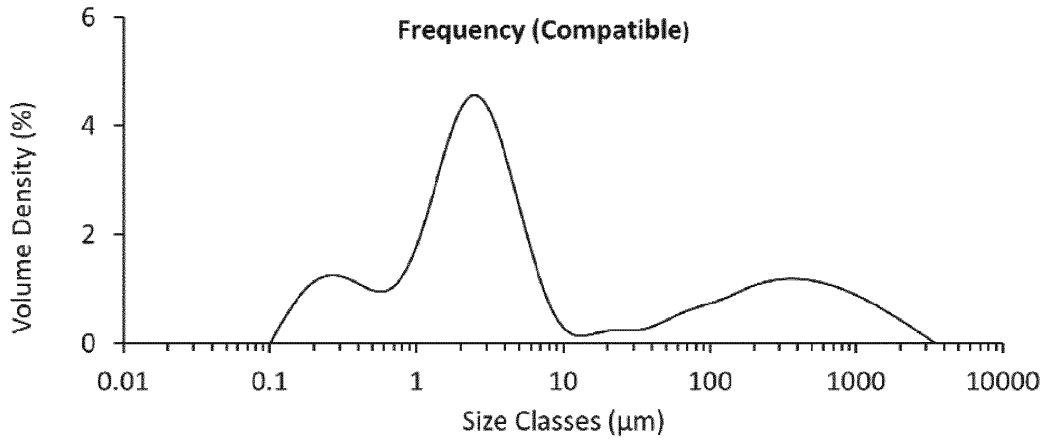


Figure 6

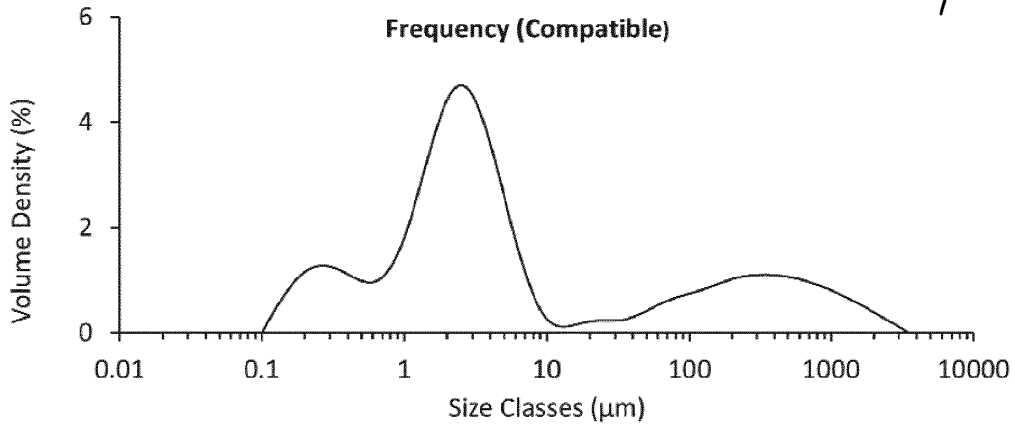


Figure 7

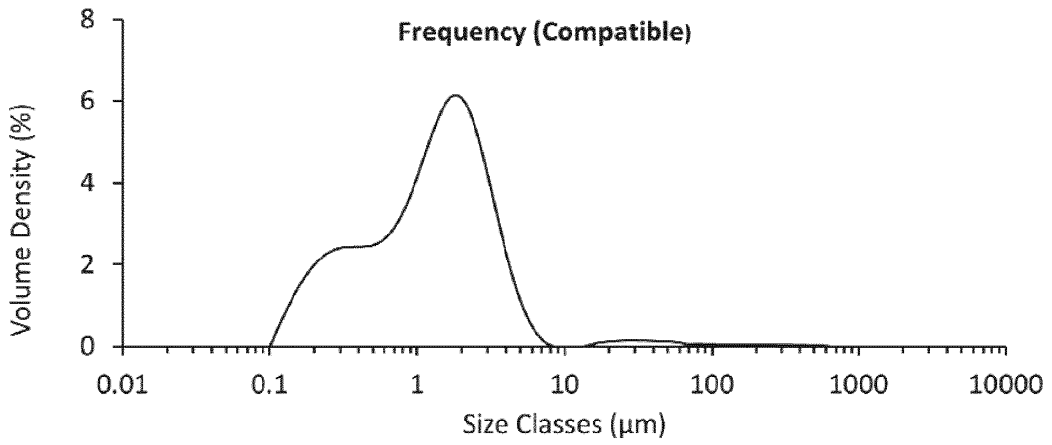


Figure 8

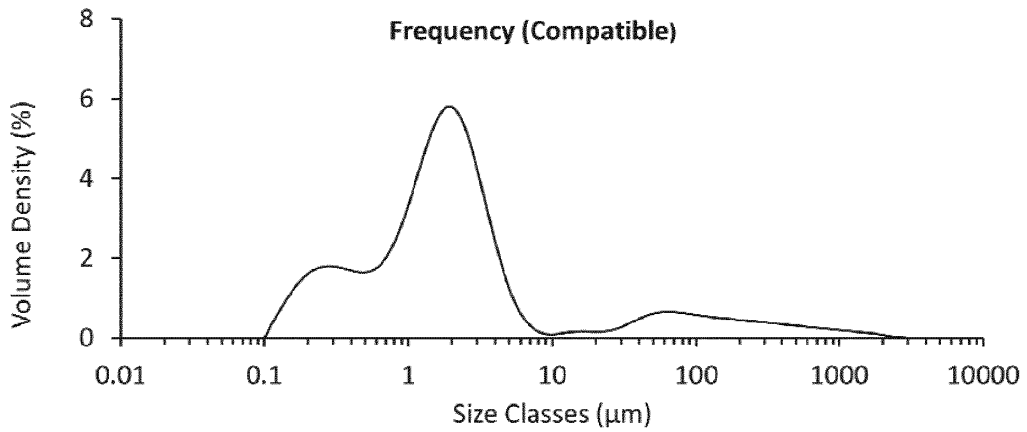


Figure 9

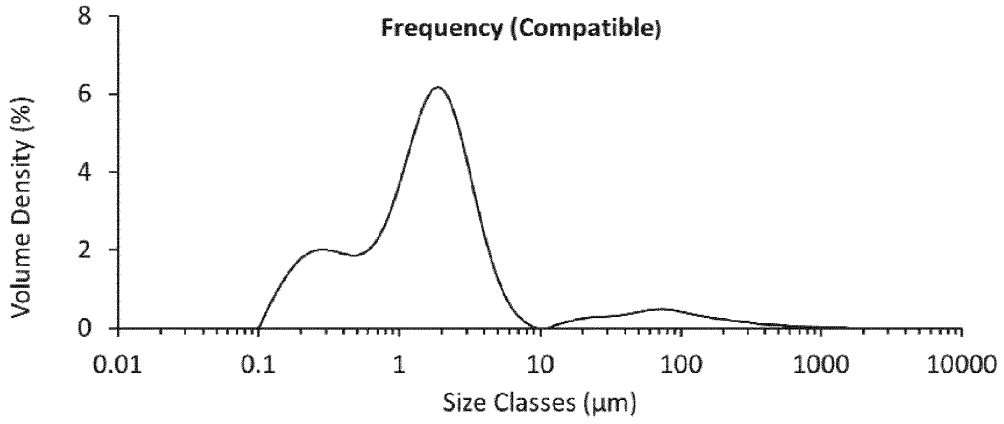


Figure 10

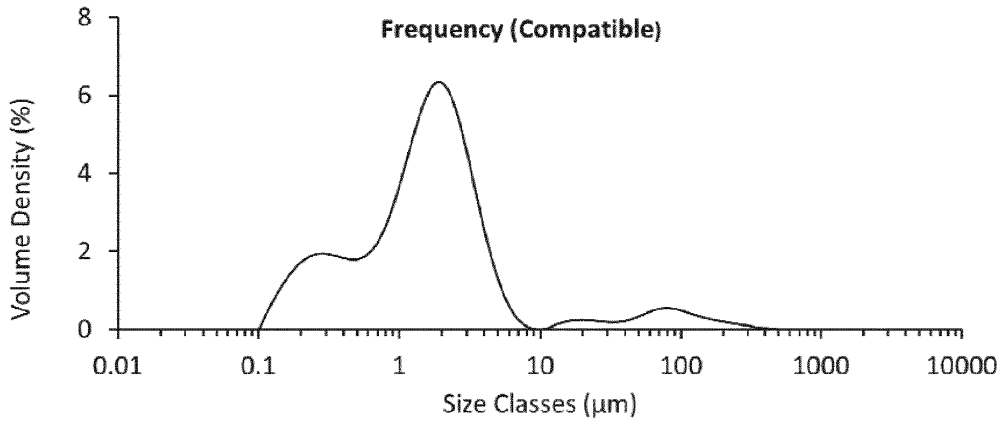


Figure 11

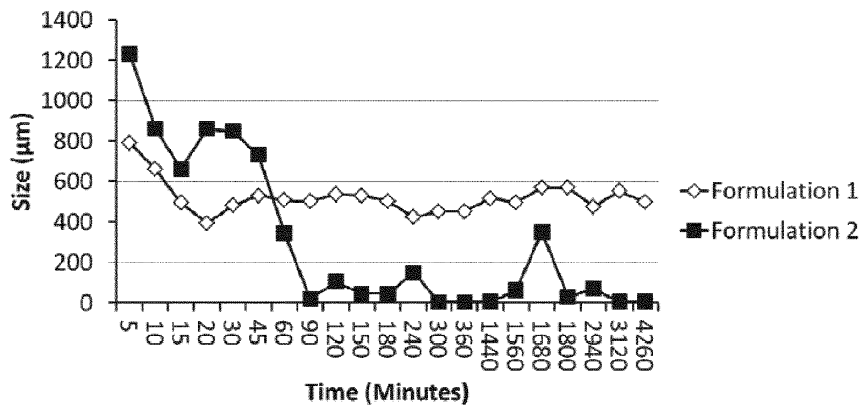


Figure 12

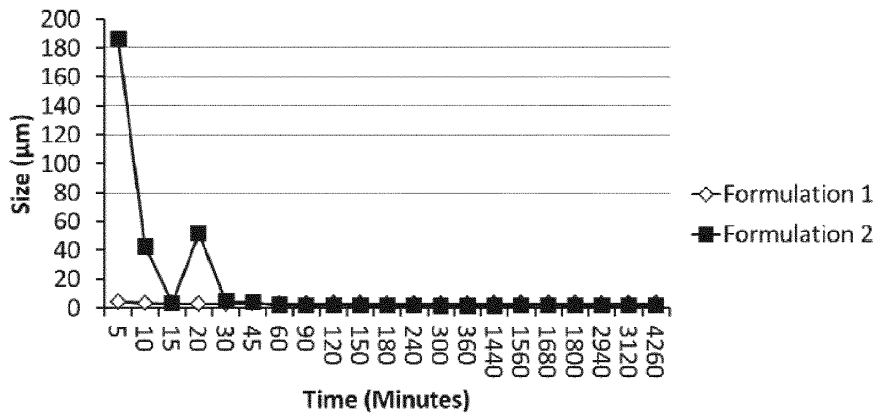


Figure 13

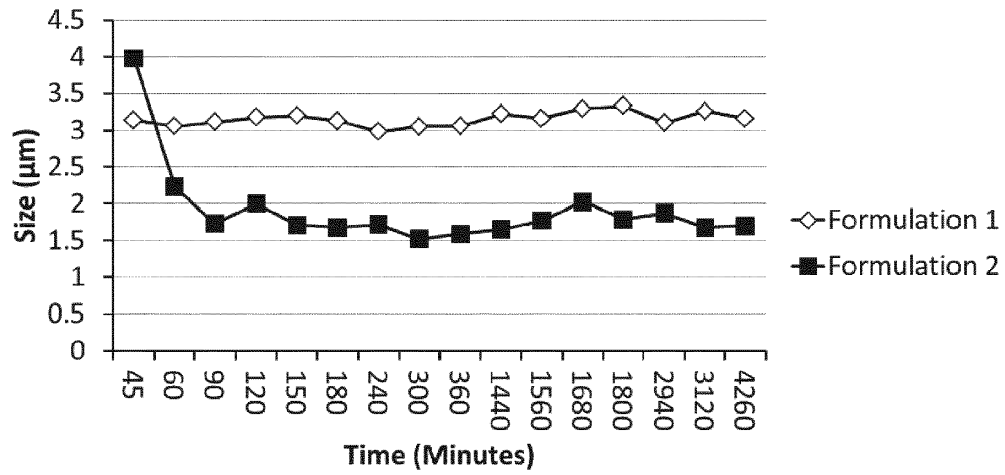


Figure 14

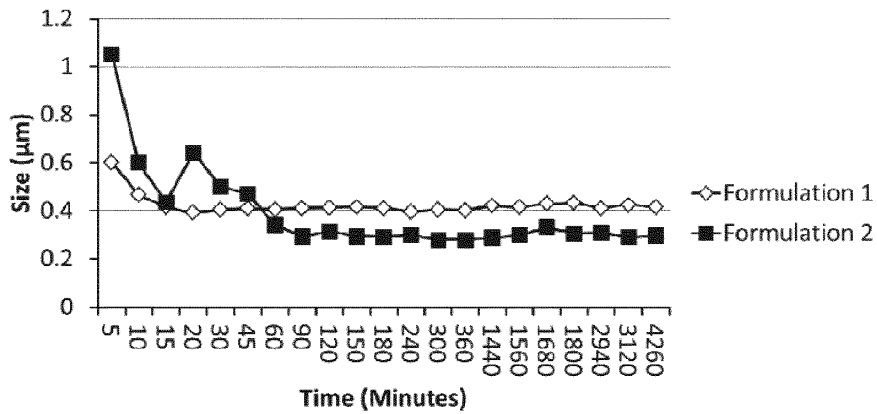


Figure 15

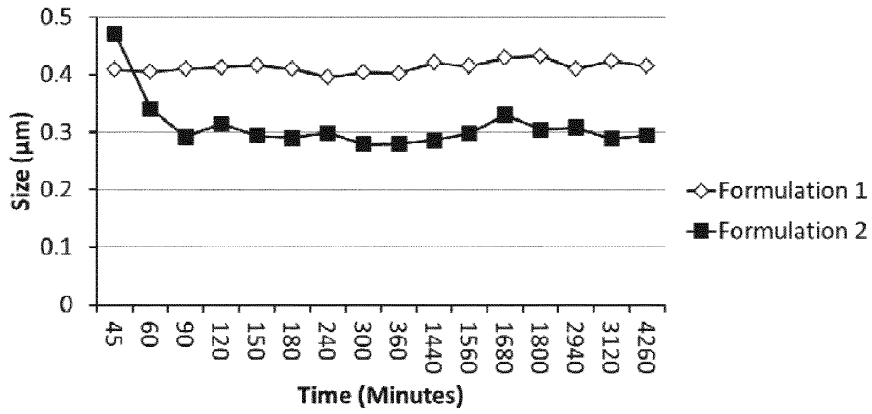


Figure 16

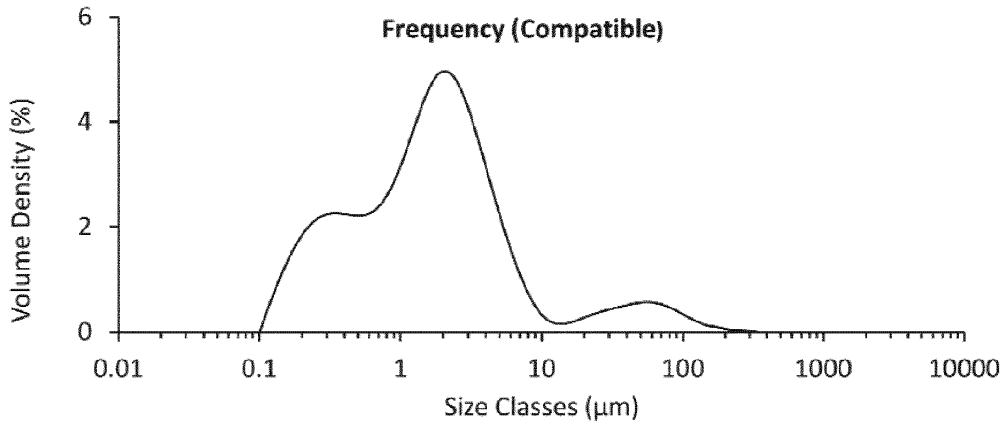


Figure 17

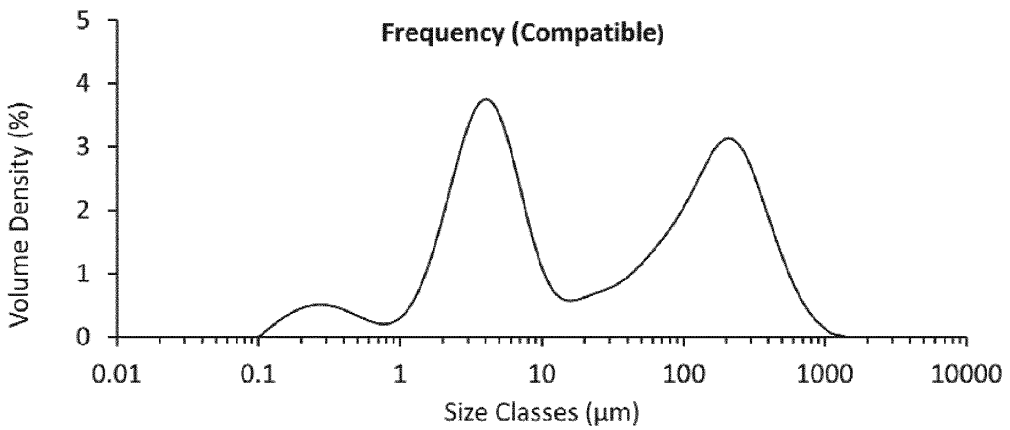


Figure 18

B

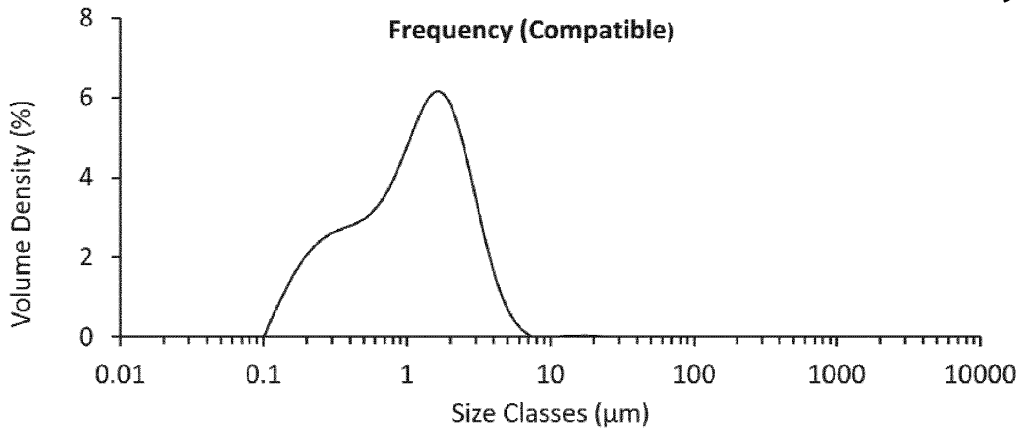


Figure 19

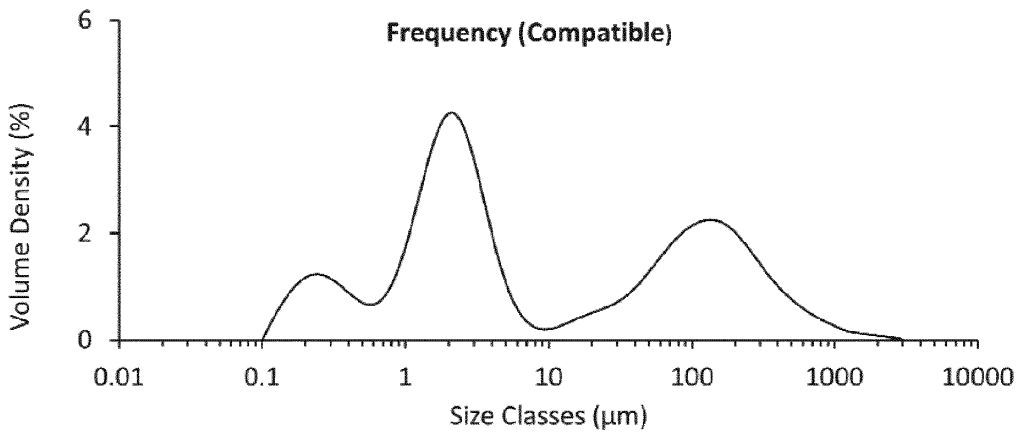


Figure 20

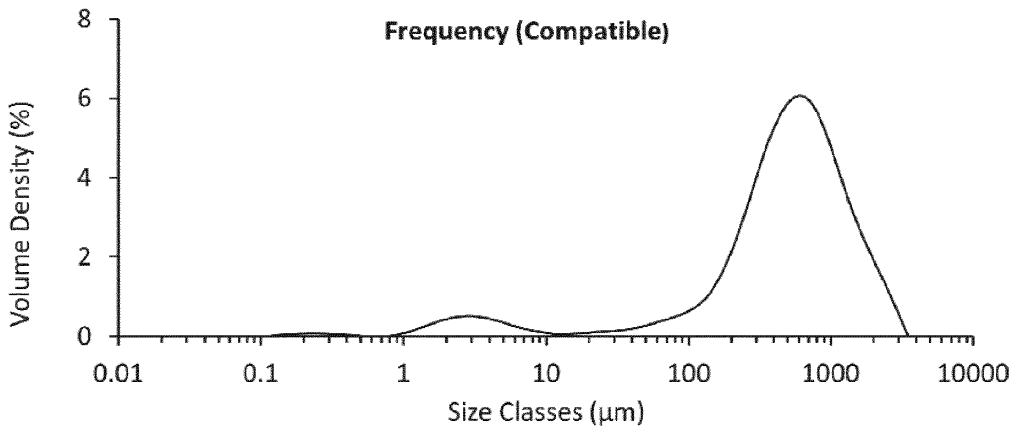


Figure 21

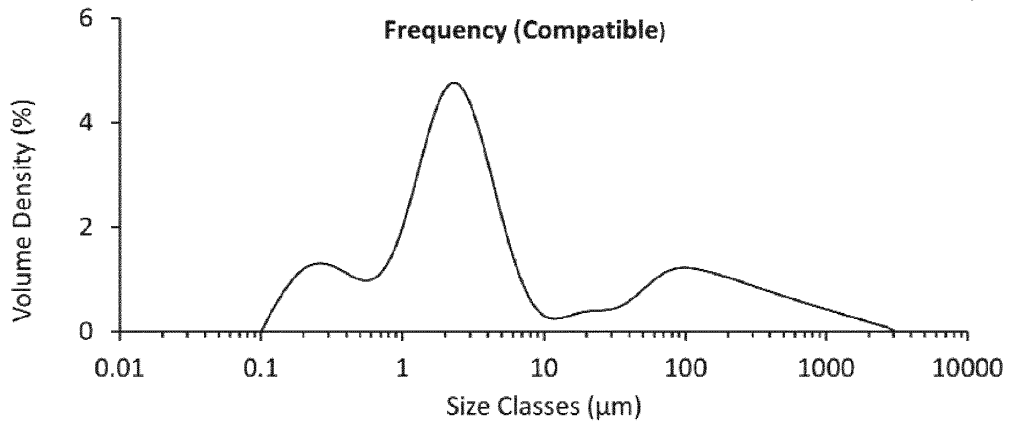


Figure 22

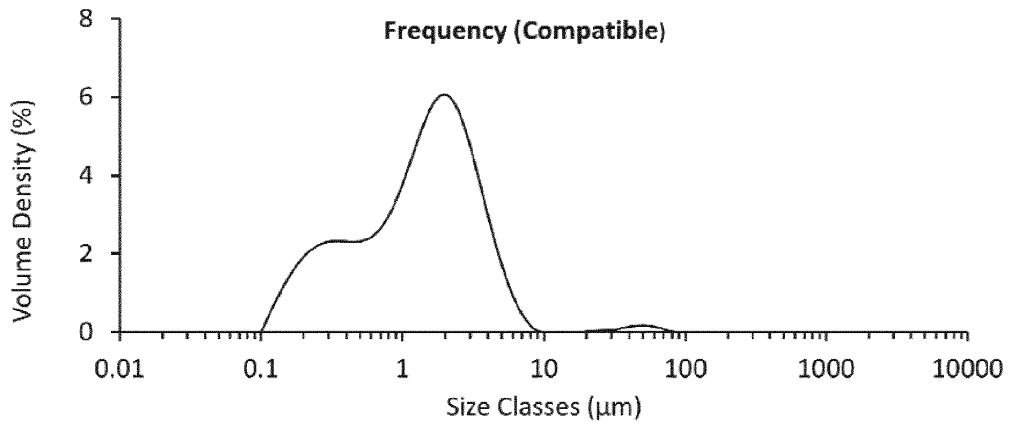


Figure 23

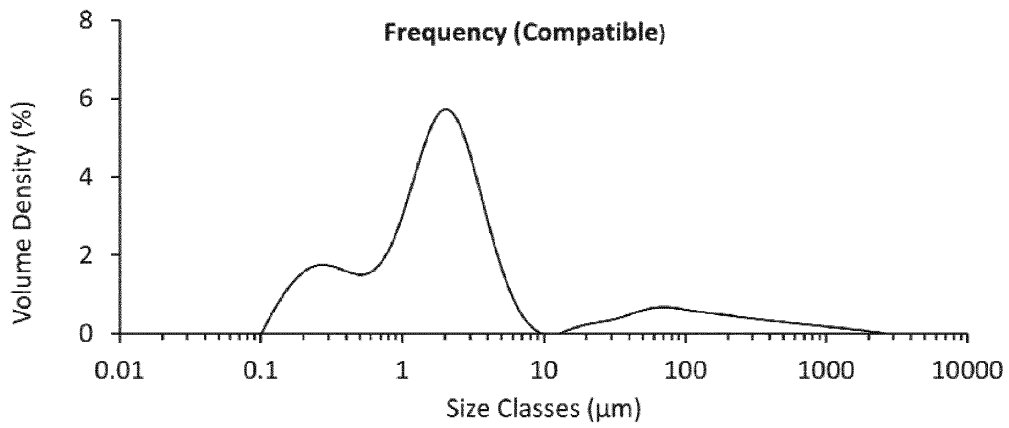


Figure 24

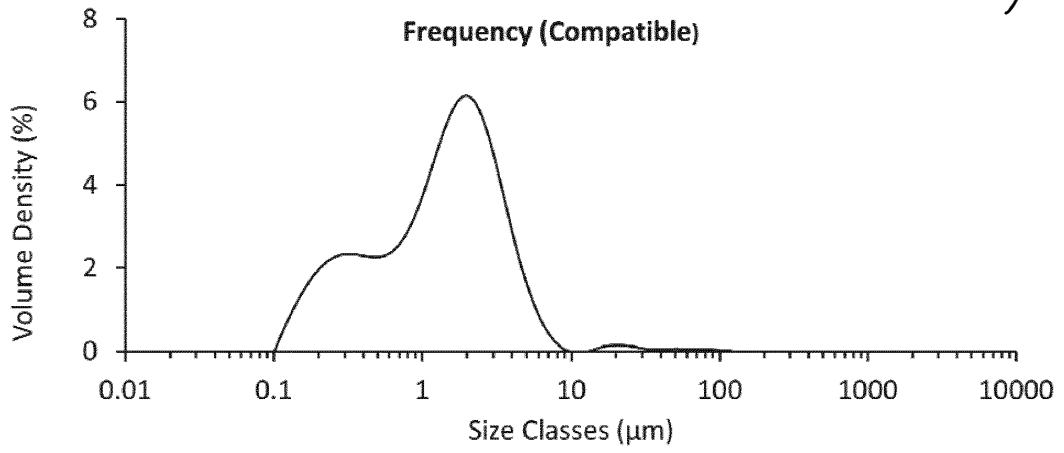


Figure 25

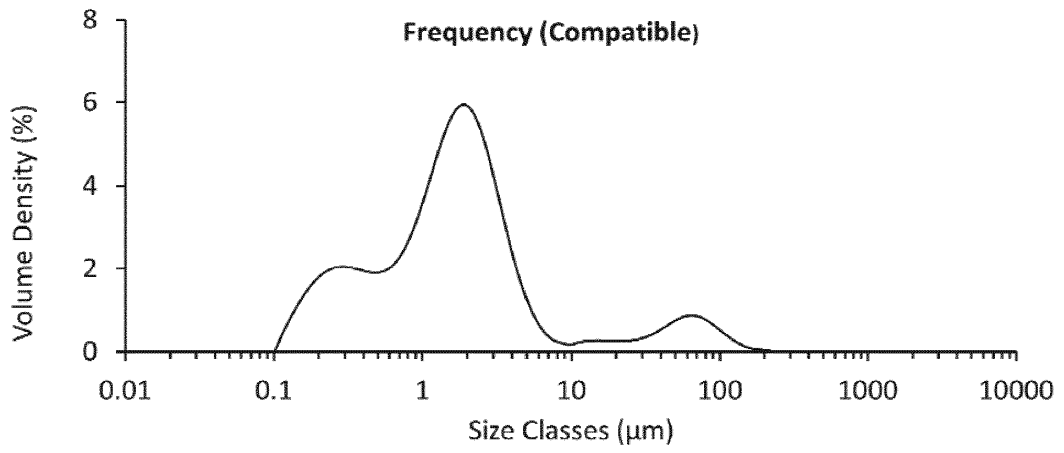


Figure 26

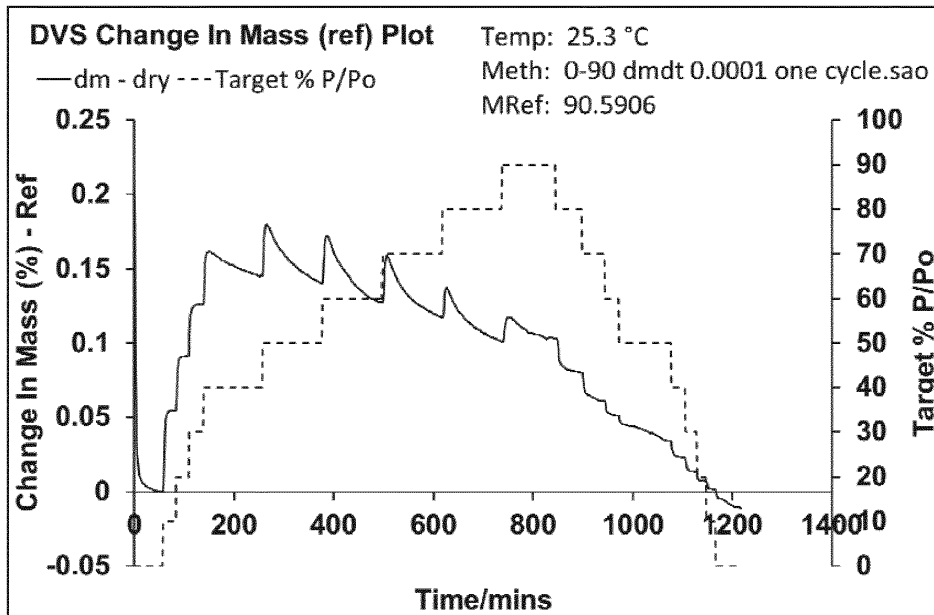


Figure 27

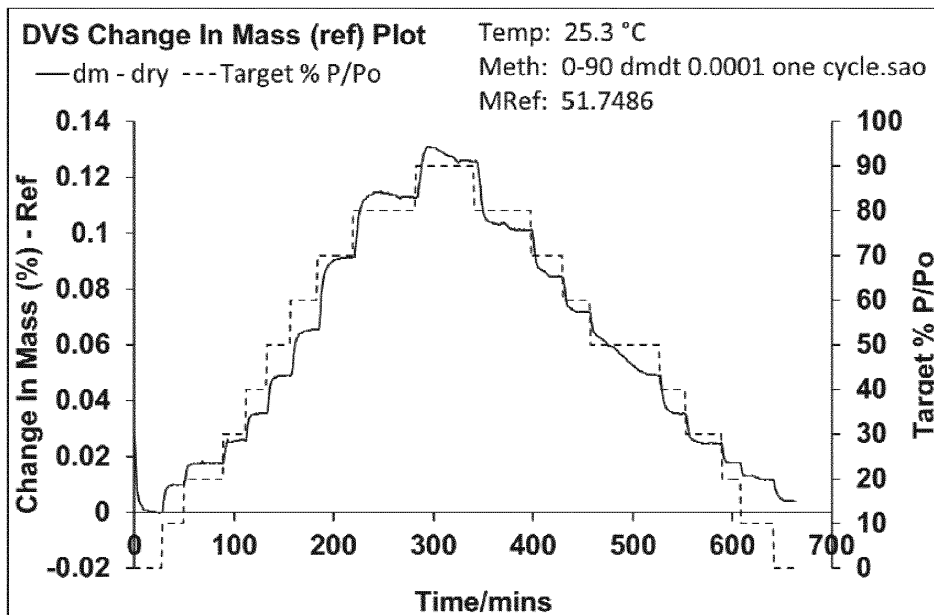


Figure 28

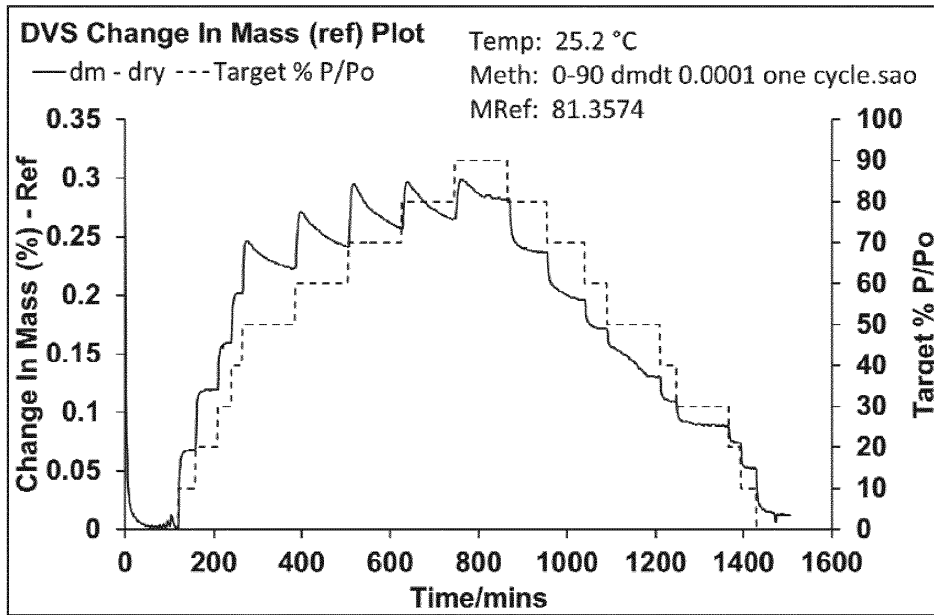


Figure 29

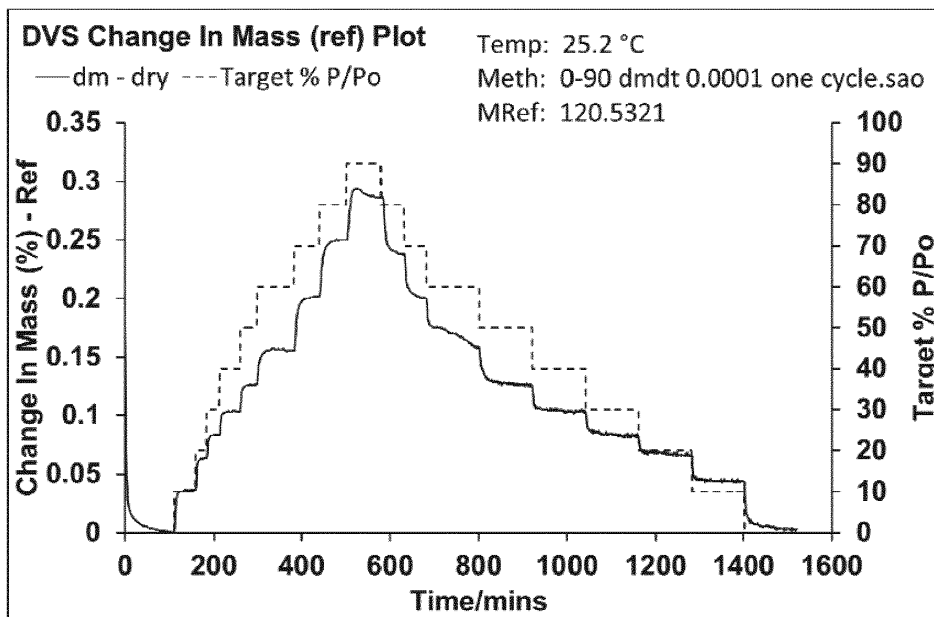


Figure 30

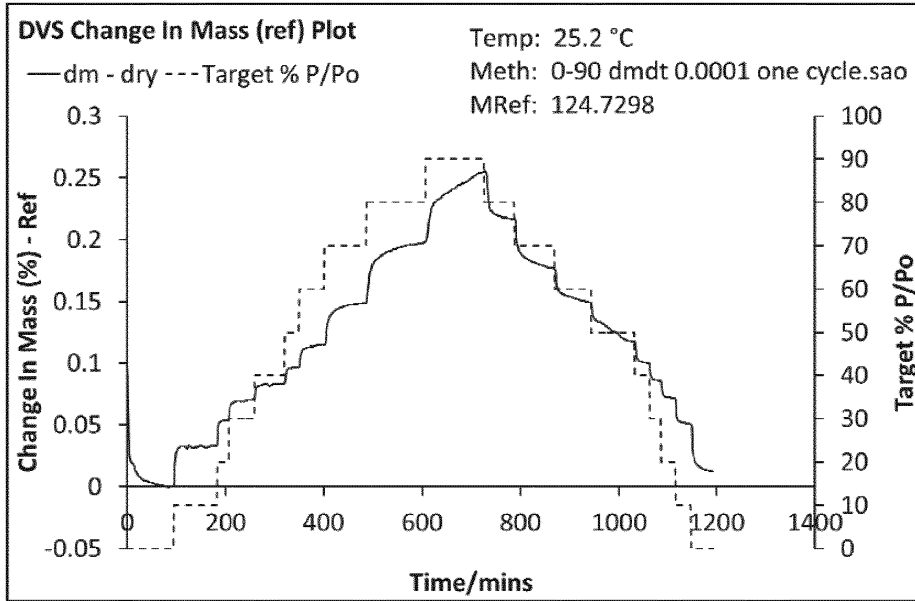


Figure 31

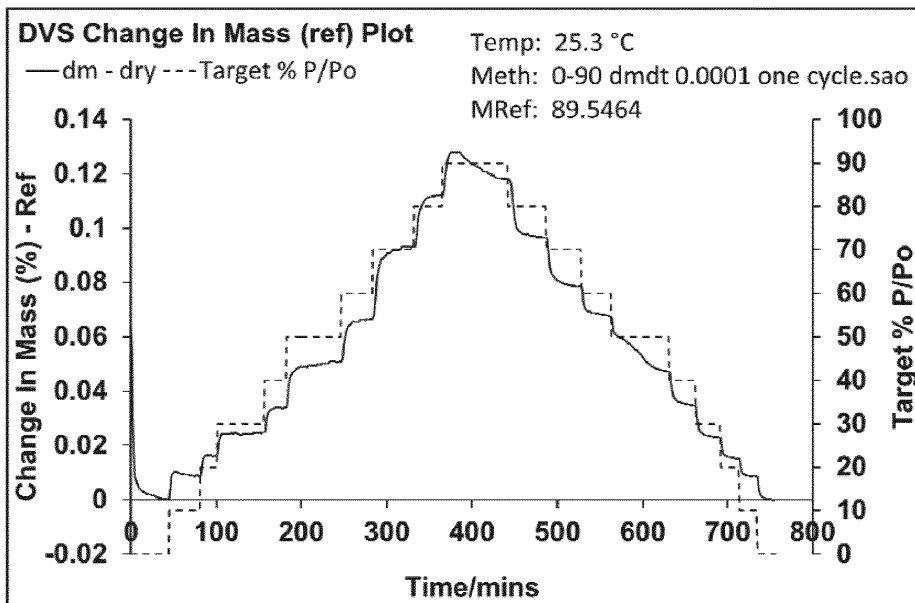


Figure 32

13

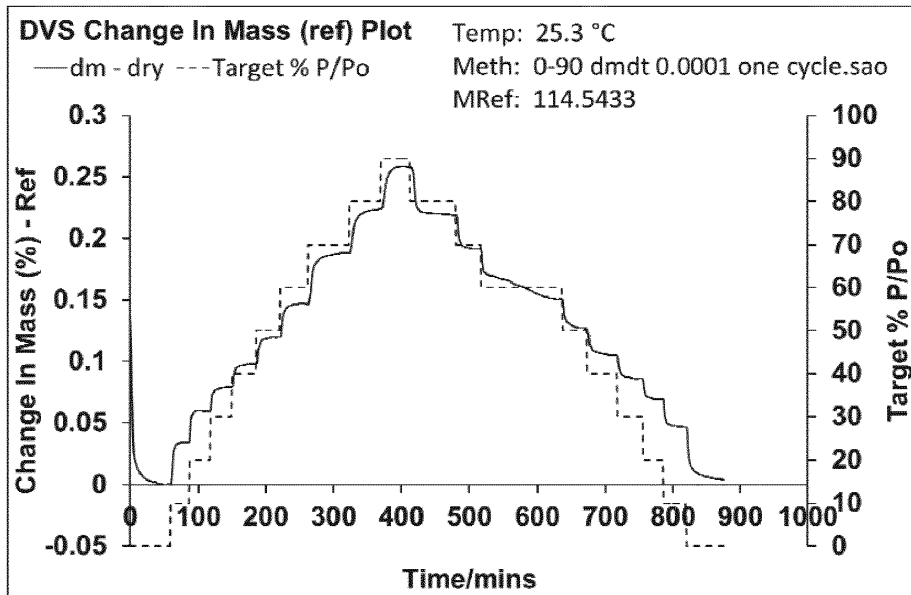


Figure 33

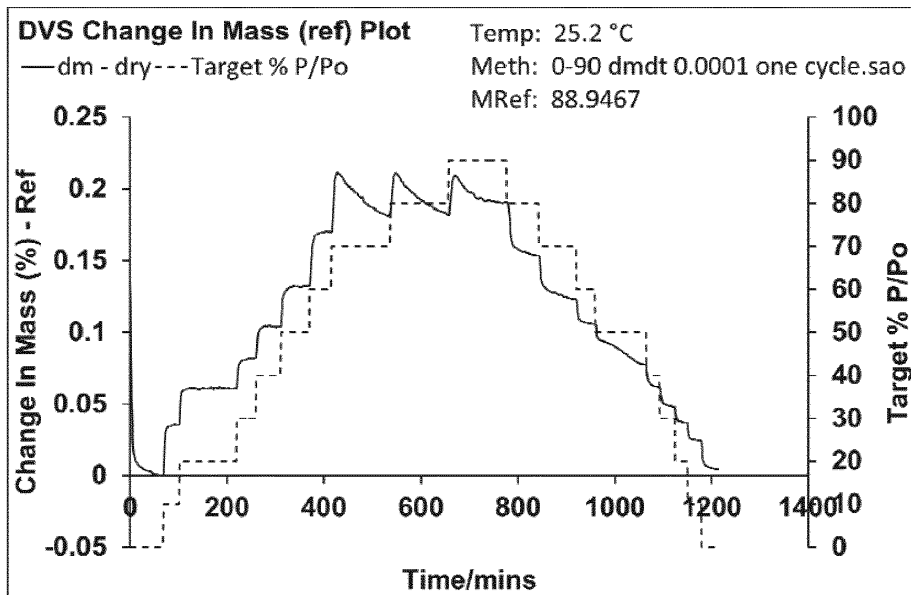


Figure 34

B

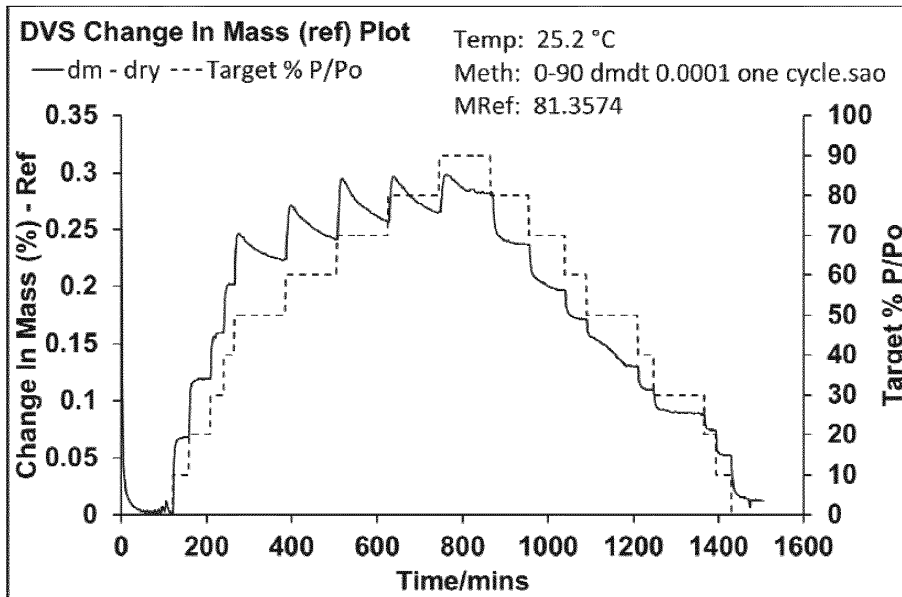


Figure 35

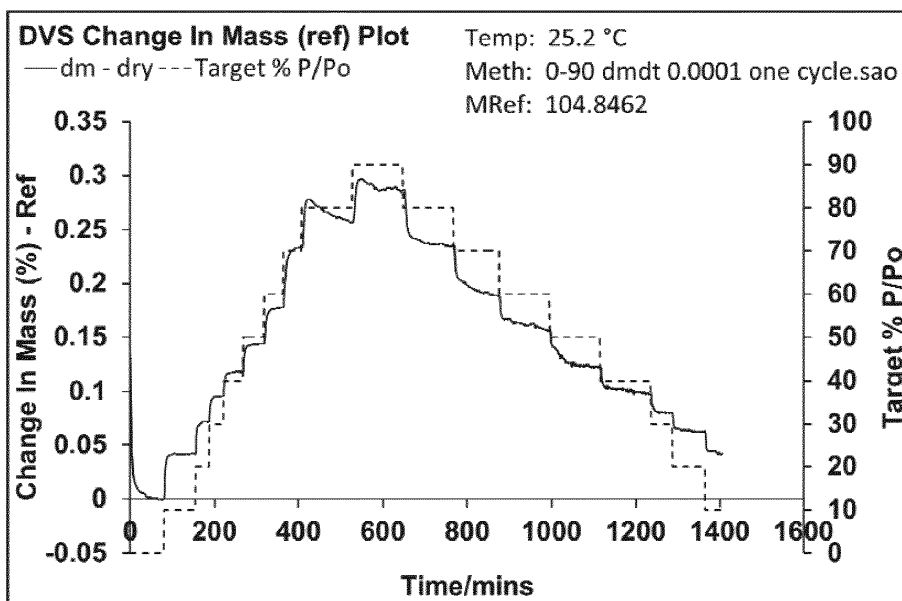


Figure 36

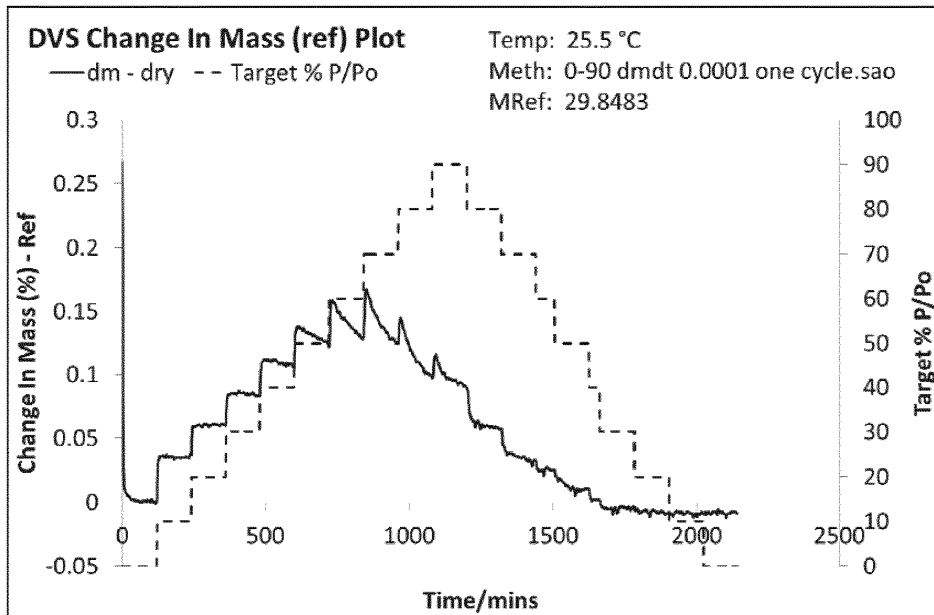


Figure 37

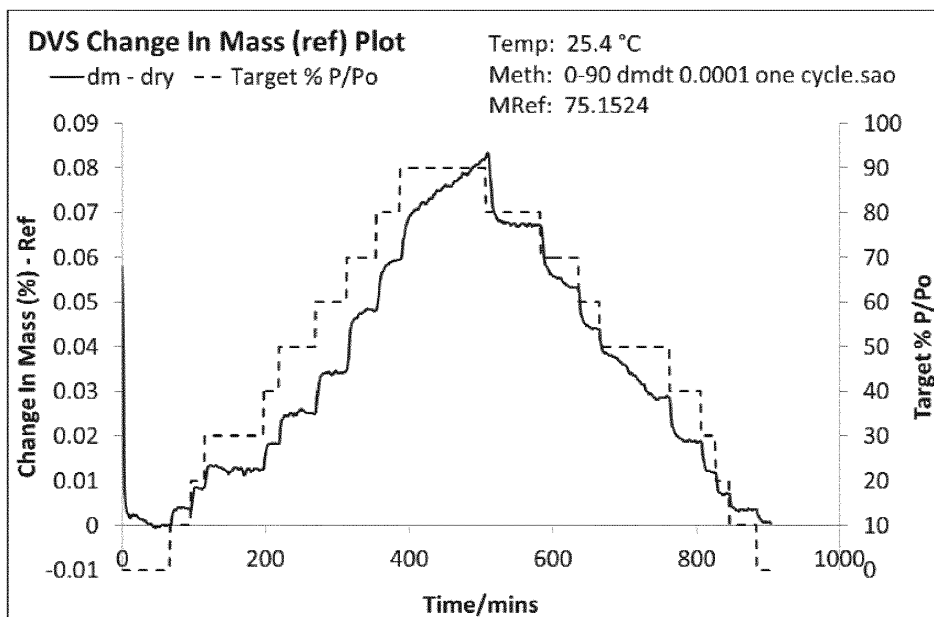


Figure 38

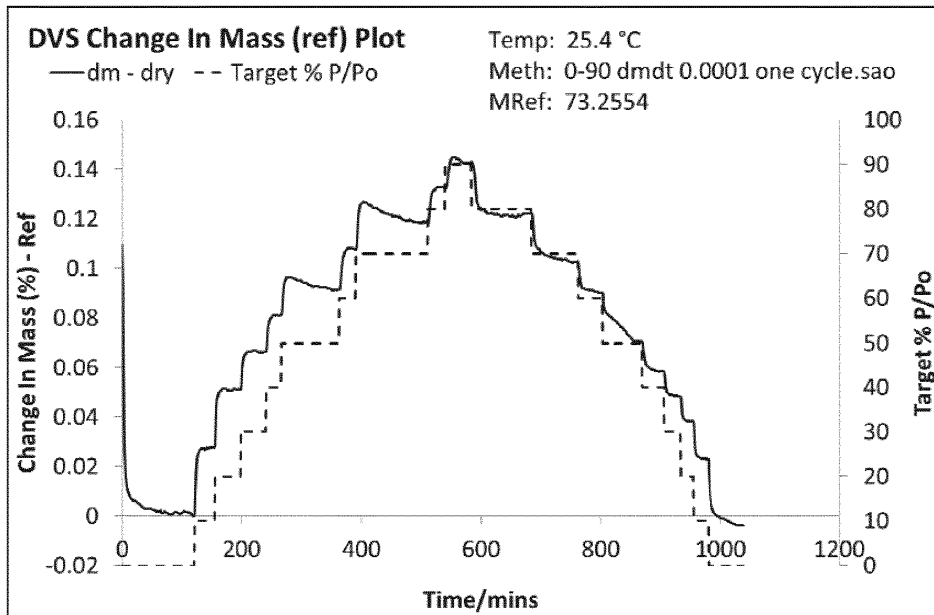


Figure 39

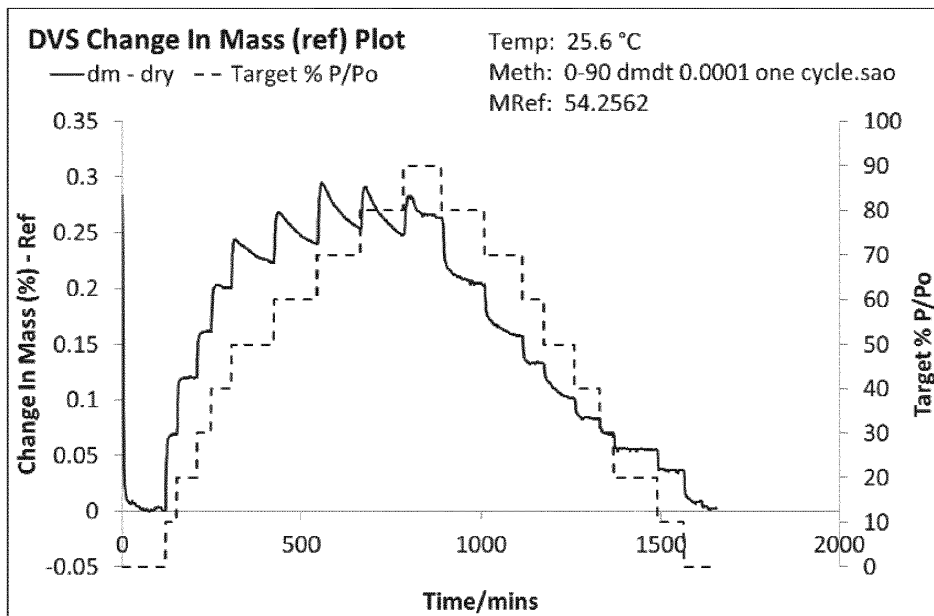


Figure 40

AB

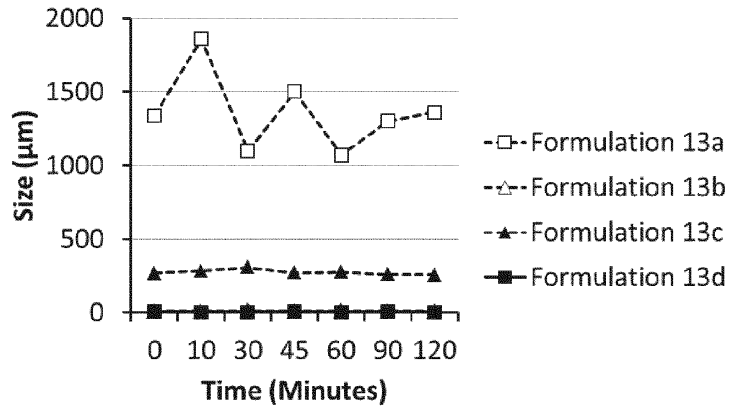


Figure 41

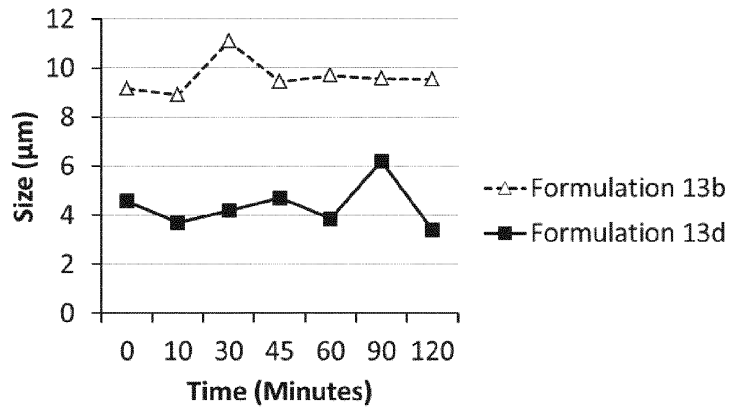


Figure 42

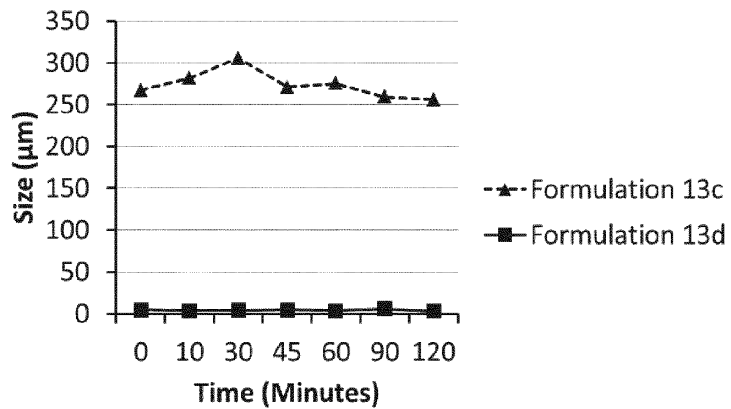


Figure 43

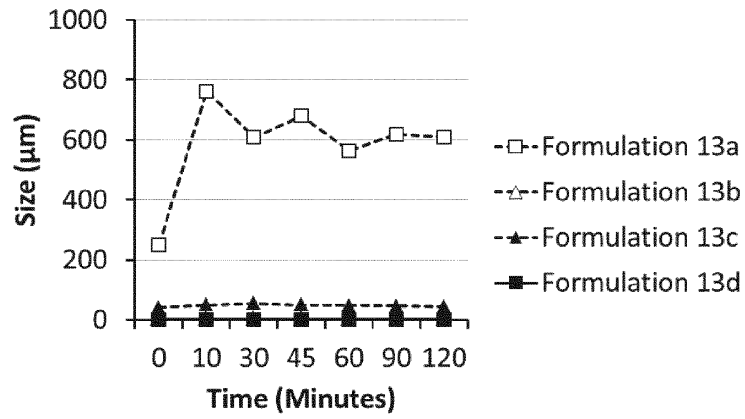


Figure 44

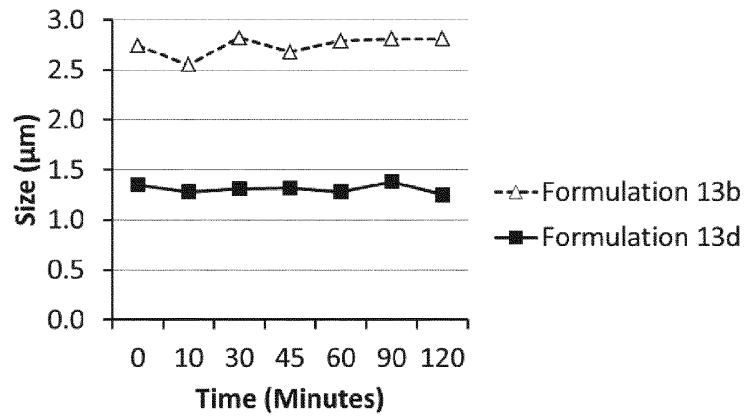


Figure 45

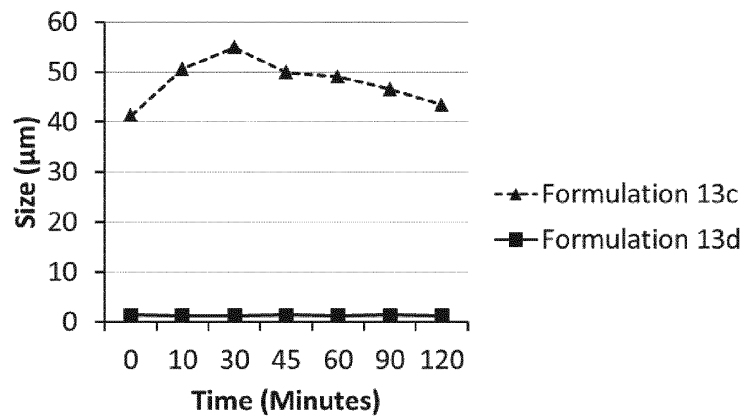


Figure 46

RB

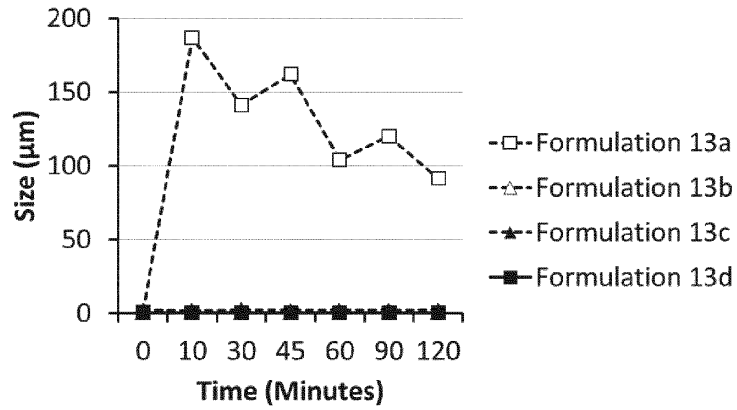


Figure 47

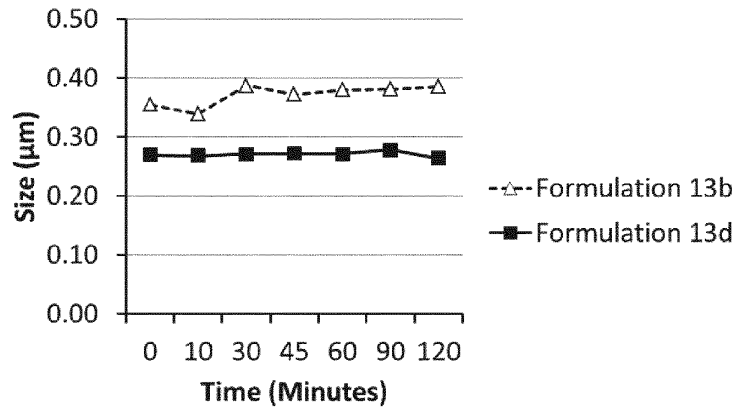


Figure 48

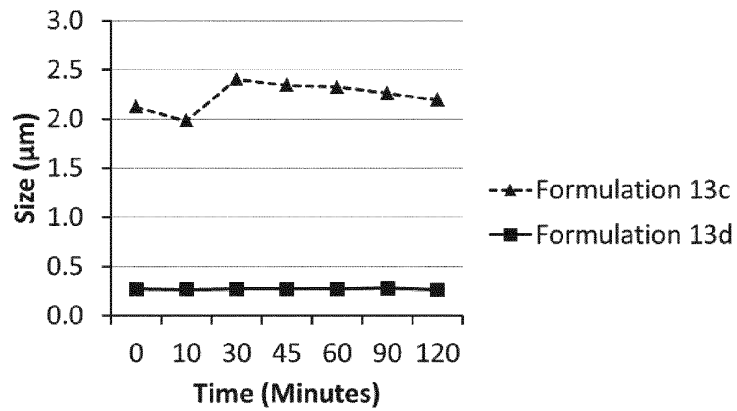


Figure 49

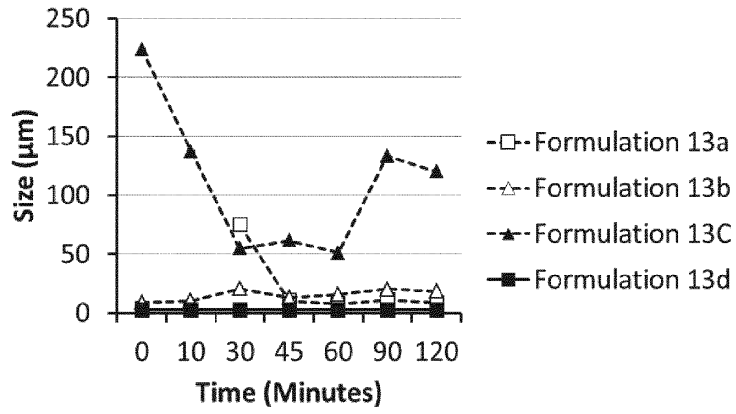


Figure 50

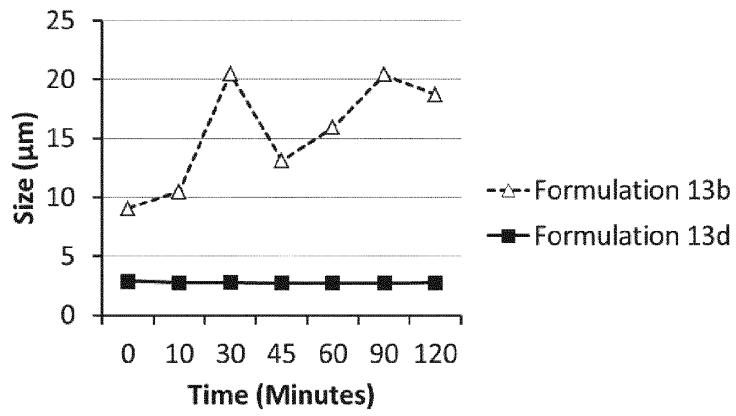


Figure 51

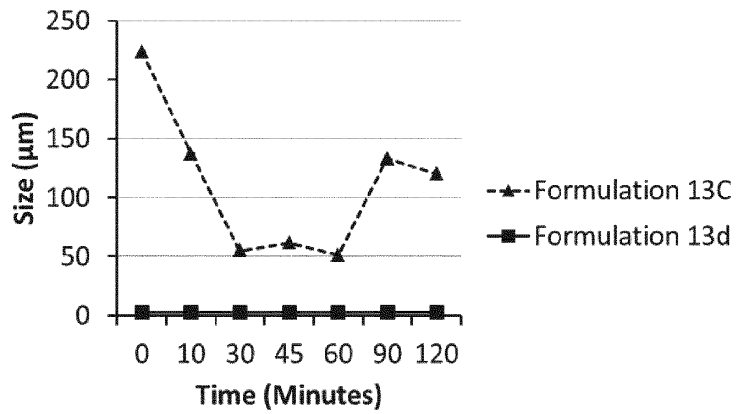


Figure 52

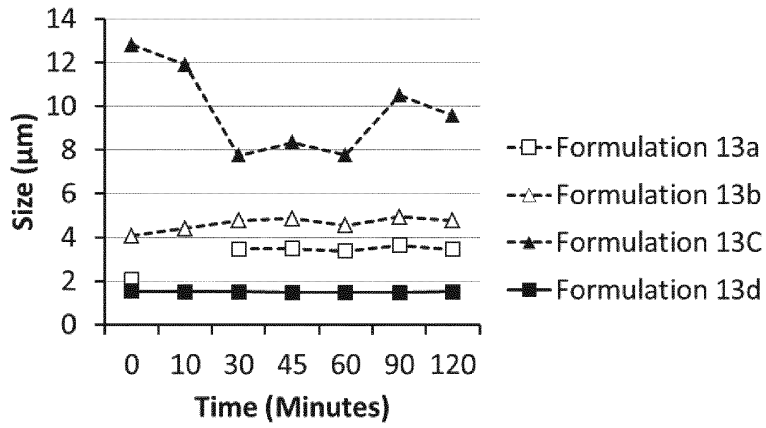


Figure 53

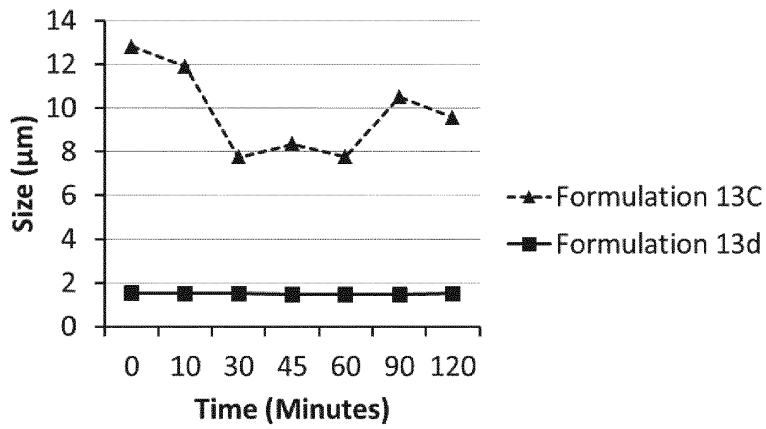


Figure 54

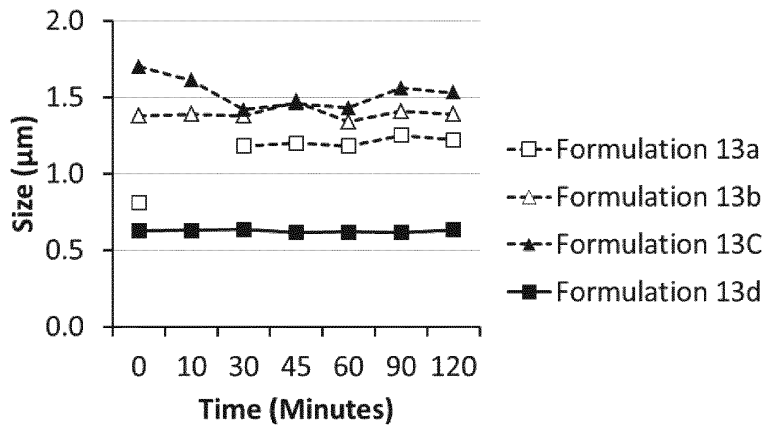


Figure 55

B

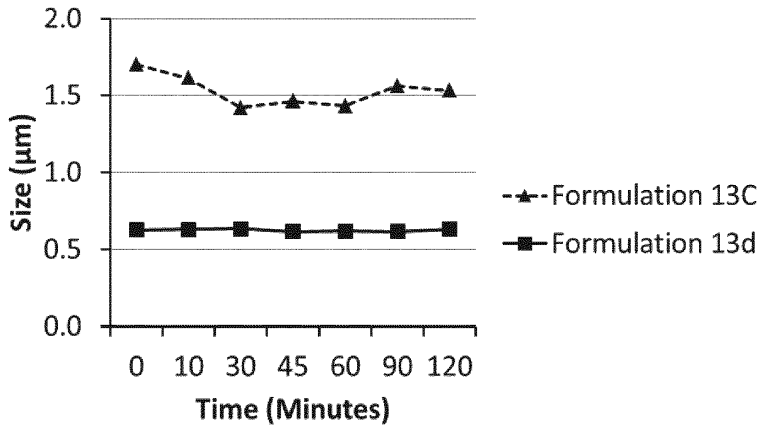


Figure 56

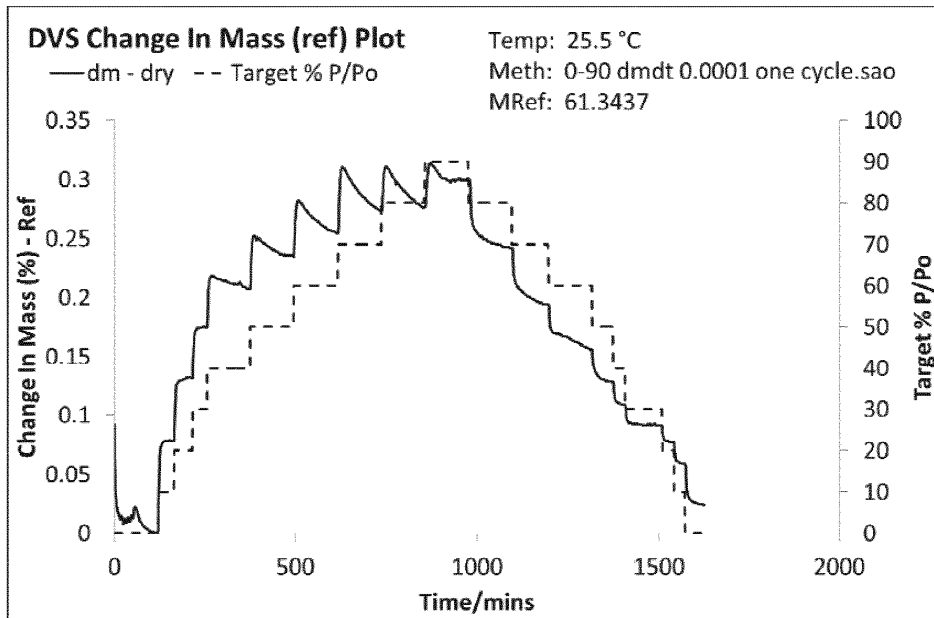


Figure 57

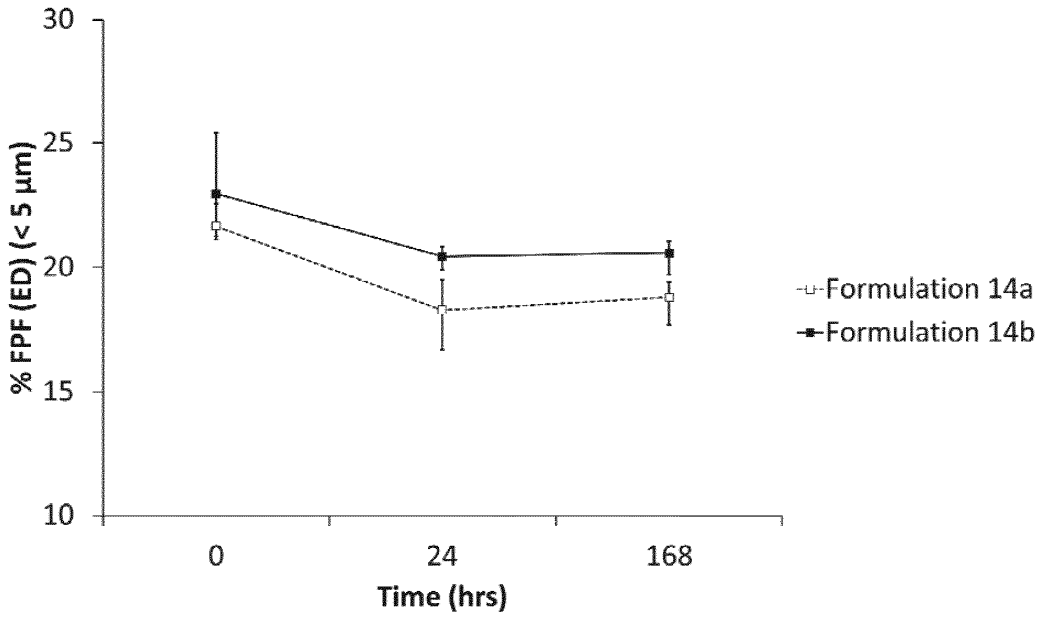


Figure 58

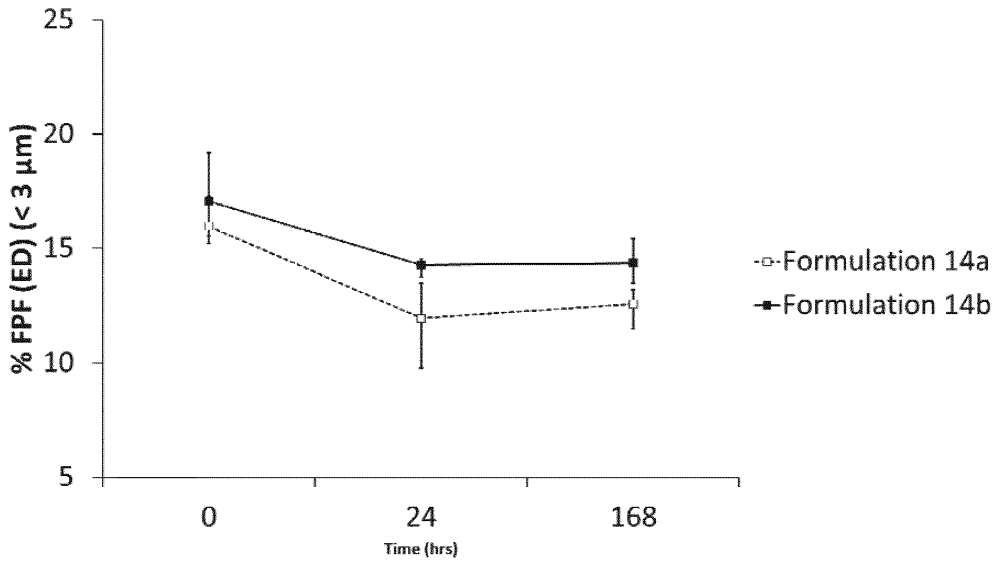


Figure 59