



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 205 560**

⑤① Int. Cl.7: **A61K 9/00**
A61K 9/51

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud: **98950826 .2**

⑧⑥ Fecha de presentación: **29.09.1998**

⑧⑦ Número de presentación de la solicitud: **1019021**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2000**

⑤④ Título: **Preparaciones estabilizadas para usar en inhaladores dosificadores.**

③⑩ Prioridad: **29.09.1997 US 60337**
29.06.1998 US 106932
14.08.1998 US 133848

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2004

⑦③ Titular/es: **Nektar Therapeutics**
150 Industrial Road
San Carlos, California 94070, US

⑦② Inventor/es: **Weers, Jeffrey, G.;**
Tarara, Thomas, E.;
Dellamary, Luis, A.;
Kabalnov, Alexey y
Schutt, Ernest, G.

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 205 560 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones estabilizadas para usar en inhaladores dosificadores.

5 La presente invención se refiere en general a formulaciones y procedimientos para administrar agentes bioactivos a pacientes por el tracto respiratorio. Más particularmente, la presente invención se refiere a procedimientos, sistemas y composiciones que comprenden dispersiones relativamente estables de microestructuras perforadas en un medio de suspensión que se administra preferiblemente mediante formación de aerosol usando las vías pulmonar, nasal o tópica.

10 Los medios de suministro de fármaco dirigido son particularmente convenientes cuando la toxicidad o bioestabilidad del compuesto farmacéutico es un problema. Los procedimientos de suministro de fármacos específicos y las composiciones que depositan eficazmente el compuesto en el sitio de acción, sirven potencialmente para minimizar los efectos secundarios tóxicos, disminuir los requisitos de dosificación y disminuir los costes terapéuticos. En relación con esto, el desarrollo de dichos sistemas para el suministro de fármacos por vía pulmonar ha sido desde hace tiempo un objetivo de la industria farmacéutica.

15 Los tres sistemas más comunes usados actualmente para suministrar fármacos localmente a los conductos aéreos pulmonares son inhaladores de polvo seco (IPS), inhaladores dosificadores o de dosis medida (IDM) y nebulizadores. Los IDM, el procedimiento más popular de administración por inhalación, se puede usar para suministrar medicamentos en una forma solubilizada o como una dispersión. Típicamente, los IDM comprenden un freón u otro propelente con presión de vapor relativamente alta, que fuerza a la medicación en forma de aerosol hacia el tracto respiratorio por activación del dispositivo. A diferencia de los IDM, los IPS en general se basan totalmente en los esfuerzos de inspiración del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en los pulmones. Finalmente, los nebulizadores forman un aerosol con el medicamento que se va a inhalar impartiendo energía a una solución líquida. Más recientemente, también se ha explorado el suministro pulmonar de fármacos directo durante la ventilación líquida o lavado pulmonar usando un medio fluoroquímico. Aunque cada uno de estos procedimientos y sistemas asociados puede ser eficaz en situaciones seleccionadas, los inconvenientes inherentes, incluyendo las limitaciones de la formulación, pueden limitar su uso.

20 Desde la introducción del inhalador dosificador o de dosis medida a mediados de los años 1950, la inhalación se ha convertido en la vía de administración más ampliamente usada de broncodilatadores y esteroides, localmente a las vías aéreas de pacientes asmáticos. Comparado con la administración oral de broncodilatadores, la inhalación por un IDM ofrece un comienzo rápido de la acción y una baja incidencia de efectos secundarios sistémicos. El IDM depende de la fuerza de propulsión del sistema propelente usado en su fabricación. Tradicionalmente, el sistema propelente consistía en una mezcla de clorofluorocarburos (CFC) que se seleccionan para proporcionar la presión de vapor y estabilidad de la suspensión deseadas. Actualmente, los CFC tales como Freón 11, Freón 12, y Freón 114 son los propelentes más ampliamente usados en formulaciones de aerosol para la administración por inhalación. Aunque dichos sistemas se pueden usar para suministrar el fármaco solubilizado, el agente bioactivo seleccionado se incorpora típicamente en forma de partículas finas para proporcionar una dispersión. Para minimizar o prevenir el problema de agregación en dichos sistemas, a menudo se usan tensioactivos para revestir las superficies del agente bioactivo y ayudar a mojar las partículas con el propelente del aerosol. El uso de tensioactivos de esta forma para mantener dispersiones sustancialmente uniformes, se dice que estabiliza las suspensiones.

25 Desafortunadamente, los propelentes de clorofluorocarburos tradicionales ahora se cree que merman el ozono estratosférico, y como consecuencia, se están retirando progresivamente. Esto, a su vez, ha conducido al desarrollo de formulaciones de aerosol para el suministro de fármaco por vía pulmonar que usa los llamados propelentes respetuosos con el medio ambiente. Las clases de propelentes que se cree que producen una merma potencial del ozono mínima en comparación con los CFC son los compuestos perfluorados (PFC) e hidrofluoroalcanos (HFA). Aunque compuestos seleccionados de estas clases pueden funcionar eficazmente como propelentes biocompatibles, muchos de los tensioactivos que eran eficaces estabilizando las suspensiones de fármaco en los CFC ya no son eficaces en estos nuevos sistemas propelentes. Puesto que la solubilidad del tensioactivo disminuye en el HFA, la difusión del tensioactivo en la interfase entre la partícula de fármaco y el HFA se hace extremadamente lenta, conduciendo a un mojado pobre de las partículas de medicamento y una pérdida de la estabilidad de la suspensión. Esta disminución de la solubilidad por los tensioactivos en los propelentes HFA es probable que de como resultado una disminución de la eficacia en relación con cualquier agentes bioactivo incorporado.

30 Más particularmente, las suspensiones de medicamentos en propelentes tienden a agregarse rápidamente. Si el tamaño de partículas del material suspendido no se puede regular y se produce agregación, el orificio de la válvula del envase de aerosol puede atascarse, dejando inoperante el dispositivo de dispensación, o si se usa una válvula de medida, se puede volver imprecisa. Esta agregación o floculación indeseada puede conducir a dosificaciones inadecuadas, que pueden conducir a resultados indeseables, particularmente en el caso de medicamentos de baja dosis y altamente potentes. Además, la agregación de partículas también conduce al rápido descremado o sedimentación de la suspensión. La separación de fase resultante en general se aborda por agitación vigorosa del dispositivo de IDM inmediatamente antes de usar. Sin embargo, es difícil controlar la conformidad del paciente, y muchas suspensiones disponibles en el comercio son tan inestables que incluso pequeños retrasos entre la agitación y el uso pueden afectar a la uniformidad de la dosis.

Los esfuerzos de la técnica anterior para superar las dificultades asociadas con la formación de dispersiones es-

tabilizadas usando propelentes compatibles con el medio ambiente, en general implican la adición de codisolventes miscibles con el HFA (es decir, etanol) y/o la inclusión de diferentes sistemas de tensioactivos. Por ejemplo, varios intentos han tratado de mejorar la estabilidad de la suspensión aumentando la solubilidad de los agentes tensioactivos en los propelentes HFA. Con este fin, la patente de EE.UU. n° 5.118.494, WO 91/11173 y WO 92/00107, describen el uso de tensioactivos fluorados solubles en HFA para mejorar la estabilidad de la suspensión. También se han descrito mezclas de propelentes de HFA con otros codisolventes perfluorados, como en el documento WO 91/04011.

Otros intentos de estabilización, implican la inclusión de tensioactivos no fluorados. En relación con esto, la patente de EE.UU. n° 5.492.688 describe que algunos tensioactivos hidrófilos (con un equilibrio hidrófilo/lipófilo mayor o igual que 9,6) tiene suficiente solubilidad en HFA para estabilizar las suspensiones de medicamentos. El aumento de la solubilidad de los tensioactivos de los IDM no fluorados convencionales (por ejemplo, ácido oleico, lecitina) se dice que también se puede lograr con el uso de codisolventes tales como alcoholes, como se expone en las patentes de EE.UU. n° 5.683.677 y 5.605.674, así como en WO 95/17195. Desafortunadamente, como con los sistemas de codisolvente previamente discutidos de la técnica anterior, simplemente aumentar la repulsión entre partículas, no ha demostrado ser un mecanismo estabilizante eficaz en dispersiones no acuosas, tales como las preparaciones de los IDM.

Además de los sistemas de tensioactivos antes mencionados, se han hecho otros intentos de proporcionar dispersiones estabilizadas en sistemas compatibles con el medio ambiente. Por ejemplo, la solicitud de patente Canadiense n° 2.038.844 describe el uso de suspensiones que comprenden procaterol encapsulado en albúmina térmicamente desnaturalizada. Se dice que las suspensiones proporcionan liberación controlada del agente encapsulado. Otro intento de proporcionar sistemas estables se describe en la solicitud de patente Canadiense n° 2.136.704 que describe formulaciones de aerosol medicinales que comprenden productos secados por pulverización y un propelente hidrogenado. Los polvos según parece contienen bajos niveles de un agente tensioactivo para aumentar la repulsión entre partículas y contrarrestar las fuerzas de atracción. Igualmente, la publicación internacional PCT n° 97/44012 describe sistemas de suspensión que comprenden polvos que incorporan bajos niveles de un agente tensioactivo para crear "fuerzas de repulsión adecuadas" que contrarrestan las fuerzas electrostáticas de atracción. Todavía se describe otro sistema en la publicación internacional PCT n° 97/36574 que discute el uso de polvos en inhaladores de dosis medida. En estos sistemas parece que se añaden por separado los tensioactivos solubles a los sistemas para estabilizar los polvos de medicamento. Cada uno de los sistemas antes mencionado se basa evidentemente en el concepto de la técnica anterior de que la estabilidad de la suspensión se logra en gran medida proporcionando fuerzas repulsivas que contrarrestan las fuerzas atractivas naturales entre partículas. A pesar de dichos intentos, es evidente que ninguno ha podido desarrollar un enfoque de formulación ampliamente aplicable que pueda satisfacer los criterios de demanda de una buena estabilidad de la formulación seca, y que mientras simultáneamente pueda satisfacer los patrones reguladores siempre crecientes para los IDM.

De acuerdo con esto, un objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos y preparaciones que permitan ventajosamente el suministro eficaz de agentes bioactivos en las vías aéreas pulmonares de un paciente que lo necesite.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar preparaciones estabilizadas adecuadas para formación de aerosol y posterior administración a las vías aéreas pulmonares de un paciente que lo necesite.

Todavía es otro objetivo de la presente invención proporcionar dispersiones estabilizadas que sean compatibles para usar en un inhalador de dosis medida y proporcionen niveles de dosificación reproducibles a lo largo de la vida del dispositivo.

La invención proporciona este y otros objetivos descritos y reivindicados en la presente memoria. Con este fin, los procedimientos y composiciones asociadas de la presente invención, proporcionan ampliamente el suministro mejorado de agentes bioactivos usando preparaciones estabilizadas. Preferiblemente, los agentes bioactivos están en una forma para administrar a un paciente por el tracto respiratorio. Más particularmente, la presente invención proporciona la formación y uso de dispersiones estabilizadas (también denominadas dispersiones respiratorias estabilizadas) en sistemas de inhalación, incluyendo inhaladores de dosis medida que comprenden dichas dispersiones y sus componentes individuales. A diferencia de las formulaciones de la técnica anterior para el suministro dirigido de fármacos, la presente invención usa nuevas técnicas para reducir las fuerzas atractivas entre los componentes dispersos y reducir las diferencias de densidad, retardando de esta forma la degradación de las dispersiones descritas por floculación, sedimentación o descremado. Como tal, las preparaciones estables descritas facilitan el suministro de dosis uniforme mediante inhaladores de dosis medida, y permiten dispersiones más concentradas.

Las preparaciones estabilizadas como se definen en las siguientes reivindicaciones, proporcionan estas y otras ventajas mediante el uso de microestructuras perforadas huecas y/o porosas que reducen sustancialmente las fuerzas moleculares de atracción, tales como las fuerzas de Van der Waals, que dominan las preparaciones de dispersión de la técnica anterior. En particular, el uso de microestructuras o micropartículas perforadas (o porosas) que están impregnadas o cargadas por el medio fluido que las rodea, o medio de suspensión, reduce significativamente las fuerzas de atracción perjudiciales entre las partículas. Además, los componentes de las dispersiones se pueden seleccionar para minimizar diferencias de polarizabilidades (es decir, reducir diferencias de la constante de Hamaker) y estabilizar más la preparación. A diferencia de las formulaciones que comprenden partículas sólidas relativamente densas o partículas no porosas (típicamente micronizadas), las dispersiones de la presente invención son sustancialmente homogéneas con

ES 2 205 560 T3

sólo diferencias de poca importancia de densidad entre las partículas definidas por las micropartículas perforadas y el medio de suspensión.

Además de las ventajas no apreciadas hasta ahora asociadas con la formación de preparaciones estabilizadas, la configuración perforada y la gran superficie específica correspondiente permiten que las microestructuras sean transportadas más fácilmente por el flujo de gases durante la inhalación que las partículas no perforadas de tamaños comparables. Esto a su vez, permite que las micropartículas perforadas de la presente invención sean transportadas más eficazmente a los pulmones de un paciente que las estructuras no perforadas tales como, las partículas micronizadas o microesferas relativamente no porosas.

En vista de estas ventajas, las dispersiones de la presente invención son particularmente compatibles con las terapias de inhalación que comprenden la administración de la preparación bioactiva en al menos una parte de las vías aéreas pulmonares. Para los propósitos de la presente solicitud, estas dispersiones estabilizadas que se pretenden para suministro pulmonar, se pueden denominar dispersiones respiratorias. En realizaciones particularmente preferidas, dichas dispersiones respiratorias comprenden un propelente compatible con el medio ambiente, y se usan junto con inhaladores de dosis medida para suministrar eficazmente un agente bioactivo a las vías aéreas pulmonares o conductos nasales de un paciente que lo necesite.

De acuerdo con esto, en una realización, la invención proporciona dispersiones respiratorias estables para suministro pulmonar o nasal de uno o más agentes bioactivos, que comprenden un medio de suspensión que tiene disperso en él una pluralidad de microestructuras perforadas, con un diámetro aerodinámico medio entre 0,5 y 5 μm), que comprende al menos un agente bioactivo, en la que dicho medio de suspensión comprende al menos un propelente e impregna sustancialmente dichas microestructuras perforadas.

Para todas las realizaciones de la invención, las microestructuras perforadas pueden estar formadas por cualquier material biocompatible que proporcione las características físicas necesarias para formar las dispersiones estabilizadas. En relación con esto, las microestructuras comprenden poros, huecos, defectos u otros espacios intersticiales que permiten que el medio de suspensión fluido impregne o perfunda libremente el límite de las partículas, reduciendo así o minimizando las diferencias de densidad entre los componentes de la dispersión. Incluso, dadas estas restricciones, se comprenderá que se puede usar cualquier material o configuración para formar la matriz de la microestructura. En relación con los materiales seleccionados, es conveniente que la microestructura incorpore al menos un tensioactivo. Preferiblemente, este tensioactivo comprenderá un fosfolípido u otro tensioactivo aprobado para uso pulmonar. Como configuración, las realizaciones particularmente preferidas de la invención incorporan microesferas huecas secadas por pulverización que tienen una fina pared porosa relativamente fina que definen un gran agujero interior, aunque también se contemplan otras estructuras que contienen huecos o perforadas.

Junto con las microestructuras perforadas antes discutidas, las dispersiones estabilizadas de la presente invención comprenden además un medio de suspensión de fase continua. Es una ventaja de la presente invención que se puede usar cualquier medio de suspensión biocompatible que tenga una presión de vapor adecuada para actuar como un propelente. Los medios de suspensión particularmente preferidos son compatibles con el uso en un inhalador de dosis medida. En general, los propelentes adecuados para usar en los medios de suspensión de la presente invención son los gases propelentes que se pueden licuar bajo presión a temperatura ambiente, y que por inhalación o uso tópico, son seguros, toxicológicamente inocuos y no tienen efectos secundarios. Además, es conveniente que el medio de suspensión seleccionado sea relativamente no reactivo con respecto a las microestructuras perforadas suspendidas. En relación con esto, los propelentes compatibles en general pueden comprender propelentes de hidrofluoroalcano. Los propelentes particularmente preferidos comprenden 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-difluorometano, 1,1-difluoroetano, y sus combinaciones.

Se comprenderá que la presente invención proporciona además procedimientos para formar dispersiones estabilizadas, que comprenden las etapas de:

combinar una pluralidad de microestructuras perforadas que tienen un diámetro aerodinámico medio entre 0,5 y 5 μm , y que comprenden al menos un agente bioactivo, con un volumen predeterminado de medio de suspensión que comprende al menos un propelente, para proporcionar una mezcla respiratoria en la que dicho medio de suspensión impregna dichas microestructuras perforadas; y

mezclar dicha mezcla respiratoria para proporcionar una dispersión respiratoria sustancialmente homogénea.

Junto con la formación y estabilización de dispersiones, la presente invención es adecuada para el suministro pulmonar de al menos un agente bioactivo usando un inhalador de dosis medida. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "agente bioactivo" se refiere a sustancias que se usan en relación con una aplicación que es de naturaleza terapéutica o diagnóstica tal como procedimientos para el diagnóstico de la presencia o ausencia de una enfermedad en un paciente, y/o procedimientos para tratar la enfermedad en un paciente. Este agente bioactivo se puede incorporar, mezclar con, revestir en, o asociar de otra forma con la microestructura perforada.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona el uso de un propelente en la fabricación de una dispersión estabilizada para el suministro pulmonar de un agente bioactivo, por el cual la dispersión estabilizada de la invención

ES 2 205 560 T3

forma aerosol usando un inhalador de dosis medida para proporcionar un medicamento en forma de aerosol, que se administra al menos en una parte de las vías aéreas pulmonares de un paciente que lo necesite.

5 Las dispersiones de acuerdo con la invención se pueden usar en procedimientos de suministro pulmonar de uno o más agentes bioactivos, que comprenden las etapas de:

proporcionar un depósito presurizado que contiene una dispersión respiratoria estabilizada, que comprende un medio de suspensión que tiene disperso en él una pluralidad de microestructuras perforadas que comprenden uno o más agentes bioactivos, en el que dicho medio de suspensión comprende un propelente e impregna sustancialmente dichas microestructuras perforadas;

10 formar aerosol de dicha dispersión respiratoria liberando presión en el depósito presurizado para proporcionar un medicamento en forma de aerosol que comprende dichas microestructuras perforadas; y

15 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho medicamento en forma de aerosol en al menos una parte de las vías pulmonares de un paciente que lo necesite.

Se comprenderá que, debido a las características aerodinámicas proporcionadas preferiblemente por las microestructuras perforadas descritas, la presente invención es particularmente eficaz para suministrar el agente bioactivo seleccionado en los conductos bronquiales.

20 En relación con la administración, la invención se puede usar en sistemas para administrar uno o más agentes bioactivos a un paciente. En realizaciones preferidas, los sistemas comprenden un inhalador de dosis medida. De acuerdo con esto, la presente invención es particularmente adecuada para sistemas de administración pulmonar de un agente bioactivo, que comprende:

un depósito de fluido;

30 una válvula para medir de funcionamiento asociado con dicho depósito de fluido; y

una dispersión estabilizada en dicho depósito de fluido, en el que dicha dispersión estabilizada comprende un medio de suspensión que tiene disperso en él una pluralidad de microestructuras perforadas que comprenden al menos un agente bioactivo, en la que dicho medio de suspensión comprende al menos un propelente e impregna sustancialmente dichas microestructuras perforadas.

35 Como agentes bioactivos compatibles, los expertos en la técnica comprenderán que se puede incorporar cualquier agente terapéutico o de diagnóstico en las dispersiones estabilizadas de la presente invención. Por ejemplo, el agente bioactivo se puede seleccionar del grupo constituido por antialérgicos, broncodilatadores, broncoconstrictores, tensioactivos pulmonares, analgésicos, antibióticos, inhibidores o antagonistas de leucotrienos, anticolinérgicos, inhibidores de células cebadas, antihistaminas, antiinflamatorios, antineoplásicos, anestésicos, antituberculosis, agentes de formación de imágenes, agentes cardiovasculares, enzimas, esteroides, material genético, vectores víricos, agentes antisentido, proteínas, péptidos y sus combinaciones. Como se ha indicado antes, el agente o agentes bioactivos seleccionados, se pueden usar como el único componente estructural de las microestructuras perforadas. A la inversa, las microestructuras perforadas pueden comprender uno o más componentes (es decir, materiales estructurales, tensioactivos, excipientes, etc.) además de los agentes bioactivos incorporados. En realizaciones particularmente preferidas, las microestructuras perforadas comprenderán concentraciones relativamente altas de tensioactivo (mayor que aproximadamente 10% en peso/peso) junto con el(los) agente(s) bioactivo(s) incorporado(s).

40 Así, otro aspecto de la invención proporciona dispersiones respiratorias para suministro pulmonar de uno o más agentes bioactivos, que comprenden un medio de suspensión que tiene disperso en él una pluralidad de micropartículas, que tiene un diámetro aerodinámico medio menor que 5 μm , que comprende más de aproximadamente 20% en peso/peso de tensioactivo, y al menos un agente bioactivo, en el que dicho medio de suspensión comprende al menos un propelente. Los expertos en la técnica comprenderán que debido a sus otras características fisicoquímicas, la morfología de las partículas con alto contenido de tensioactivo incorporado puede variar sin desestabilizar sustancialmente la dispersión. Así, las dispersiones estabilizadas pueden estar formadas por dichas partículas incluso si presentan porosidad relativamente baja o son sustancialmente sólidas. Es decir, aunque las realizaciones preferidas de la presente invención comprenderán microestructuras o microsferas perforadas asociadas con altos niveles de tensioactivos, se pueden formar dispersiones aceptables usando partículas de porosidad relativamente baja con la misma concentración de tensioactivo. En relación con esto, se contempla que dichas realizaciones específicamente están dentro del alcance de la presente invención.

45 Además de los componentes antes mencionados, las dispersiones estabilizadas pueden comprender opcionalmente uno o más aditivos para potenciar más la estabilidad o aumentar la biocompatibilidad. Por ejemplo, se pueden asociar diferentes tensioactivos, codisolventes, agentes osmóticos, estabilizantes, queladores, tampones, moduladores de la viscosidad, modificadores de la solubilidad y sales, con la microestructura perforada, medio o suspensión o ambos. Los expertos en la técnica comprenderán el uso de dichos aditivos, y las cantidades específicas, proporciones y tipos de agentes se pueden determinar empíricamente sin demasiada experimentación.

ES 2 205 560 T3

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la siguientes descripción detallada de sus realizaciones de ejemplo preferidas.

5 Las Figuras 1A1 a 1F2, ilustran cambios en la morfología de la partícula en función de la variación de la proporción de agente de soplado fluorocarbonado a fosfolípido (PFC/PC) presente en la alimentación en el secado por pulverización. Las micrografías producidas usando técnicas de microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión, muestran que en ausencia de FC, o con proporciones bajas de PFC/PC, las microestructuras secadas por pulverización resultantes que comprenden sulfato de gentamicina no son particularmente huecas o porosas. Al contrario, con proporciones altas de PFC/PC, las partículas contienen numerosos poros y son sustancialmente huecas con paredes finas.
10

La figura 2 es una imagen de microscopía electrónica de barrido de microestructuras perforadas que comprenden cromolín sódico, que ilustran una morfología hueca/porosa preferida.

15 Las Figuras 3A a 3D son fotografías que ilustran la mayor estabilidad proporcionada por las dispersiones de la presente invención con el tiempo, comparadas con una formulación de cromolín sódico comercial (Intal, Rhone-Poulenc-Rorer). En las fotografías, la formulación comercial de la izquierda se separa rápidamente, mientras que la dispersión de la derecha, formada de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria, permanece estable en un periodo de tiempo prolongado.
20

Aunque la presente invención se puede realizar de muchas formas diferentes, en esta memoria se describen sus realizaciones ilustrativas específicas que ejemplifican los principios de la invención. Hay que recalcar que la presente invención no se limita a las realizaciones específicas ilustradas.

25 Como se ha expuesto antes, la presente invención proporciona procedimientos y composiciones que permiten la formación de suspensiones estabilizadas que se pueden usar ventajosamente para suministrar agentes bioactivos. La mayor estabilidad de las suspensiones se logra principalmente disminuyendo las fuerzas de atracción de Van der Waals entre las partículas suspendidas, y reduciendo las diferentes de densidad entre el medio de suspensión y las partículas. De acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria, el aumento de la estabilidad de la suspensión se puede transmitir diseñando microestructuras perforadas, que después se dispersan en un medio de suspensión compatible.
30 En relación con esto, las microestructuras perforadas preferiblemente comprenden poros, agujeros, huecos, defectos u otros espacios intersticiales que permiten que el medio de suspensión fluido impregne o perfunda libremente los bordes de la partícula. Las realizaciones particularmente preferidas comprenden microestructuras perforadas que son tanto huecas como porosas, de aspecto casi de panal o tipo espuma. En realizaciones especialmente preferidas, las microestructuras perforadas comprenden microesferas secadas por pulverización, huecas y porosas.
35

Con respecto a la presente memoria descriptiva, las expresiones “microestructuras perforadas” y “micropartículas perforadas” se usan para describir productos porosos, que preferiblemente comprenden un agente bioactivo, distribuido por el medio de suspensión de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria. De acuerdo con esto, las presentes expresiones se pueden usar de forma intercambiable a lo largo de la presente memoria descriptiva salvo que el marco del contexto indique otra cosa.
40

Cuando las microestructuras perforadas se ponen en el medio de suspensión (es decir, propelente), el medio de suspensión es capaz de impregnar las partículas, creando de esta forma una “homodispersión”, en la que tanto la fase continua como la dispersa son sustancialmente indistinguibles. Puesto que las partículas definidas o “reales” (es decir, las que comprenden el volumen circunscrito por la matriz de la micropartícula) están compuestas casi enteramente del medio en el que están suspendidas, las fuerzas que conducen a la agregación de partículas (floculación) son minimizadas. Adicionalmente, las diferencias de densidad entre las partículas definidas y la fase continua se minimizan al tener las microestructuras llenas con el medio, retrasando así eficazmente el descremado o la sedimentación de las partículas. Así, las suspensiones estabilizadas de la presente invención son particularmente compatibles con terapias de inhalación, y se pueden usar junto con inhaladores de dosis medida (IDM), para mejorar la reproducibilidad de la dosis, reducir el atasco de la válvula del IDM, aumentar la fracción de partículas finas, y reducir la deposición en la garganta y los efectos secundarios resultantes.
50

55 Las suspensiones típicas de la técnica anterior para terapia de inhalación comprenden partículas micronizadas sólidas y cantidades pequeñas (<1% en peso/peso) de tensioactivo (por ejemplo, lecitina, Span-85, ácido oleico) para aumentar la repulsión electrostática entre partículas. En claro contraste, las suspensiones de la presente invención no están diseñadas para aumentar la repulsión entre partículas, si no para disminuir las fuerzas de atracción entre partículas. Las fuerzas principales que conducen a la floculación en medio no acuoso son fuerzas de atracción de Van der Waals. Las fuerzas de Van der Waals son de origen mecanocuántico, y se pueden visualizar como atracciones entre dipolos que oscilan (es decir, interacciones de dipolo inducido-dipolo inducido). Las fuerzas de dispersión son de alcance extremadamente corto y de magnitud de la sexta potencia de la distancia entre los átomos. Cuando dos cuerpos macroscópicos se acercan entre sí, las atracciones de dispersión entre los átomos se suman. La fuerza resultante es de acción considerablemente mayor, y depende de la geometría de los cuerpos que interaccionan.
60

Más específicamente, para dos partículas esféricas, la magnitud del potencial de Van der Waals V_A se puede aproximar por:
65

ES 2 205 560 T3

$$V_A = \frac{-A_{ef} R_1 R_2}{6H_0 (R_1 + R_2)},$$

5 en la que A_{ef} es la constante de Hamaker eficaz que da cuenta de la naturaleza de las partículas y del medio, H_0 es la distancia entre partículas, y R_1 y R_2 son los radios de las partículas esféricas 1 y 2. La constante de Hamaker eficaz es proporcional a la diferencia de polarizabilidades de las partículas dispersas y el medio de suspensión: $A_{ef} = (\sqrt{A_{MS}} - \sqrt{A_{PART}})^2$, en la que A_{MS} y A_{PART} son las constantes de Hamaker para el medio de suspensión y las partículas respectivamente. Cuando las partículas suspendidas y el medio de suspensión se hacen de naturaleza similar, A_{MS} y A_{PART} son de magnitud más próxima, y A_{ef} y V_A se hacen más pequeños. Es decir, reduciendo las diferencias entre la constante de Hamaker asociada con el medio de suspensión y la constante de Hamaker asociada con las partículas dispersas, se puede reducir la constante de Hamaker eficaz (y correspondientes fuerzas de atracción de Van der Waals).

15 Una forma de minimizar las diferencias entre las constantes de Hamaker es crear una “homodispersión”, es decir, hacer tanto la fase continua como la dispersa esencialmente indistinguibles como se ha discutido antes. Además de explotar la morfología de las partículas para reducir la constante de Hamaker eficaz, los componentes de la matriz estructural (que definen las microestructuras perforadas) preferiblemente se elegirán de forma que presenten una constante de Hamaker relativamente cercana a la del medio de suspensión seleccionado. En relación con esto, se pueden usar los valores reales de las constantes de Hamaker del medio de suspensión y de los componentes de las partículas para determinar la compatibilidad de los ingredientes de la dispersión, y proporcionar una buena indicación de la estabilidad de la preparación. Alternativamente, se pueden seleccionar componentes de las microestructuras perforadas y medios de suspensión relativamente compatibles usando valores físicos característicos fácilmente apreciables que coincidan con las constantes de Hamaker medibles.

25 En relación con esto, se ha encontrado que los valores del índice de refracción de muchos compuestos tienden a ser de la misma escala que la correspondiente constante de Hamaker. De acuerdo con esto, se pueden usar valores del índice de refracción fácilmente medibles para proporcionar una indicación bastante buena de que combinación de medio de suspensión y excipientes de las partículas proporcionará una dispersión que tenga una constante de Hamaker eficaz relativamente baja y estabilidad asociada. Se comprenderá que, puesto que los índices de refracción de los compuestos están ampliamente disponibles o se pueden derivar fácilmente, el uso de dichos valores permite la formación de dispersiones estabilizadas de acuerdo con la presente invención, sin excesiva experimentación. Sólo con el propósito de ilustrar, en la Tabla I inmediatamente a continuación se proporcionan los índices de refracción de varios compuestos, compatibles con las dispersiones descritas.

TABLA I

Compuesto	Índice de refracción
HFA-134a	1,172
HFA-227	1,223
CFC-12	1,287
CFC-114	1,288
PFOB	1,305
Manitol	1,333
Etanol	1,361
n-Octano	1,397
DMPC	1,43
Pluronic F-68	1,43
Sacarosa	1,538
Hidroxietil-almidón	1,54
Cloruro sódico	1,544

55 De acuerdo con los componentes de dispersión compatible antes expuestos, los expertos en la técnica comprenderán que se prefiere la formación de dispersiones en las que los componentes tengan una diferencia de índice de refracción de menos de aproximadamente 0,5. Es decir, el índice de refracción del medio de suspensión preferiblemente se diferenciará en aproximadamente 0,5 del índice de refracción asociado con las partículas o microestructuras perforadas. También se comprenderá que, el índice de refracción del medio de suspensión y las partículas se puede medir directamente o aproximar usando los índices de refracción del componente mayoritario en cada fase respectiva. Para las microestructuras perforadas, el componente mayoritario se puede determinar en una base de porcentaje en peso. Para el medio de suspensión, el componente mayoritario típicamente se dará en una base de porcentaje en volumen. En realizaciones preferidas de la presente invención, el valor de la diferencia de índice de refracción preferiblemente será menor que aproximadamente 0,45, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,35, o incluso menor que aproximadamente 0,3. Dado que estas diferencias de índice de refracción más bajos implican mayor estabilidad de la dispersión, las realizaciones particularmente preferidas comprenden diferencias del índice menores que aproximadamente 0,28, aproximadamente 0,25, aproximadamente 0,15, o incluso menor que aproximadamente 0,1. Se supone que un experto en la técnica podrá determinar que excipientes son particularmente compatibles sin demasiada experimentación, dada

ES 2 205 560 T3

la presente descripción. En la elección final de los excipientes preferidos también influyen otros factores, incluyendo la biocompatibilidad, estado regulador, facilidad de fabricación, y coste.

5 A diferencia de los intentos de la técnica anterior para proporcionar suspensiones estabilizadas que requieren excipientes (es decir, tensioactivos) que sean solubles en el medio de suspensión, la presente invención proporciona dispersiones estabilizadas, al menos en parte, por inmovilización del(los) agente(s) bioactivo(s) y excipientes en la matriz estructural de las microestructuras huecas y porosas. De acuerdo con esto, los excipientes preferidos útiles en la presente invención son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión. En dichas condiciones, incluso tensioactivos tales como, por ejemplo, lecitina, no se puede considerar que tengan propiedades de tensioactivo en la
10 presente invención, puesto que la función de tensioactivo requiere que el anfífilo sea razonablemente soluble en el medio de suspensión. El uso de excipientes insolubles también reduce el potencial del crecimiento de partículas por maduración de Ostwald.

15 Como se ha discutido antes, la minimización de las diferencias de densidad entre las partículas y la fase continua depende en gran medida de la naturaleza perforada y/o hueca de las microestructuras, de forma que el medio de suspensión constituya la mayor parte del volumen de la partícula. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "volumen de la partícula" corresponde al volumen de medio de suspensión que podría ser desplazado por las partículas huecas/porosas incorporadas si fueran sólidas, es decir, el volumen definido por el límite de la partícula. Para los propósitos de explicación, y como se ha discutido antes, estos volúmenes de partículas cargados de fluido se pueden denominar como "partículas reales". Preferiblemente, el volumen medio de la cubierta o matriz del agente bioactivo/excipiente (es decir, el volumen de medio realmente desplazado por la microestructura perforada) comprenden menos de 70% del volumen medio de partículas (o menos de 70% de la partícula real). Más preferiblemente, el volumen de matriz de la micropartícula comprende menos de aproximadamente 50%, 40%, 30% o incluso 20% del volumen medio de las partículas. Incluso más preferiblemente, el volumen medio de la cubierta/matriz comprende
20 menos de aproximadamente 10%, 5% o 3% del volumen medio de las partículas. Los expertos en la técnica entenderán que, dichos volúmenes de la matriz o cubierta típicamente contribuyen poco a la densidad real de la partícula, que viene dictada fundamentalmente por el medio de suspensión que se encuentra en ella. Por supuesto, en realizaciones seleccionadas los excipientes usados para formar la microestructura perforada se pueden elegir de forma que la densidad de la matriz o cubierta resultante se aproxime a la densidad del medio de suspensión que lo rodea.

30 Se entenderá además que, el uso de dichas microestructuras permitirá que la densidad aparente de las partículas reales se acerque a la del medio de suspensión, eliminando sustancialmente las fuerzas de Van der Waals de atracción. Además, como se ha discutido previamente, los componentes de la matriz de la micropartícula se seleccionan preferiblemente, siempre que sea posible dadas otras consideraciones, para que se aproximen la densidad del medio de suspensión. De acuerdo con esto, en realizaciones preferidas de la presente invención, las partículas reales y el medio de suspensión tendrán una diferencia de densidad menor que aproximadamente $0,6 \text{ g/cm}^3$. Es decir, la densidad media de las partículas reales (definida por los límites de la matriz) se diferenciará en aproximadamente $0,6 \text{ g/cm}^3$ del medio de suspensión. Más preferiblemente, la densidad media de las partículas reales se diferenciará en 0,5, 0,4, 0,3 ó $0,2 \text{ g/cm}^3$ del medio de suspensión seleccionado. Incluso en realizaciones más preferidas la diferencia de densidad será
35 menor que aproximadamente 0,1, 0,05, 0,01 o incluso menor que $0,005 \text{ g/cm}^3$.

40 Además de las ventajas antes mencionadas, el uso de partículas huecas, y porosas, permite la formación de dispersiones fluidas que comprenden fracciones volumétricas, de las partículas en suspensión mucho mayores. Hay que entender que la formulación de las dispersiones de la técnica anterior con fracciones volumétricas que se acercan al empaquetamiento compacto, en general dan como resultado aumentos espectaculares del comportamiento viscoelástico de la dispersión. El comportamiento reológico de este tipo no es adecuado para las aplicaciones de IDM. Los expertos en la técnica comprenderán que, la fracción volumétrica de partículas se puede definir como la relación del volumen aparente de las partículas (es decir, el volumen de la partícula) respecto al volumen total del sistema. Cada sistema tiene una fracción volumétrica o fracción de empaquetamiento máxima. Por ejemplo, las partículas en una
45 disposición cúbica simple llegan a una fracción de empaquetamiento máxima de 0,52, mientras que las de configuración de empaquetamiento compacto cúbico/hexagonal centrado en las caras alcanza una fracción de empaquetamiento máximo de aproximadamente 0,74. Para partículas no esféricas o sistemas polidispersos, los valores obtenidos son diferentes. De acuerdo con esto, la fracción de empaquetamiento máximo, a menudo se considera que es un parámetro empírico para un sistema determinado.

50 Aquí, se ha encontrado sorprendentemente que las estructuras porosas de la presente invención no presentan comportamiento viscoelástico indeseable incluso con altas fracciones volumétricas, que se acercan al empaquetamiento compacto. Al contrario, permanecen como suspensiones poco viscosas, fluidas que no tienen o tienen poca tensión comparadas con suspensiones análogas que comprenden partículas sólidas. La baja viscosidad de las suspensiones descritas se cree que se debe, al menos en gran parte, a la atracción de Van der Waals relativamente baja entre las partículas huecas y porosas cargadas de fluido. Así, en realizaciones seleccionadas la fracción volumétrica de las dispersiones descritas es mayor que aproximadamente 0,3. Otras realizaciones pueden tener valores de empaquetamiento del orden de 0,3 a aproximadamente 0,5, o del orden de 0,5 a aproximadamente 0,8, con los valores más altos acercándose a un estado de empaquetamiento compacto. Además, puesto que la sedimentación de las partículas tiende
55 a disminuir naturalmente cuando la fracción volumétrica se acerca al empaquetamiento compacto, la formación de dispersiones relativamente concentradas puede aumentar más la estabilidad de la formulación.

Aunque los procedimientos y composiciones de la presente invención se pueden usar para formar suspensiones

ES 2 205 560 T3

relativamente concentradas, los factores estabilizantes funcionan igual de bien con volúmenes de empaquetamiento mucho menores, y dichas dispersiones se contempla que están dentro del alcance de la presente descripción. En relación con esto, se comprenderá que las dispersiones que comprenden fracciones volumétricas bajas son extremadamente difíciles de estabilizar usando técnicas anteriores. Al contrario, las dispersiones que incorporan microestructuras perforadas que comprenden un agente bioactivo como se describe en la presente memoria, son particularmente estables incluso con fracciones volumétricas bajas. De acuerdo con esto, la presente invención permite formar y usar dispersiones estabilizadas, y particularmente dispersiones respiratorias, con fracciones volumétricas menores que 0,3. En algunas realizaciones preferidas, la fracción volumétrica es aproximadamente 0,0001-0,03, más preferiblemente 0,001-0,01. Todavía otras realizaciones preferidas comprenden suspensiones estabilizadas que tienen fracciones volumétricas de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1.

Las microestructuras perforadas de la presente invención también se pueden usar para estabilizar suspensiones diluidas de agentes bioactivos micronizados. En dichas realizaciones las microestructuras perforadas se pueden añadir para aumentar la fracción volumétrica de partículas en la suspensión, aumentando así la estabilidad de la suspensión frente al descremado o sedimentación. Además, en estas realizaciones las microestructuras incorporadas también pueden actuar para prevenir el acercamiento (agregación) de las partículas de fármaco micronizadas. Hay que comprender, que las microestructuras perforadas incorporadas en dichas realizaciones no comprenden necesariamente un agente bioactivo. Más bien, pueden estar formadas exclusivamente de diferentes excipientes, incluyendo tensioactivos.

Como se indica a lo largo de la presente memoria descriptiva, las dispersiones de la presente invención preferiblemente están estabilizadas. En un sentido amplio, la expresión “dispersión estabilizada” se mantendrá para significar cualquier dispersión que resista la agregación, floculación o descremado en el grado requerido para proporcionar el suministro eficaz de un agente bioactivo. Aunque los expertos en la técnica comprenderán que hay varios procedimientos que se pueden usar para evaluar la estabilidad de una dispersión dada, un procedimiento preferido para los propósitos de la presente invención comprende la determinación del tiempo de sedimentación o descremado. En relación con esto, el tiempo de descremado se definirá como el tiempo para que las partículas de fármaco suspendidas se descremen a la 1/2 del volumen del medio de suspensión. Igualmente, el tiempo de sedimentación se puede definir como el tiempo que tardan las partículas en sedimentar a la 1/2 del volumen del medio líquido. Una forma relativamente sencilla de determinar el tiempo de descremado de una preparación es proporcionar la suspensión de partículas en un vial de vidrio sellado. Los viales se agitan o mezclan para proporcionar dispersiones relativamente homogéneas que después se apartan y se observan usando una instrumentación adecuada o inspección visual. Después se anota el tiempo necesario para que las partículas suspendidas descremen a la 1/2 del volumen del medio de suspensión (es decir, alcancen la mitad superior del medio de suspensión) o sedimenten en la 1/2 del volumen (es decir, se depositen en la 1/2 inferior del medio). Son preferidas las formulaciones de suspensiones que tienen un tiempo de descremado mayor que 1 minuto e indican estabilidad adecuada. Más preferiblemente, las dispersiones estabilizadas comprenden tiempos de comprenderán mayores que 1, 2, 5, 10, 15, 20 ó 30 minutos. En realizaciones particularmente preferidas, las dispersiones estabilizadas presentan tiempos de descremado mayores que aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5 ó 3 horas. Periodos de tiempo sustancialmente equivalentes para los tiempos de sedimentación indican dispersiones compatibles.

Independientemente de la composición final o tiempo exacto de descremado, las dispersiones respiratorias estabilizadas de la presente invención, preferiblemente comprenden una pluralidad de microestructuras perforadas, o micropartículas, que están dispersas o suspendidas en el medio de suspensión. En dichos casos, las microestructuras perforadas comprenden una matriz estructural que presenta, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aperturas, perforaciones o agujeros que permiten que el medio de suspensión que las rodean impregnen, llenen o difundan libremente por la microestructura. La forma absoluta (a diferencia de la morfología) de la microestructura perforada en general no es crítica y cualquier configuración global que proporcione las características de estabilización deseadas se contempla que está dentro del alcance de la invención. De acuerdo con esto, las realizaciones preferidas pueden comprender formas aproximadamente microesféricas. Sin embargo, también son compatibles las partículas colapsadas deformadas o fracturadas. Con esta advertencia, se comprenderá que, las realizaciones particularmente preferidas de la invención comprenden microesferas huecas y porosas, secadas por pulverización.

Con el fin de maximizar la estabilidad de la dispersión y optimizar la distribución cuando se administra, el tamaño medio geométrico de partículas de las microestructuras perforadas es preferiblemente aproximadamente 0,5-50 μm , más preferiblemente 1,30 μm . Se comprenderá que las partículas grandes (es decir mayores que 50 μm) no se deben usar, ya que las partículas grandes pueden tender a agregarse, separarse de la suspensión y atascar la válvula u orificio del envase. En realizaciones especialmente preferidas, el tamaño medio geométrico de las partículas (o diámetro) de las microestructuras perforadas es menor que 20 μm o menor que 10 μm . Más preferiblemente, el diámetro medio geométrico es menor que aproximadamente 5 μm , e incluso más preferiblemente, menor que aproximadamente 2,5 μm . En realizaciones especialmente preferidas, las microestructuras perforadas comprenderán un polvo de cubiertas microesféricas huecas y porosas y secas de aproximadamente 1 a 10 μm de diámetro, con espesores de cubierta de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 0,5 μm . Una ventaja particular de la presente invención es que la concentración de partículas de las dispersiones y componentes estructurales de la matriz se puede ajustar para optimizar las características de suministro del tamaño de partículas seleccionado.

Como se discute a lo largo de la presente memoria descriptiva, la porosidad de las microestructuras puede ser una parte significativa para establecer la estabilidad de la dispersión. En relación con esto, la porosidad media de las microestructuras perforadas se puede determinar por microscopía electrónica acoplada con técnicas de formación

de imágenes modernas. Más específicamente, las micrografías electrónicas de las muestras representativas de las microestructuras perforadas se pueden obtener y analizar digitalmente para cuantificar la porosidad de la preparación. Dicha metodología es conocida en la técnica, y se puede asumir sin excesiva experimentación.

5 Para los propósitos de la invención, la porosidad media (es decir, el porcentaje de superficie específica de las partículas que está abierta al interior y/o un hueco central) de las microestructuras perforadas, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 80%. En realizaciones más preferidas, la porosidad media estará en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 40%. Basándose en parámetros de producción seleccionados, la porosidad media puede ser mayor de aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% de la superficie
10 específica de la microestructura. En otras realizaciones, la porosidad media de las microestructuras puede ser mayor que aproximadamente 40%, 50%, 60%, 70% o incluso 80%. Los propios poros, típicamente tienen un tamaño en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 400 nm, con tamaños medios de poros en el intervalo de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. En realizaciones particularmente preferidas, el tamaño medio de poros estará en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 100 nm. Como puede verse en las Figuras 1A1 a 1F2, y como se discute con más detalle a continuación, una ventaja significativa de la presente invención es
15 que el tamaño de poros y la porosidad se pueden controlar estrechamente por selección cuidadosa de los componentes incorporados y parámetros de producción.

20 Junto con la configuración geométrica, el diseño perforado o poroso y/o hueco de las microestructuras también juega un papel importante en las propiedades del aerosol resultante cuando se activa el IDM. En relación con esto, la estructura perforada y superficie específica relativamente alta de las micropartículas dispersas les permite ser arrastradas junto con el flujo de gases durante la inhalación con mayor facilidad para distancias más largas, que las partículas no perforadas de tamaño similar. Debido a su alta porosidad, la densidad de las partículas es significativamente menor que 1,0 g/cm³, típicamente menor que 0,5 g/cm³, con más frecuencia del orden de 0,1 g/cm³, y tan
25 bajo como 0,01 g/cm³. A diferencia del tamaño geométrico de partículas, el tamaño aerodinámico de partículas, d_{aer} , de las microestructuras perforadas depende sustancialmente de la densidad de las partículas, ρ : $d_{\text{aer}} = d_{\text{geo}}\rho$, en la que d_{geo} es el diámetro geométrico. Para una densidad de partículas de 0,1 g/cm³, d_{aer} será aproximadamente tres veces más pequeño que d_{geo} , conduciendo a una mayor deposición de partículas en las regiones periféricas del pulmón y la correspondientemente menor deposición en la garganta. En relación con esto, el diámetro medio aerodinámico de las
30 microestructuras perforadas es menor que 5 μm , más preferiblemente menor que aproximadamente 3 μm y, en realizaciones particularmente preferidas, menor que aproximadamente 2 μm . Dichas distribuciones de partículas actuarán para aumentar la deposición profunda en el pulmón del agente administrado.

35 Como se mostrará posteriormente en los Ejemplos, la distribución del tamaño de partículas de las formulaciones de aerosol de la presente invención, se puede medir por técnicas convencionales tales como, por ejemplo, impacto de cascada o por procedimientos analíticos de tiempo de vuelo. La determinación de la dosis emitida en inhalaciones pre-surzadas se hizo de acuerdo con el procedimiento propuesto en la farmacopea de EE.UU. (*Pharmacopeial Previews*, 22(1986) 3065) que se incorpora en la presente memoria como antecedente. Estas técnicas y técnicas relacionadas permiten calcular la "fracción de partículas finas" del aerosol, que corresponde a las partículas que tiene probabilidad de
40 ser depositadas eficazmente en los pulmones. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "fracción de partículas finas" se refiere al porcentaje de la cantidad total de medicamento activo suministrada por accionamiento desde la boquilla a las placas 2-7 de un impactador de cascada de Andersen de 8 etapas. Basándose en dichas mediciones, las formulaciones de la presente invención preferiblemente tendrán una fracción de partículas finas de aproximadamente 20% o más en peso de las microestructuras perforadas (peso/peso). Más preferiblemente, presentarán una fracción de
45 partículas finas de aproximadamente 25% a 80% en peso/peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 30 a 70% en peso/peso. En realizaciones seleccionadas la presente invención preferiblemente comprenderá una fracción de partículas finas mayor que aproximadamente 30%, 40%, 50%, 80%, 70% u 80% en peso.

50 Además, también se ha encontrado que las formulaciones de la presente invención presentan tasas de deposición relativamente bajas, cuando se comparan con las preparaciones de la técnica anterior, en el puerto de inducción y en las placas 0 y 1 del impactador. La deposición en estos componentes está relacionada con la deposición en la garganta en seres humanos. Más específicamente, los inhaladores de CFC disponibles en el comercio han simulado deposiciones en la garganta de aproximadamente 40-70% (peso/peso) de la dosis total, mientras que las formulaciones de la presente invención típicamente depositan menos de aproximadamente 20% en peso/peso. De acuerdo con esto, las
55 realizaciones preferidas de la presente invención han simulado deposiciones en la garganta de menos de aproximadamente 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% o incluso 10% en peso/peso. Los expertos en la técnica entenderán que la disminución significativa de deposición en la garganta proporcionada por la presente invención, dará como resultado la correspondiente disminución de los efectos secundarios locales asociados, tales como irritación de la garganta y candidiasis.

60 Con respecto al ventajoso perfil de deposición proporcionado por la presente invención, es conocido que los propulsores de los IDM típicamente fuerzan a las partículas suspendidas fuera del dispositivo a una alta velocidad hacia la parte posterior de la garganta. Puesto que las formulaciones de la técnica anterior típicamente contienen un porcentaje significativo de partículas grandes y/o agregados, hasta dos terceras partes o más de la dosis emitida puede impactar
65 en la garganta. Pero, como se ha discutido antes, las dispersiones estabilizadas de la presente invención dan como resultado una deposición en la garganta sorprendentemente baja cuando se administran. Sin querer ligarse por ninguna teoría particular, parece que la menor deposición en la garganta proporcionada por la presente invención, resulta de la disminución de agregación de las partículas y de la morfología hueca y/o porosa de las microestructuras incorpo-

ES 2 205 560 T3

radas. Es decir, la naturaleza hueca y porosa de las microestructuras dispersas reduce la velocidad de las partículas en la corriente de propelente, igual que una pelota de aire viaja más despacio que una pelota de béisbol. Así, más que impactar y pegar en la parte posterior de la garganta, las partículas que viajan relativamente lentas son sometidas a la inhalación del paciente. De acuerdo con esto, un porcentaje sustancialmente más alto del agente bioactivo administrado se deposita en los conductos aéreos pulmonares donde puede ser absorbido eficazmente.

Cualquier configuración y/o distribución de tamaños es finalmente seleccionada por la microestructura perforada, la composición de la matriz estructural determinante puede comprender cualquiera de una serie de materiales biocompatibles. Se entenderá que, tal como se usa en la presente memoria, las expresiones “matriz estructural” o “matriz de la microestructura” son equivalentes y se debe considerar que significan cualquier material sólido que forma las microestructuras perforadas que definen una pluralidad de vacíos, aperturas, huecos, defectos, poros, agujeros, fisuras, etc. que promueven la formación de dispersiones estabilizadas, como se ha explicado antes. La matriz estructural puede ser soluble o insoluble en un entorno acuoso. En realizaciones preferidas, la microestructura perforada definida por la matriz estructural comprende una microesfera porosa, hueca, secada por pulverización, que incorpora al menos un tensioactivo. Para otras realizaciones seleccionadas, el material en partículas se puede revestir una o más veces con polímeros, tensioactivos u otros compuestos que ayudan a la suspensión.

Más generalmente, las microestructuras perforadas pueden estar formadas de cualquier material biocompatible que sea relativamente estable y preferiblemente insoluble con respecto al medio de suspensión seleccionado, y pueda proporcionar la configuración perforada necesaria. Aunque se puede usar una amplia variedad de materiales para formar las partículas, en realizaciones particularmente preferidas, la matriz estructural está asociada con o comprende, un tensioactivo, tal como un fosfolípido o tensioactivo fluorado. Aunque no es necesario, la incorporación de un tensioactivo compatible puede mejorar la estabilidad de las dispersiones respiratorias, aumentar la deposición pulmonar y facilitar la preparación de la suspensión. Además, alterando los componentes, se puede ajustar la densidad de la matriz estructural para aproximarse a la densidad del medio que lo rodea y estabilizar más la dispersión. Finalmente, como se discutirá con más detalle a continuación, las microestructuras perforadas preferiblemente comprenden al menos un agente bioactivo.

Como se ha expuesto antes, las microestructuras perforadas de la presente invención opcionalmente se pueden asociar con, o comprender uno o más tensioactivos. Además, los tensioactivos miscibles se pueden combinar opcionalmente con la fase líquida del medio de suspensión. Los expertos en la técnica comprenderán que el uso de tensioactivos, aunque no es necesario para practicar la presente invención, puede aumentar más la estabilidad de la dispersión, simplificar los procedimientos de formulación o aumentar la biodisponibilidad cuando se administra. Con respecto a los IDM, los tensioactivos sirven además para lubricar la válvula medidora, asegurando así la reproducibilidad uniforme del accionamiento de la válvula y precisión de la dosis dispersa. Por supuesto, se contempla que están dentro de la invención las combinaciones de tensioactivos, incluyendo el uso de uno o más en la fase líquida y uno o más asociados con las microestructuras perforadas. Por “asociado con o comprende” se entiende que la matriz estructural o microestructura perforada puede incorporar, adsorber, absorber, estar revestida o estar formada por el tensioactivo.

En un sentido amplio, los tensioactivos adecuados para usar en la presente invención, incluyen cualquier compuesto o composición que ayude a la formación y mantenimiento de las dispersiones respiratorias estabilizadas formando una capa en la interfase entre la matriz estructural y el medio de suspensión. El tensioactivo puede comprender un solo compuesto o una combinación de compuestos, tal como en el caso de cotensioactivos. Los tensioactivos particularmente preferidos son sustancialmente insolubles en el propelente, no fluorados, y se seleccionan del grupo constituido por lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos no iónicos, y combinaciones de dichos agentes. Se debe destacar que, además de los tensioactivos antes mencionados, los tensioactivos fluorados adecuados (es decir biocompatibles) son compatibles con las enseñanzas de la presente memoria, y se pueden usar para proporcionar las preparaciones estabilizadas deseadas.

Los lípidos, incluyendo fosfolípidos, tanto de origen natural como sintético son particularmente compatibles con la presente invención, y se pueden usar en diferentes concentraciones para formar la matriz estructural. En general, los lípidos compatibles comprenden los que tienen una transición de fase de gel a cristal líquido mayor que aproximadamente 40°C. Preferiblemente, los lípidos incorporados son lípidos saturados de cadena relativamente larga (es decir, C₁₆-C₂₂), y más preferiblemente comprenden fosfolípidos. Los fosfolípidos de ejemplo útiles en las preparaciones estabilizadas descritas comprenden fosfatidilcolina de huevo, dilaurilfosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolamina, dioleilfosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, glucolípidos, gangliósidos GM1, esfingomielina, ácido fosfatídico, cardiolipina; cadenas polímeras que llevan lípidos tales como, polietilenglicol, quitina, ácido hialurónico, o polivinilpirrolidona; mono, di y polisacáridos sulfonados que llevan lípidos; ácidos grasos tales como ácido palmítico, ácido esteárico, y ácido oleico; colesterol, ésteres de colesterol, y hemisuccinato de colesterol. Debido a sus excelentes características de biocompatibilidad, los fosfolípidos y combinaciones de fosfolípidos y poloxámeros son particularmente adecuados para usar en las dispersiones estabilizadas descritas en la presente memoria.

Los detergentes no iónicos compatibles comprenden: ésteres de sorbitán incluyendo trioleato de sorbitán (Span 85), sesquioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sorbitán polioxietilénico (20), y monooleato de sorbitán polioxietilénico(20), oleil-polioxietileno(2)-éter, estearil-polioxietileno(2)-éter, lauril-polioxietileno(4)-éter, ésteres de glicerol, y ésteres de sacarosa. Otros detergentes no iónicos adecuados, se pueden identificar fácilmente usando McCutcheon's Emulsifiers and Detergents (McPublishing Co., Glen Rock, New Jersey)

ES 2 205 560 T3

que se incorpora en su totalidad en la presente memoria. Entre los copolímeros de bloques preferidos se incluyen copolímeros de dibloques y tribloques de polioxietileno y polioxpropileno, incluyendo poloxámero 188 (Pluronic F-68), poloxámero 407 (Pluronic F-127) y poloxámero 338. También se pueden usar tensioactivos iónicos tales como sulfosuccinato sódico, y jabones de ácido graso. En realizaciones preferidas, las microestructuras pueden comprender ácido oleico o sus sales alcalinas.

Además de los tensioactivos antes mencionados, se prefieren especialmente tensioactivos o lípidos catiónicos en el caso de suministro de ARN o ADN. Entre los ejemplos de lípidos catiónicos adecuados se incluyen: DOTMA, cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamino; DOTAP, 1,2-dioleiloxi-3-[trimetilamonio]propano; y DOBT, 1,2-dioleil-3-(4'-trimetilamonio)butanoil-sn-glicerol. También se contemplan poli(aminoácidos catiónicos) tales como polilisina y poliarginina.

Los expertos en la técnica comprenderán además que se puede usar opcionalmente una amplia variedad de tensioactivos junto con la presente invención. Además, el tensioactivo óptimo o sus combinaciones para una aplicación dada, se puede determinar fácilmente por estudios empíricos que no requieren excesiva experimentación. Se comprenderá además, que la insolubilidad preferida de cualquier tensioactivo incorporado en el medio de suspensión disminuirá espectacularmente la actividad superficial asociada. Así, se puede decir que estos materiales tienen carácter de tipo tensioactivo antes de ponerse en contacto con una superficie bioactiva acuosa (por ejemplo, la hipofase acuosa en el pulmón). Finalmente, como se discute con más detalle a continuación, las partículas porosas que comprenden tensioactivos, también pueden ser útiles para formar precursores de emulsiones de aceite en agua (es decir, solución de alimentación para secar por pulverización) usadas durante el tratamiento para formar la matriz estructural.

A diferencia de las formulaciones de la técnica anterior, se ha encontrado sorprendentemente que la incorporación de niveles relativamente altos de tensioactivos (es decir, fosfolípidos) se puede usar para aumentar la estabilidad de las dispersiones discretas. Es decir, en una base en peso, la matriz estructural de las microestructuras perforadas puede comprender niveles relativamente altos de tensioactivo. En relación con esto, las microestructuras perforadas preferiblemente comprenderán más de aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 18% o incluso 20% en peso/peso de tensioactivo. Más preferiblemente, las microestructuras perforadas comprenderán más de aproximadamente 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% en peso/peso de tensioactivo. Todavía otras realizaciones de ejemplo comprenderán microestructuras perforadas en las que el tensioactivo o tensioactivos están presentes en más de aproximadamente 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o incluso 95% en peso/peso. En realizaciones seleccionadas las microestructuras perforadas comprenderán esencialmente 100% en peso/peso de un tensioactivo tal como un fosfolípido. Los expertos en la técnica comprenderán, que en dichos casos, el resto de la matriz estructural (cuando se aplique) preferiblemente comprenderá un agente bioactivo o excipientes o aditivos no tensioactivos.

Aunque estos niveles de tensioactivo se usan preferiblemente en microestructuras perforadas, se pueden usar para proporcionar sistemas estabilizados que comprenden partículas no porosas o sustancialmente sólidas. Es decir, aunque las realizaciones preferidas comprenderán microestructuras o microesferas perforadas asociadas con altos niveles de tensioactivo, se pueden formar dispersiones aceptables usando partículas con porosidad relativamente baja de la misma concentración de tensioactivo (es decir, mayor que aproximadamente 10% o 20% en peso/peso). Con respecto a esto, dichas realizaciones se contempla específicamente que están dentro del alcance de la presente invención.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la matriz estructural que define la microestructura perforada, comprende opcionalmente polímeros sintéticos o naturales o sus combinaciones. En relación con esto, los polímeros útiles comprenden polilactidas, poli(lactida-glicólido), ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, polisacáridos (dextranos, almidones, quitina, quitosán, etc.), ácido hialurónico, proteínas (albúmina, colágeno, gelatina, etc). Los expertos en la técnica comprenderán que, seleccionando los polímeros adecuados, se puede diseñar el perfil de suministro de la dispersión respiratoria para optimizar la eficacia del agente bioactivo.

Además de los materiales polímeros y tensioactivos antes mencionados, puede ser conveniente añadir otros excipientes a una formulación de aerosol para mejorar la rigidez de la microesfera, suministro y deposición del fármaco, periodo de caducidad y aceptación del paciente. Entre dichos excipientes opcionales se incluyen, pero no se limitan: agentes colorantes, agentes que enmascaran el sabor, tampones, agentes higroscópicos, antioxidantes y estabilizantes químicos. Además, se pueden incorporar o añadir diferentes excipientes a la matriz en partículas para proporcionar estructura y forma a las microestructuras perforadas (es decir, microesferas). Entre estos excipientes se pueden incluir, pero no se limitan, carbohidratos incluyendo monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, monosacáridos tales como dextrosa (anhidra y monohidrato), galactosa, manitol, D-manosa, sorbitol, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa, y similares; trisacáridos tales como rafinosa, y similares; y otros carbohidratos tales como almidones (hidroxietil-almidón), ciclodextrinas y maltodextrinas. Los aminoácidos también son excipientes adecuados siendo preferida la glicina. Además las mezclas de carbohidratos y aminoácidos se mantienen dentro del alcance de la presente invención. También se contempla la inclusión de sales tanto inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico, cloruro cálcico), como orgánicas (por ejemplo, citrato sódico, ascorbato sódico, gluconato magnésico, gluconato sódico, hidrocloreuro de trometamina) y tampones.

Todavía otras realizaciones preferidas incluyen microestructuras perforadas que pueden comprender, o pueden estar revestidas con, especies cargadas que prolongan el tiempo de permanencia en el punto de contacto o mejoran la penetración a través de la mucosa. Por ejemplo, se sabe que las cargas aniónicas favorecen la mucoadherencia,

mientras que las cargas catiónicas se pueden usar para asociar la micropartícula formada con agentes bioactivos con carga negativa, tal como material genético. Las cargas se pueden transmitir por la asociación o incorporación de materiales polianiónicos o policatiónicos tales como poli(ácidos acrílicos), polilisina, poli(ácido láctico) y quitosán.

5 Además de, o en lugar de los componentes antes discutidos, las microestructuras perforadas preferiblemente comprenderán al menos un agente bioactivo. Tal como se usa en la presente memoria, “agente bioactivo” se refiere a una sustancia que se usa en relación con una aplicación que es de naturaleza terapéutica o de diagnóstico, tal como procedimientos para diagnosticar la presencia o ausencia de una enfermedad en un paciente, y/o procedimientos para tratar una enfermedad en un paciente. Entre los agentes bioactivos particularmente preferidos para usar de acuerdo con la
10 invención, se incluyen antialérgicos, péptidos y proteínas, broncodilatadores, y esteroides antiinflamatorios para usar en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como el asma, por terapia de inhalación.

Se comprenderá que las microestructuras perforadas de la presente invención, pueden comprender exclusivamente uno o más agentes bioactivos (es decir, 100% en peso/peso). Sin embargo, en realizaciones seleccionadas, las micro-
15 estructuras perforadas pueden incorporar mucho menos agente bioactivo dependiendo de su actividad. De acuerdo con esto, para materiales muy activos, las microestructuras perforadas pueden incorporar tan poco como 0,001% en peso, aunque se prefiere una concentración mayor que aproximadamente 0,1% en peso/peso. Otras realizaciones de la invención pueden comprender más de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o incluso 40% en peso/peso de agente bioactivo. Todavía más preferiblemente, las microestructuras perforadas pueden comprender más
20 de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 75%, 80% o incluso 90% en peso/peso de agente bioactivo. En realizaciones particularmente preferidas, la dispersión respiratoria estabilizada final contiene convenientemente aproximadamente 40%-60% en peso/peso, más preferiblemente 50%-70%, e incluso más preferiblemente 60%-90% de agente bioactivo en relación al peso de la matriz de la micropartícula. La cantidad exacta de agente bioactivo incorporada en las dispersiones estabilizadas de la presente invención depende del agente que se elija, la dosis requerida, y la forma del fármaco usada realmente para la incorporación. Los expertos en la técnica comprenderán que dichas determinaciones
25 se pueden hacer usando técnicas farmacológicas conocidas combinadas con las enseñanzas de la presente invención.

De acuerdo con esto, los agentes bioactivos que se pueden administrar en forma de medicamentos en forma de aerosol junto con las enseñanzas de la presente invención, incluyen cualquier fármaco que se pueda presentar en una
30 forma que sea relativamente insoluble en el propelente seleccionado y se someta a absorción pulmonar en cantidades fisiológicamente eficaces. Los agentes bioactivos compatibles comprenden agentes respiratorios hidrófilos y lipófilos, broncodilatadores, antibióticos, antivíricos, tensioactivos pulmonares, antiinflamatorios, esteroides, antihistamínicos, inhibidores o antagonistas de leucotrienos, anticolinérgicos, antineoplásicos, anestésicos, enzimas, agentes cardiovasculares, material genético incluyendo ADN y ARN, vectores víricos, agentes inmunoactivos, agentes de formación de imágenes, vacunas, agentes inmunosupresores, péptidos, proteínas y sus combinaciones. Entre los agentes bioactivos
35 particularmente preferidos para administrar usando medicamentos en forma de aerosol de acuerdo con la presente invención, se incluyen inhibidores de células cebadas (antialérgicos), broncodilatadores, y esteroides antiinflamatorios para usar en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como asma por terapia de inhalación, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, sal sódica), y albuterol (por ejemplo, la sal de sulfato). Para suministro sistémico (por ejemplo, suministro del agente bioactivo a la circulación sistémica para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales
40 como diabetes o esclerosis múltiple), se prefieren péptidos y proteínas.

Se pueden seleccionar agentes bioactivos o medicamentos de ejemplo, por ejemplo de analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones para angina, por ejemplo, diltiazem; inhibidores
45 de células cebadas, por ejemplo cromolín sódico; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, macrólidos, quinolonas, penicilinas, streptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedano, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, o triamcinolona acetónido; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; diuréticos, por ejemplo, amiloride; anticolinérgicos, por ejemplo, ipatropio, atropina u oxitropio; tensioactivos pulmonares, por ejemplo, Surfaxin, Exosurf, Survanta; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilina, cafeína; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo DNAsa, insulina, glucagón, LHRH, nareline, goserelina, leuprolida, inetrferón, receptor de rhu IL-1, factores de activación de macrófagos tales como linfoquinas y dipéptidos de muramilo, péptidos opiáceos y neuropéptidos tales como encefalinas, endorfinas,
55 inhibidores de renina, colecistoquininas, DNAsa, hormonas de crecimiento, inhibidores de leucotrienos y similares. Además, se pueden incorporar agentes bioactivos que comprenden una secuencia de ARN o ADN, particularmente los que son útiles para terapia génica, vacunación genética, tolerancia genética, o aplicaciones antisentido, en las dispersiones como se describe en la presente memoria. Entre los plásmidos de ADN representativos se incluyen pCMV β (disponible en Genzyme Corp., Framington, MA) y pCMV- β -gal (un promotor de CMV unido al gen Lac-Z de *E. coli*, que codifica la enzima β -galactosidasa).
60

Los agentes bioactivos seleccionados pueden estar comprendidos, estar asociados con o ser incorporados a las microestructuras de cualquier forma que proporcione la eficacia deseada y sea compatible con las técnicas de producción elegida. Tal como se usa en la presente memoria, los términos “asociado” o “que se asocia” significan que la matriz
65 estructural o microestructura perforada puede comprender, incorporar, adsorber, estar revestida con o estar formada por, el agente bioactivo. Cuando sea adecuado, los medicamentos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metal alcalino o amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). En relación con esto, la forma de los agentes bioactivos se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del

medicamento y/o minimizar la solubilidad del medicamento en el medio de suspensión. Se comprenderá además que las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención, si se desea, pueden contener una combinación de dos o más ingredientes activos. Los agentes se pueden proporcionar combinados en una sola especie de microestructura perforada o individualmente en especies separadas de microestructuras perforadas que se combinan en el medio de suspensión.

5 Por ejemplo, se pueden incorporar dos o más agentes bioactivos en una sola preparación de solución de alimentación y secar por pulverización para proporcionar una sola especie de microestructura que comprende una pluralidad de medicamentos. Al contrario, los medicamentos individuales se pueden añadir por separado la solución de alimentación y secar por pulverización por separado, para proporcionar una pluralidad de especies de microestructuras con diferentes composiciones. Estas especies individuales se pueden añadir al medio propelente en cualquier proporción deseada y poner en el sistema de suministro de aerosol como se ha descrito antes. Además, como se ha mencionado

10 antes brevemente, las microestructuras perforadas (con o sin un medicamento asociado) se pueden combinar con uno o más agentes bioactivos convenientemente micronizados para proporcionar la estabilidad de la dispersión deseada.

Basándose en lo anterior, los expertos en la técnica comprenderán que se puede incorporar una amplia variedad de agentes bioactivos en las dispersiones estabilizadas descritas. De acuerdo con esto, la lista de agentes bioactivos preferidos anterior es sólo un ejemplo y no se pretende que limite. Los expertos en la técnica también comprenderán que la cantidad adecuada de agente bioactivo y el momento de las dosificaciones puede estar determinado por las formulaciones de acuerdo con la información existente y sin excesiva experimentación.

Como se ve en los párrafos anteriores, se pueden asociar con, o incorporar en las microestructuras perforadas de la presente invención, diferentes componentes. Igualmente, se pueden usar varias técnicas para proporcionar partículas que tienen la morfología (es decir, una configuración perforada) y densidad adecuadas. Entre otros procedimientos, las microestructuras perforadas compatibles con la presente invención se pueden formar por técnicas que incluyen liofilización, secado por pulverización, emulsión múltiple, micronización o cristalización. Se comprenderá además que

25 los conceptos básicos de muchas de estas técnicas son conocidas en la técnica anterior, y en vista de las enseñanzas de la presente memoria, no requerirán excesiva experimentación para adaptarlas, y así proporcionar las microestructuras perforadas deseadas.

Aunque en general son compatibles varios procedimientos con la presente invención, las realizaciones particularmente preferidas típicamente comprenden microestructuras perforadas formadas por secado por pulverización. Como se sabe, el secado por pulverización es un procedimiento en una etapa que convierte una alimentación de líquido en una forma en partículas secas. Con respecto a las aplicaciones farmacéuticas, se comprenderá que el secado por pulverización se ha usado para proporcionar material en polvo para diferentes vías de administración incluyendo la inhalación. Véase, por ejemplo, M. Sacchetti y M.M. Van Oort en: "Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy", A.J. Hickey, ed. Marcel Dekkar, New York, 1996, que se incorpora como antecedente en la presente memoria.

En general, el secado por pulverización consiste en juntar un líquido altamente disperso, y un volumen de aire caliente suficiente para producir la evaporación y secado de las gotas de líquido. La preparación que se va a secar por pulverización o alimentación (o solución de alimentación) puede ser cualquier solución, suspensión, dispersión coloidal, o pasta que se pueda atomizar usando aparatos de secado por pulverización seleccionados. Típicamente, la alimentación se pulveriza en una corriente de aire caliente filtrado que evapora el disolvente y transporta el producto secado a un colector. Después el aire gastado se expulsa con el disolvente. Los expertos en la técnica comprenderán que se pueden usar varios tipos diferentes de aparatos para proporcionar el producto deseado. Por ejemplo, los secadores por pulverización comerciales fabricados por Buchi Ltd. o Niro Corp., producirán eficazmente partículas del tamaño deseado. Se comprenderá además, que estos secadores por pulverización, y específicamente sus atomizadores, se pueden modificar o diseñar para aplicaciones especializadas, es decir, la pulverización simultánea de dos soluciones usando una técnica de tobera doble. Más específicamente, se puede atomizar una emulsión de agua en aceite de una tobera y se puede coatomizar una solución que contiene un antiadherente tal como manitol de una segunda tobera.

50 En otros casos, puede ser conveniente empujar la solución de alimentación por una tobera diseñada normal usando una bomba de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Siempre que se produzcan las microestructuras que comprenden la morfología y/o composición correctas, la elección del aparato no es crítica y será evidente para el experto en la técnica, en vista de las enseñanzas de la presente invención.

Aunque las partículas en polvo secadas por pulverización típicamente son de forma aproximadamente esférica, de tamaño casi uniforme, y con frecuencia huecas, puede haber algún grado de irregularidad en la forma dependiendo del medicamento incorporado y las condiciones de secado por pulverización. En muchos casos, la estabilidad de la dispersión de las microesferas secadas por pulverización parece que es más eficaz si se usa un agente de inflado (o agente de soplado) en su producción. Las realizaciones particularmente preferidas pueden comprender una emulsión con el agente de inflado como la fase dispersa o continua (siendo la otra fase de naturaleza acuosa). El agente de inflado preferiblemente se dispersa con una solución de tensioactivo, usando, por ejemplo, un microfluidizador disponible en el comercio a una presión de aproximadamente 350 a 1050 kg/cm². Este procedimiento forma una emulsión, preferiblemente estabilizada por un tensioactivo incorporado, que típicamente comprende gotas de submicrómetros de agente de soplado inmiscible con el agua disperso en una fase continua acuosa. La formación de dichas dispersiones usando esta y otras técnicas son comunes y bien conocidas por los expertos en la técnica. Preferiblemente, el agente de soplado es un compuesto fluorado (por ejemplo, perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina, perfluorobutil-etano) que se vaporiza durante el procedimiento de secado por pulverización, dejando detrás generalmente microesferas aerodinámicamente ligeras, porosas y huecas. Como se discutirá con más detalle a continuación,

ES 2 205 560 T3

entre otros agentes de soplado se incluyen cloroformo, freones e hidrocarburos. El nitrógeno gaseoso y el dióxido de carbono también se contemplan como un agente de soplado adecuado.

5 Aunque las microestructuras perforadas se formen preferiblemente usando un agente de soplado como se ha descrito antes, se comprenderá que en algunos casos, no se necesita agente de soplado y una dispersión acuosa del medicamento y tensioactivo(s) se seca por pulverización directamente. En dichos casos, la formulación puede ser susceptible a las condiciones del procedimiento (por ejemplo, temperaturas elevadas) que generalmente conducen a la formación de micropartículas huecas y relativamente porosas. Además, el medicamento puede tener propiedades fisicoquímicas especiales (por ejemplo, alta cristalinidad, elevada temperatura de fusión, actividad superficial, etc.)
10 que lo hacen particularmente adecuado para usar en dichas técnicas.

15 Cuando se usa un agente de soplado, el grado de porosidad de la microestructura perforada parece que depende, en parte, de la naturaleza del agente de soplado, de su concentración en la solución de alimentación (es decir, como una emulsión), y de las condiciones de secado por pulverización. Con respecto al control de la porosidad, se ha encontrado sorprendentemente que el uso de compuestos, que hasta ahora no eran valorados como agentes de soplado, puede proporcionar microestructuras perforadas que tienen características particularmente convenientes. Más particularmente, en este aspecto nuevo e inesperado de la presente invención, se ha encontrado que el uso de compuestos fluorados que tienen puntos de ebullición relativamente elevados (es decir, mayor que aproximadamente 60°C) se puede usar para producir partículas que son especialmente adecuadas para terapias de inhalación. En relación con esto, se pueden usar agentes de soplado fluorados que tienen puntos de ebullición mayores que aproximadamente 70°C, 80°C, 90°C o incluso 95°C. Los agentes de soplado particularmente preferidos tienen puntos de ebullición mayores que el punto de ebullición del agua, es decir, mayores que 100°C (por ejemplo, perflubron, perfluorodecalina). Además, se prefieren agentes de soplado con solubilidad en agua relativamente baja ($<10^{-6}$ M) puesto que permiten la producción de dispersiones de emulsión estables con diámetros de partículas medios ponderado de menos de 0,3 μm . Como se ha indicado
25 antes, estos agentes de soplado preferiblemente se incorporarán en una solución de alimentación emulsionada antes del secado por pulverización. Para los propósitos de la presente invención esta solución de alimentación preferiblemente también comprenderá uno o más agentes bioactivos, uno o más tensioactivos, o uno o más excipientes. Por supuesto, las combinaciones de los componentes antes mencionados también están dentro del alcance de la invención.

30 Aunque no se limita la invención de ninguna forma, se cree que cuando el componente de la alimentación acuosa se evapora durante el secado por pulverización deja una fina costra en la superficie de la partícula. La pared o costra de la partícula resultante formada durante los momentos iniciales del secado por pulverización, parece que atrapa cualesquiera agentes de soplado de alto punto de ebullición en forma de cientos de gotas de emulsión (aproximadamente 200-300 nm). A medida que el proceso de secado continúa, la presión dentro de la partícula aumenta vaporizando de esta forma al menos parte del agente de soplado incorporado, y forzándolo a través de la costra relativamente fina. Esta ventilación o expulsión de gases parece que conduce a la formación de poros u otros defectos en la costra. Al mismo tiempo, los componentes de las partículas restantes (posiblemente, incluyendo algo de agente de soplado) migran desde el interior a la superficie a medida que la partícula solidifica. Parece que esta migración se hace más lenta durante el procedimiento de secado como resultado de la mayor resistencia a la transferencia de masa producida por una mayor viscosidad interna. Una vez que cesa la migración, la partícula solidifica, dejando vesículas, vacuolas o agujeros donde reside el agente emulsionante. El número de poros, su tamaño, y el grosor de la pared resultante dependen en gran medida de la naturaleza del agente de soplado seleccionado (es decir, punto de ebullición), su concentración en la emulsión, concentración de sólidos total, y las condiciones de secado por pulverización.

45 Se ha encontrado sorprendentemente que cantidades sustanciales de estos agentes de soplado de alto punto de ebullición relativamente alto pueden ser retenidas en el producto secado por pulverización resultante. Es decir, las microestructuras perforadas secadas por pulverización pueden comprender tanto como 5%, 10%, 20%, 30% o incluso 40% en peso/peso del agente de soplado. En dichos casos, se obtienen rendimientos de producción mayores como resultado de una mayor densidad de la partícula producida por el agente de soplado residual. Los expertos en la técnica comprenderán que este agente de soplado fluorado retenido puede alterar las características de superficie de las microestructuras perforadas y aumentar más la estabilidad de las dispersiones respiratorias. A la inversa, el agente de soplado residual se puede eliminar fácilmente con una etapa de evaporación postproducción en un horno a vacío. Opcionalmente, los poros se pueden formar por secado por pulverización de un agente bioactivo y un excipiente que se puede eliminar de las microesferas formadas a vacío.
55

En cualquier caso, las concentraciones típicas del agente de soplado en la solución de alimentación son entre 5% y 100% en peso/volumen, y más preferiblemente entre aproximadamente 20% y 90% en peso/volumen. En otras realizaciones, las concentraciones de agente de soplado preferiblemente serán mayores que aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o incluso 60% en peso/volumen. Todavía otras emulsiones de solución de alimentación pueden comprender 70%, 80%, 90% o incluso 95% en peso/vol del compuesto de alto punto de ebullición seleccionado.
60

En realizaciones preferidas, otro procedimiento para identificar la concentración de agente de soplado usada en la alimentación, es proporcionarla como una relación de la concentración del agente de soplado a la del tensioactivo estabilizante (es decir, fosfolípido) en la emulsión precursora. Para agentes de soplado fluorocarbonados tales como bromuro de perfluorooctilo y fosfatidilcolina, la relación se puede denominar una relación perfluorocarburo/fosfatidilcolina (o relación PFC/PC). Aunque se usa la fosfatidilcolina como un ejemplo, se comprenderá que se puede sustituir por los tensioactivos adecuados. En cualquier caso, la relación de PFC/PC estará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60, y más preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50.
65

ES 2 205 560 T3

Para realizaciones preferidas, la relación en general será mayor que aproximadamente 5, 10, 20, 25, 30, 40 o incluso 50. En relación con esto, la Fig. 1 muestra una serie de fotos tomadas de microestructuras perforadas formadas con fosfatidilcolina (PC) usando diferentes cantidades de bromuro de perfluorooctilo (PFC), un fluorocarburo de punto de ebullición relativamente alto como agente de soplado. Se proporcionan las relaciones de PFC/PC debajo de cada subconjunto de fotos, es decir de 1A a 1F. Las condiciones de formación y de las imágenes se discuten con mayor detalle en los siguientes Ejemplos I y II. En relación con las micrografías, la columna de la izquierda muestra las microestructuras intactas, mientras que la columna de la derecha ilustra las secciones transversales de microestructuras fracturadas de las mismas preparaciones.

Como puede verse fácilmente en la Figura 1, el uso de relaciones de PFC/PC más altas proporciona estructuras de una naturaleza más hueca y porosa. Más particularmente, los procedimientos que usan una relación de PFC/PC mayor que aproximadamente 4,8 tienden a proporcionar estructuras que son particularmente compatibles con las dispersiones descritas en la presente memoria. Igualmente, la Figura 2, una micrografía que se discutirá con más detalle en el siguiente Ejemplo IV, ilustra una morfología porosa preferida obtenida usando agentes de soplado de punto de ebullición mayor (en este caso perfluorodecalina).

Aunque los agentes de soplado de punto de ebullición relativamente alto comprenden un aspecto preferido de la presente invención, se comprenderá que los agentes de soplado o inflado más convencionales también se pueden usar para proporcionar microestructuras perforadas compatibles. En general, el agente de inflado puede ser cualquier material que se convierta en gas en algún momento durante el secado por pulverización o procedimiento de post-producción. Entre los agentes adecuados se incluyen:

1. Disolventes de bajo punto de ebullición (por debajo de 100°C) disueltos, con miscibilidad limitada con soluciones acuosas, tales como cloruro de metileno, acetona y disulfuro de carbono usados para saturar la solución a temperatura ambiente.

2. Un gas, por ejemplo, CO₂ o N₂ usando para saturar la solución a temperatura ambiente y presión elevada (por ejemplo, 3 bar). Después las gotas están supersaturadas con el gas a 1 atmósfera y 100°C.

3. Emulsiones de líquidos de bajo punto de ebullición (por debajo de 100°C) inmiscibles tales como Freón 113, perfluoropentano, perfluorohexano, perfluorobutano, pentano, butano FC-11, FC-11B1, FC-11B2, FC-12B2, FC-21, FC-21B1, FC-21B2, FC-31B1, FC-113A, FC-122, FC-123, FC-132, FC-133, FC-141, FC-141B, FC-142, FC-151, FC-152, FC-1112, FC-1121 y FC-1131.

Con respecto a estos agentes de inflado de menor punto de ebullición, típicamente se añaden a la solución de alimentación en cantidades de aproximadamente 1% a 80% en peso/volumen de la solución de tensioactivo. Se ha encontrado que el agente de inflado en aproximadamente 30% en peso/volumen produce un polvo secado por pulverización que se puede usar para formar dispersiones estabilizadas de la presente invención.

Independientemente de que agente de soplado se seleccione finalmente, se ha encontrado que se pueden producir microestructuras perforadas compatibles particularmente eficaces usando un minisecador por pulverización Büchi (modelo B-191, Suiza). Como comprenderán los expertos en la técnica, la temperatura del tubo de entrada y la temperatura del tubo de salida del secador por pulverización no son críticos, pero estarán en un nivel que proporcione el tamaño de partículas deseado y que de como resultado un producto que tiene la actividad del medicamento deseada. En relación con esto, las temperaturas del tubo de entrada y tubo de salida se ajustan dependiendo de las características de fusión de los componentes de la formulación y de la composición de la solución de alimentación. Así, la temperatura del tubo de entrada puede estar entre 60°C y 170°C, con la temperatura del tubo de salida de 40°C a 120°C, dependiendo de la composición de la alimentación y las características de las partículas deseadas. Preferiblemente, estas temperaturas serán de 90°C a 120°C para el tubo de entrada y de 60°C a 90°C para el tubo de salida. El caudal que se usa en el equipo de secado por pulverización en general será de aproximadamente 3 ml por minuto a aproximadamente 15 ml por minuto. El caudal de aire del atomizador variará entre valores de 1.200 litros por hora a aproximadamente 3.900 litros por hora. Los expertos en la técnica conocen secadores por pulverización disponibles en el comercio, y los parámetros adecuados para cualquier dispersión particular se pueden determinar fácilmente por ensayo empírico patrón, con referencia a los siguientes ejemplos. Por supuesto, las condiciones se pueden ajustar para conservar la actividad biológica en moléculas más grandes tales como proteínas o péptidos.

Las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, comprenden preparaciones de secado por pulverización que comprenden un tensioactivo tal como un fosfolípido, y al menos un agente bioactivo. En otras realizaciones, la preparación secada por pulverización puede comprender además un excipiente que comprende un resto hidrófilo, tal como por ejemplo, un carbohidrato (es decir, glucosa, lactosa o almidón) además de cualquier tensioactivo seleccionado. En relación con esto, hay diferentes almidones y almidones derivatizados adecuados para usar en la presente invención. Otros componentes opcionales pueden incluir modificadores de la viscosidad convencionales, tampones tales como tampones de fosfato u otros tampones biocompatibles convencionales o agentes que ajustan el pH tales como ácidos o bases, y agentes osmóticos (para proporcionar isotonicidad, hiperosmolaridad, o hiposmolaridad). Entre los ejemplos de sales adecuadas se incluyen fosfato sódico (tanto monobásico como dibásico), cloruro sódico, fosfato cálcico, cloruro cálcico y otras sales fisiológicamente aceptables.

Cualesquiera que sean los componentes seleccionados, la primera etapa en la producción de partículas típicamente

ES 2 205 560 T3

comprende la preparación de la solución de alimentación. Preferiblemente, se disuelve el fármaco seleccionado en agua para producir una solución concentrada. El fármaco también se puede dispersar directamente en la emulsión, particularmente en el caso de agentes insolubles en agua. Alternativamente, el fármaco se puede incorporar en forma de una dispersión de partículas sólidas. La concentración de fármaco usada depende de la dosis de fármaco necesaria en el polvo final y el rendimiento de la suspensión de fármaco del IDM (por ejemplo, dosis de partículas finas). Cundo
5 sea necesario, se pueden añadir cotensioactivos tales como poloxámero 188 o span 80 a esta solución. Adicionalmente, también se pueden añadir excipientes tales como azúcares y almidones.

En realizaciones seleccionadas, después se forma una emulsión de aceite en agua en un recipiente separado. El
10 aceite usado preferiblemente es un fluorocarburo (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina) que se emulsiona usando un tensioactivo tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. Por ejemplo, se puede homogeneizar un gramo de fosfolípido en 150 g de agua destilada caliente (por ejemplo, 60°C), usando un mezclador mecánico de alta cizalladura adecuado (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax modelo T-25) a 8000 rpm, durante 2 a 5 minutos. Típicamente, se añaden 5 a 25 g de fluorocarburo gota a gota a la solución de tensioactivo disperso mientras se mezcla.
15 Después la emulsión de perfluorocarburo en agua se procesa usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de partículas. Típicamente, la emulsión se procesa con cinco ciclos discretos de 82,7 a 124,1 MPa y mantenido de 50 a 80°C.

Después se combinan la solución de fármaco y emulsión de perfluorocarburo y se alimenta en el secador por pulverización. Típicamente, las dos preparaciones serán miscibles cuando la emulsión preferiblemente comprenda una fase
20 continua acuosa. Aunque el agente bioactivo se solubiliza por separado para los propósitos de la presente discusión, se comprenderá que en otras realizaciones, el agente bioactivo se puede solubilizar (o dispersar) directamente en la emulsión. En dichos casos, la emulsión de agente bioactivo simplemente se seca por pulverización sin combinar con una preparación de fármaco separada.

En cualquier caso, las condiciones de trabajo tales como la temperatura del tubo de entrada y tubo de salida, la
25 velocidad de alimentación, presión de atomización, caudal del aire de secado, y configuración de la tobera, se pueden ajustar de acuerdo con las directrices del fabricante con el fin de producir el tamaño de partículas y rendimiento de la producción de las microestructuras secas resultantes requeridos. Parámetros de ejemplo son los siguientes: una temperatura del tubo de entrada de aire entre 60°C y 170°C; un tubo de salida del aire entre 40°C y 120°C; una velocidad de alimentación entre 3 ml y aproximadamente 15 ml por minuto; y un parámetro de aspiración de 100% y un caudal de aire de atomización entre 1.200 y 2.800 l/h. La selección del aparato y condiciones de procesamiento adecuados dependen del experto en la técnica en vista de las enseñanzas de la presente memoria, y se puede llevar a cabo sin
30 excesiva experimentación. Se comprenderá que, el uso de estos procedimientos y procedimientos sustancialmente equivalentes proporciona la formación de microesferas huecas y porosas aerodinámicamente ligeras con diámetros de partículas apropiados para la deposición del aerosol en el pulmón.

Junto con el secado por pulverización, las microestructuras perforadas de la presente invención se pueden formar por liofilización. Los expertos en la técnica comprenderán que liofilización es un procedimiento de liofilización en el
40 se sublima el agua de la composición después de ser congelada. La particular ventaja asociada con el procedimiento de liofilización, es que los productos biológicos y farmacéuticos que son relativamente inestables en una solución acuosa se pueden secar sin temperaturas elevadas (eliminando así los efectos térmicos adversos), y después almacenar en un estado seco en el que hay pocos problemas de estabilidad. Con respecto a la presente invención, dichas técnicas son particularmente compatibles con la incorporación de péptidos, proteínas, material genético y otras macromoléculas naturales y sintéticas, en las microestructuras perforadas, sin comprometer la actividad fisiológica. Los expertos en
45 la técnica conocen procedimientos para proporcionar partículas liofilizadas, y evidentemente no requerirá excesiva experimentación proporcionar microestructuras compatibles con la dispersión de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria. De acuerdo con esto, en la medida en que los procedimientos de liofilización se pueden usar para proporcionar microestructuras que tienen la porosidad y tamaño deseados, están de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria y están expresamente contemplados dentro del alcance de la presente invención.
50

Además de las técnicas antes mencionadas, las microestructuras perforadas de la presente invención también se pueden formar usando un procedimiento de doble emulsión. En el procedimiento de doble emulsión, el medicamento
55 primero se dispersa en un polímero disuelto en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno) por tratamiento con ultrasonidos u homogeneización. Después esta primera emulsión se estabiliza formando una emulsión múltiple en una fase acuosa continua que contiene un emulsionante tal como poli(alcohol vinílico). Después el disolvente orgánico se separa por evaporación o se extrae usando técnicas y aparatos convencionales. Las microesferas resultantes se lavan, filtran y secan antes de combinarlas con un medio de suspensión adecuado de acuerdo con la presente invención.
60

Como se ha discutido ampliamente antes, las dispersiones estabilizadas de la presente invención contienen además un medio de suspensión de fase continua. Una ventaja de la presente invención, es que se puede usar cualquier medio de suspensión biocompatible que tenga una presión de vapor adecuada para actuar como un propelente. Los medios de suspensión particularmente preferidos son compatibles con el uso de un inhalador de dosis medida. Es decir, podrán
65 formar aerosoles por activación de la válvula de medida y liberación de la presión asociada. En general, el medio de suspensión seleccionado debe ser biocompatible (es decir, relativamente no tóxico) y no reactivo con respecto a las microestructuras perforadas suspendidas que comprenden el agente bioactivo. Preferiblemente, el medio de suspensión no actuará como un disolvente sustancial para cualesquiera componentes incorporados en las microesferas perforadas.

ES 2 205 560 T3

Realizaciones seleccionadas de la invención comprenden medios de suspensión seleccionados del grupo constituido por fluorocarburos (incluyendo los sustituidos con otros halógenos), hidrofluoroalcanos, perfluorocarburos, hidrocarburos, alcoholes, éteres o sus combinaciones. Se comprenderá que el medio de suspensión puede comprender una mezcla de diferentes compuestos seleccionados para impartir características específicas.

5 Propelentes particularmente adecuados para usar en los medios de suspensión de la presente invención, son los gases propelentes que se pueden licuar con presión a temperatura ambiente, y por inhalación o uso tópico, son seguros, toxicológicamente inocuos y no tiene efectos secundarios. En relación con esto, los propelentes compatibles pueden comprender cualquier hidrocarburo, fluorocarburo, fluorocarburo que contiene hidrógeno o sus mezclas que tengan
10 suficiente presión de vapor para formar eficazmente aerosoles por activación de un inhalador de dosis medida. Los propelentes denominados típicamente hidrofluoroalcanos o HFA son especialmente compatibles. Entre los propelentes adecuados se incluyen, por ejemplo, hidrocarburos de cadena corta, clorofluorocarburos C_{1-4} que contienen hidrógeno tales como CH_2ClF , CCl_2F_2CHClF , CF_3CHClF , CHF_2CClF_2 , $CHClFCHF_2$, CF_3CH_2Cl y $CClF_2CH_3$; fluorocarburos C_{1-4} que contienen hidrógeno (por ejemplo HFA) tales como CHF_2CHF_2 , CF_3CH_2F , CHF_2CH_3 y CF_3CHFCF_3 ; y perfluorocarburos tales como CF_3CF_3 y $CF_3CF_2CF_3$. Preferiblemente, se usa un solo perfluorocarburo o fluorocarburo que contiene hidrógeno como propelente. Se prefieren particularmente como propelentes el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (CF_3CH_2F) (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (CF_3CHFCF_3) (HFA-227), perfluoroetano, monoclorodifluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones. Es conveniente que las formulaciones no contengan componentes que mermen el ozono estratosférico. En particular, es conveniente que las formulaciones no tengan sustancialmente clorofluorocarburos tales como CCl_2F , CCl_2F_2 y CF_3CCl_3 .

Entre los fluorocarburos específicos o clases de compuestos fluorados, que son útiles en el medio de suspensión, se incluyen, pero no se limita, fluoroheptano, fluorocicloheptano, fluorometilcicloheptano, fluorohexano, fluorociclohexano, fluoropentano, fluorociclopentano, fluorometilciclopentano, fluorodimetilciclopentano, fluorometilciclobutano,
25 fluorodimetilciclobutano, fluorotrimetilciclobutano, fluorobutano, fluorociclobutano, fluoropropano, fluoroéteres, fluoropoliéteres y fluorotrietilaminas. Se comprenderá que estos compuestos se pueden usar solos o combinados con más propelentes volátiles. Una ventaja clara de dichos compuestos es que generalmente no son biológicamente reactivos y son medioambientalmente correctos.

Además de los fluorocarburos e hidrofluoroalcanos antes mencionados, también se pueden usar diferentes clorofluorocarburos y compuestos fluorados sustituidos como medios de suspensión de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria. Con respecto a esto, FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 ($CBrCl_2F$), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 ($CHCl_2F$), FC21B1 ($CHBrClF$), FC-21B2 ($CHBr_2F$), FC-31B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($CClF_2CHCl_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 ($CHClFCHClF$), FC-133 ($CHClFCHF_2$), FC-141 ($CH_2ClCHClF$),
35 FC-141B (CCl_2FCH_3), FC-142 (CHF_2CH_2Cl), FC-151 (CH_2FCH_2Cl), FC-152 (CH_2FCH_2F), FC-1112 ($CClF=CClF$), FC-1121 ($CHCl=CFCl$) y FC-1131 ($CHCl=CHF$) son todos compatibles con las enseñanzas de la presente memoria, a pesar de los posibles problemas medioambientales concomitantes. Así, cada uno de estos compuestos se puede usar solo o combinado con otros compuestos (es decir, fluorocarburos menos volátiles) para formar las dispersiones respiratorias estabilizadas de la presente invención.

Con respecto a las posibles combinaciones de medios, se pueden mezclar compuestos relativamente volátiles con componentes con menor presión de vapor, para proporcionar un medio de suspensión que tenga características físicas específicas seleccionadas para mejorar más la estabilidad o potenciar la biodisponibilidad del agente bioactivo dispersado. En realizaciones preferidas, los compuestos con menor presión de vapor comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarburos) que tienen un punto de ebullición mayor que aproximadamente $25^\circ C$. Los compuestos fluorados de menor presión de vapor particularmente preferidos para usar en el medio de suspensión pueden comprender bromuro de perfluorooctilo $C_8F_{17}Br$ (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano $C_8F_{16}Cl_2$, perfluorooctiletano $C_8H_{17}C_2H_5$ (PFOE), bromuro de perfluorodecilo $C_{10}F_{21}Br$ (PFDB) o perfluorobutiletano $C_4F_9C_2H_5$. Preferiblemente, estos compuestos de menor presión de vapor están presente en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos se
50 pueden añadir directamente al medio de suspensión o se pueden asociar con microestructuras perforadas.

Igualmente, como se ha indicado antes, una ventaja de la presente invención es que se pueden formar dispersiones estabilizadas en propelentes de HFA o PFC sin usar codisolventes o adyuvantes adicionales. de acuerdo con esto, en realizaciones seleccionadas, las formulaciones no tienen sustancialmente componentes líquidos potencialmente reactivos de mayor polaridad que el propelente usado. Esto es en gran medida porque la presencia de codisolventes o adyuvantes podrían aumentar potencialmente la solubilidad de las partículas perforadas en el medio de suspensión, alterando de esta forma la morfología de las partículas, y el tamaño de partículas (aumento por maduración de Ostwald) con el tiempo. Sin embargo, dependiendo de la composición de la microestructura perforada, o la selección del propelente, puede ser conveniente incluir un codisolvente o adyuvante adecuado para ajustar la presión de vapor o aumentar la eficacia de la administración. Así, está expresamente contemplado que un medio de suspensión que contiene un propelente HFA puede contener adicionalmente un adyuvante o codisolvente siempre que no afecte de forma adversa a la estabilidad de las partículas. Por ejemplo, se puede incorporar en dicho medio de suspensión propano, etanol, alcohol isopropílico, butano, isobutano, pentano, isopentano o éter dialquílico tal como éter dimetílico. Igualmente, el medio de suspensión puede contener un fluorocarburo volátil. En general, hasta 50% en peso/peso del propelente puede comprender un adyuvante volátil tal como un hidrocarburo o fluorocarburo. Más preferiblemente, el medio de suspensión comprenderá menos de aproximadamente 40%, 30%, 20% o 10% en peso/peso del codisolvente o adyuvante.

ES 2 205 560 T3

Se comprenderá además, que un experto en la técnica puede determinar fácilmente otros compuestos que funcionarían adecuadamente en la presente invención, que aparentemente no presentan una presión de vapor y/o viscosidad conveniente. Además, se comprenderá que se pueden usar algunos compuestos fuera de los intervalos de presión de vapor o viscosidad preferidos, si proporcionan el medicamento en forma de aerosol deseado por activación de un IDM.

5 Las suspensiones o dispersiones estabilizadas de la presente invención se pueden preparar por dispersión de las microestructuras en el medio de suspensión seleccionado, que después se puede poner en un envase o depósito. En relación con esto, las preparaciones estabilizadas de la presente invención se pueden preparar combinando simplemente los componentes en suficiente cantidad para producir la concentración final deseada de la dispersión. Aunque las microestructuras se dispersan fácilmente sin energía mecánica, está expresamente contemplada como dentro del alcance de la invención la aplicación de energía (por ejemplo, ultrasonidos o agitación) para ayudar a la dispersión. Alternativamente, los componentes se pueden mezclar simplemente agitando o con otro tipo de mezclamiento. El procedimiento preferiblemente se lleva a cabo en condiciones anhidras para evitar cualesquiera efectos adversos de la humedad en la estabilidad de la suspensión. Una vez formada, la dispersión es poco susceptible a la floculación y sedimentación.

La notable estabilidad proporcionada por las preparaciones de la presente invención se ilustra gráficamente en las Figuras 3A a 3D donde se compara una formulación de IDM de acuerdo con la presente invención (como se discutirá con más detalle en el siguiente Ejemplo XVIII) con una formulación de IDM disponible en el comercio. En cada una de las fotos, tomadas a los 0 segundos, 30 segundos, 60 segundos y 2 horas después de agitar, la formulación comercial está a la izquierda, y la dispersión de microestructuras perforadas formada de acuerdo con la presente invención está a la derecha. Mientras que la formulación comercial de cromolín sódico muestra el descremado a los 30 segundos de mezcla, prácticamente no se observa descremado en las partículas secadas por pulverización después de tanto como 2 horas. Además, había poco descremado en la formulación de microestructuras perforadas después de 4 horas (no se muestra). Este ejemplo ilustra claramente la estabilidad que se puede lograr cuando las partículas porosas huecas de materiales compatibles se cargan con el medio de suspensión (es decir en forma de una homodispersión).

También se comprenderá, que se pueden incluir otros componentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Por ejemplo, se pueden añadir agentes osmóticos, estabilizantes, queladores, tampones, agentes higroscópicos, moduladores de la viscosidad, sales y azúcares, para el ajuste fino de las dispersiones estabilizadas para la máxima vida y facilidad de administración. Dichos componentes se pueden añadir directamente al medio de suspensión, o asociar con, o incorporar en, las microestructuras perforadas dispersas. Consideraciones tales como esterilidad, isotonicidad y biocompatibilidad, pueden guiar el uso de aditivos convencionales en las composiciones descritas. Los expertos en la técnica entenderán el uso de dichos agentes, y las cantidades específicas, proporciones y tipos de agentes se pueden determinar empíricamente sin excesiva experimentación.

Se pueden usar los procedimientos de fabricación a granel y maquinaria convencionales que conocen los expertos en la técnica de la fabricación farmacéutica, para preparar lotes a gran escala, para la producción comercial de botes o depósitos cargados para IDM. Por ejemplo, para los IDM, en un procedimiento de fabricación a granel, se fija por presión una válvula de medición en una lata de aluminio para proporcionar un bote o depósito vacío. Las micropartículas perforadas se añaden a un recipiente de carga, y se carga por presión un propelente licuado (medio de suspensión) por el recipiente de carga a un recipiente de fabricación. La mezcla respiratoria o suspensión de fármaco se mezcla antes de recirculación a una máquina de carga, y después una parte alícuota de esta dispersión estabilizada se carga por la válvula de medición al depósito. Típicamente, en los lotes preparados para uso farmacéutico, se controla el peso de cada bote cargado, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para almacenar antes de la prueba de liberación.

En otras realizaciones, las micropartículas perforadas se introducen en un depósito vacío que después se sella ajustado por presión a la válvula de medición. Después, el depósito o bote se carga con el propelente HFA por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Todavía en otra realización, la dispersión estabilizada se puede preparar fuera del bote o depósito y después introducirla por técnicas de carga en frío. Después el bote se sella por presión. Los expertos en la técnica comprenderán que el procedimiento de carga seleccionado dependerá, al menos en cierta medida, del tipo de válvula elegida.

Los botes en general comprenden un envase o depósito capaz de aguantar la presión de vapor del propelente usado, tal como una botella de plástico o de vidrio cubierta de plástico, o preferiblemente, una lata de metal o, por ejemplo, una lata de aluminio que opcionalmente se puede anodizar, revestir con barniz y/o revestir con plástico, en el que el envase se cierra con una válvula de medición. Las válvulas de medición están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento. Las válvulas incorporan una junta para prevenir la pérdida de propelente a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastómero adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negros y blancos, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles en el comercio, en fabricantes conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo en Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF31/150 ACT, DF60), Bepak plc, LTK (por ejemplo, BK300, BK356) y 3M-Neotech Ltd. LIK (por ejemplo Spraymiser).

Cada bote cargado se equipa convenientemente con un dispositivo canalizador adecuado antes de usarlo, para formar un inhalador de dosis medida para administrar el medicamento en los pulmones o cavidad nasal de un paciente. Los dispositivos canalizadores adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de la válvula y un conducto

ES 2 205 560 T3

cilíndrico o tipo cónico a través del cual se puede suministrar el medicamento del bote cargado por la válvula de medición, a la nariz o boca de un paciente, por ejemplo, un accionador con boquilla. Los inhaladores de dosis medida se diseñan para suministrar una dosificación unitaria fijada de medicamento por accionamiento, tal como por ejemplo, en el intervalo de 10 a 5000 microgramos de agente bioactivo por accionamiento. Típicamente, un solo bote cargado
5 proporcionará decenas o incluso cientos de disparos o dosis.

Se comprenderá que las preparaciones estabilizadas para usar en los inhaladores de dosis medidas de la presente invención, se pueden suministrar ventajosamente al médico u otro profesional sanitario, en forma de un kit o preenvasado estéril. Más particularmente, las formulaciones se pueden suministrar como depósitos o botes de IDM cargados,
10 listos para la administración. Dichos kits pueden contener un número de botes cargados, preferiblemente junto con un accionador desechable. En relación con esto, después el paciente puede cambiar o sustituir los botes durante el transcurso de un tratamiento particular. También se comprenderá, que dichos kits pueden incluir un solo bote cargado asociado o pegado a un accionador, o que la preparación se puede suministrar en un dispositivo de IDM desechable.

La administración de un agente bioactivo puede estar indicada para el tratamiento de síntomas leves, moderados, o graves, agudos o crónicos, o para el tratamiento profiláctico. Además, el agente bioactivo se puede administrar para tratar estados o trastornos locales o sistémicos. Se comprenderá, que la dosis exacta administrada dependerá de la edad y estado del paciente, el medicamento particular usado y la frecuencia de administración, y finalmente dependerá del médico que atiende. Cuando se usan combinaciones de agentes bioactivos, la dosis de cada componente o la combinación en general será la misma que la usada para cada componente cuando se usa solo.
20

Como se discute a lo largo de la memoria descriptiva, las dispersiones estabilizadas descritas en la presente memoria, se administran preferiblemente en el pulmón o vías aéreas pulmonares de un paciente por formación de aerosol, tal como con un inhalador de dosis medida. Los IDM son conocidos en la técnica y se pueden usar fácilmente para administrar las dispersiones reivindicadas sin excesiva experimentación. Los IDM activados por el aliento, así como los que comprenden otros tipos de mejoras que se han desarrollado o se desarrollarán, también son compatibles con las dispersiones estabilizadas de la presente invención, y por lo tanto, están contemplados dentro de su alcance. Sin embargo, hay que resaltar que, en realizaciones preferidas, las dispersiones estabilizadas se pueden administrar usando una serie de vías diferentes, incluyendo, pero sin limitar, vía tópica, nasal, pulmonar u oral. Los expertos en la técnica comprenderán que dichas vías son conocidas, y que se pueden derivar fácilmente los procedimientos de dosificación y administración para las dispersiones estabilizadas de la presente invención.
30

El suministro más eficaz del medicamento en forma de aerosol a las vías aéreas bronquiales tiene varias implicaciones clínicas importantes. Entre dichas ventajas están: menor coste de diagnóstico y terapia debido a la menor cantidad de material en forma de aerosol necesario para generar un resultado clínico; menor dosificación del paciente, y más eficaz en el sitio deseado (es decir, el pulmón o bronquios); y menores efectos secundarios debido a la menor deposición en la garganta. A su vez, dichas ventajas pueden ayudar a aumentar la conformidad global del paciente.
35

La descripción anterior se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, dichos ejemplos son meramente representativos de procedimientos preferidos de llevar a la práctica la presente invención, y no se deben leer como limitantes del alcance de la invención.
40

Preparación de partículas huecas y porosas de sulfato de gentamicina por secado por pulverización

Se prepararon por secado por pulverización de 40 a 60 ml de las siguientes soluciones:
45

Fosfatidilcolina hidrogenada al 50% en peso/peso E-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania)

sulfato de gentamicina al 50% en peso/peso (Amresco, Solan, OH)

50 bromuro de perfluorooctilo, Perflubron (NMK, Japón)

Agua desionizada

Las microestructuras perforadas que contenían sulfato de gentamicina se prepararon por una técnica de secado por pulverización, usando un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones: aspiración; 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. Se examinaron las variaciones de porosidad en función de la concentración de agente de soplado.
55

Se prepararon emulsiones de fluorocarburo en agua, de bromuro de perfluorooctilo que contenía una proporción 1:1 de fosfatidilcolina (PC), y sulfato de gentamicina, variando sólo la proporción de PFC/PC. Se dispersó fosfatidilcolina de huevo hidrogenada (1,3 gramos) en 25 ml de agua desionizada usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 a 6 minutos (T = 60-70°C). Se añadió gota a gota una intervalo de 0 a 40 gramos de perflubron durante la mezcla (T = 60-70°C). Cuando se completó la adición, la emulsión de fluorocarburo en agua se mezcló durante un periodo adicional no menor de 4 minutos. Después, las emulsiones gruesas resultantes se homogeneizaron con alta presión con un Avestin (Ottawa, homogeneizador Canadal a 103,4 MPa) durante 5 ciclos. Se disolvió el sulfato de gentamicina en aproximadamente 4 a 5 ml de agua desionizada y posteriormente se mezcló con la emulsión
65

ES 2 205 560 T3

de perflubron, inmediatamente antes del procedimiento de secado por pulverización. Después se obtuvieron polvos de gentamicina por secado por pulverización usando las condiciones antes descritas. Se obtuvo un polvo amarillo pálido fluido, de todas las emulsiones que contenían perflubron. El rendimiento de cada una de las diferentes formulaciones estaba en el intervalo de 35% a 60%.

5

II Morfología de los polvos de sulfato de gentamicina secados por pulverización

Se observó una considerable dependencia de la morfología del polvo, grado de porosidad y rendimiento de producción, en función de la proporción de PFC/PC, mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). En la columna de la izquierda de la Figura 1 se muestra una serie de micrografías de SEM, etiquetadas 1A1 a 1F1, que ilustran estas observaciones. Como se observa en estas micrografías, se encontró que la porosidad y rugosidad superficial dependían mucho de la concentración de agente de soplado, donde la rugosidad de la superficie, número y tamaño de los poros aumentaba con el aumento de las proporciones de PFC/PC. Por ejemplo, la formulación desprovista de bromuro de perfluorooctilo produjo microestructuras que parecía que estaban muy aglomeradas y fácilmente adheridas a la superficie del vial de vidrio. Igualmente, se obtuvieron micropartículas de forma esférica, lisas, cuando se usó relativamente poco agente de soplado (proporción PFC/PC = 1,1 ó 2,2). A medida que aumentaba la proporción de PFC/PC, la porosidad y rugosidad de la superficie aumentaron espectacularmente.

Como se muestra en la columna derecha de la Figura 1, también se potenció la naturaleza hueca de las microestructuras por la incorporación de agente de soplado adicional. Más particularmente, la serie de seis micrografías marcadas 1A2 a 1F2 muestra las secciones transversales de microestructuras fracturadas puestas de manifiesto por microscopía de transmisión electrónica (TEM). Cada una de estas imágenes se produjo usando la misma preparación de microestructuras usada para producir las correspondientes micrografías de SEM en la columna izquierda. Parece que tanto la naturaleza hueca como el grosor de la pared de las microestructuras perforadas resultantes dependen en gran medida de la concentración del agente de soplado seleccionado. Es decir, parece que la naturaleza hueca de la preparación aumenta, y parece que el grosor de las paredes de las partículas disminuye cuando aumenta la proporción de PFC/PC. Como se puede observar en las figuras 1A2 a 1C2, se obtuvieron estructuras sustancialmente sólidas a partir de formulaciones que contenía poco o no contenían agente de soplado fluorocarburo. Al contrario, las microestructuras perforadas producidas usando una proporción relativamente alta de PFC/PC de aproximadamente 45 (se muestra en la Figura 1F2, que demostró ser extremadamente hueca con una pared relativamente fina, en el intervalo de aproximadamente 43,5 a 261 nm.

III Preparación de partículas huecas y porosas de sulfato de albuterol por secado por pulverización

Se prepararon partículas huecas y porosas de sulfato de albuterol por una técnica de secado por pulverización, usando un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones: aspiración; 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. La solución de alimentación se preparó mezclando dos soluciones A y B inmediatamente antes del secado por pulverización.

40

Solución A

Se usaron 20 g de agua para disolver 1 g de sulfato de albuterol (Accurate Chemical, Westbury, NY) y 0,021 g de poloxámero de calidad 188 NF (BASF, Mount Olive, NJ).

45

Solución B

Se preparó una emulsión de fluorocarburo en agua estabilizada por fosfolípido de la siguiente forma. Se homogeneizó el fosfolípido, 1 g EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania) en 150 g de agua caliente desionizada (T = 50 a 60°C) usando un mezclador Ultra-Turrax T-25, a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos (T = 80-70°C). Se añadieron gota a gota 25 g de bromuro de perfluorooctilo (Atocham, Paris, Francia) durante la mezcla. Después de añadir el fluorocarburo, la emulsión se mezcló durante un periodo de no menos de 4 minutos. Después, la emulsión gruesa resultante se pasó por un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 124,1 MPa, durante 5 ciclos.

55

Se combinaron las soluciones A y B y se alimentaron en el secador por pulverización en las condiciones antes descritas. Se recogió un polvo blanco fluido en el separador ciclónico. Las partículas huecas y porosas de sulfato de albuterol tenían un diámetro medio aerodinámico ponderado en volumen de $1,18 \pm 1,42 \mu\text{m}$, determinado por un procedimiento analítico de tiempo de vuelo (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA). El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran esféricos y altamente porosos. Se determinó que la densidad aparente era menor que 0,1 g/cm³.

60

El ejemplo anterior sirve para ilustrar la inherente diversidad de la presente invención como una base de suministro de fármaco capaz de incorporar eficazmente cualquiera de una serie de agentes farmacéuticos. El principio se ilustra con más detalle en el siguiente ejemplo.

65

IV Preparación de partículas huecas y porosas de cromolín sódico por secado por pulverización

Se prepararon microestructuras perforadas que contenían cromolín sódico por una técnica de secado por pulveri-

ES 2 205 560 T3

zación, con un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones de pulverización: aspiración; 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. La solución de alimentación se preparó mezclando dos soluciones A y B inmediatamente antes del secado por pulverización.

Solución A

Se usaron 20 g de agua para disolver 1 g de cromolín sódico (Sigma Chemical Co. St Louis, MD), y 0,021 g de poloxámero de calidad 188 NF (BASF, Mount Olive, NJ).

Solución B

Se preparó una emulsión de fluorocarburo en agua estabilizada por fosfolípidos de la siguiente forma. Se homogeneizó el fosfolípido, 1 g EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania) en 150 g de agua caliente desionizada (T = 50 a 60°C) usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25), a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos (T = 60-70°C). Se añadieron gota a gota 27 g de perfluorodecalina (Air Products, Allentown, PA) durante la mezcla. Después de añadir el fluorocarburo, la emulsión se mezcló durante al menos 4 minutos. Después, la emulsión gruesa resultante se pasó por un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 124,1 MPa, durante 5 ciclos.

Se combinaron las soluciones A y B y se alimentaron en el secador por pulverización en las condiciones antes descritas. Se recogió un polvo amarillo pálido fluido en el separador ciclónico. Las partículas huecas y porosas de cromolín sódico tenían un diámetro medio aerodinámico ponderado en volumen de $1,23 \pm 1,31 \mu\text{m}$, determinado por un procedimiento analítico de tiempo de vuelo (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA). Como se muestra en la figura 2, el análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran tanto huecos como porosos. Se determinó que la densidad aparente del polvo era menor que $0,1 \text{ g/cm}^3$.

V Preparación de partículas huecas y porosas de BDP por secado por pulverización

Se prepararon microestructuras perforadas que contenían dipropionato de beclometasona (BDP) por una técnica de secado por pulverización, con un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones de pulverización: aspiración; 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. La solución de alimentación se preparó mezclando 0,11 g de lactosa con una emulsión de fluorocarburo en agua inmediatamente antes del secado por pulverización. La emulsión se preparó por la técnica descrita a continuación.

Se disolvieron 74 mg de BDP (Sigma, Chemical Co., St Louis, MO), 0,5 g de EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania), 15 mg de oleato sódico (Sigma) y 7 mg de poloxámero 188 (BASF, Mount Olive, NJ), en 2 ml de metanol caliente. Después el metanol se evaporó para obtener una fina película de la mezcla de fosfolípido/esteroide. Después, la mezcla de fosfolípido/esteroide se dispersó en 64 g de agua desionizada caliente (T = 50 a 60°C) usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25), a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos (T = 60-70°C). Se añadieron gota a gota 8 g de perflubron (Atochem, Paris, Francia) durante la mezcla. Después de completar la adición, la emulsión se mezcló durante un periodo de no menos de 4 minutos. Después, la emulsión gruesa resultante se pasó por un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 124,1 MPa, durante 5 ciclos. Después, esta emulsión se usó para formar la solución de alimentación que se secó por pulverización como se ha descrito antes. Se recogió un polvo blanco fluido en el separador ciclónico. Las partículas huecas y porosas de BDP tenían una densidad aparente menor que $0,1 \text{ g/cm}^3$.

VI Preparación de partículas huecas y porosas de TAA por secado por pulverización

Se prepararon microestructuras perforadas que contenían triamcinolona acetónido (TAA) por una técnica de secado por pulverización, con un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones de pulverización: aspiración; 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. La solución de alimentación se preparó mezclando 0,57 g de lactosa con una emulsión de fluorocarburo en agua inmediatamente antes del secado por pulverización. La emulsión se preparó por la técnica descrita a continuación.

Se disolvieron 100 mg de TAA (Sigma, Chemical Co., St. Louis, MO), 0,56 g de EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania), 25 mg de oleato sódico (Sigma), y 13 mg de poloxámero 188 (BASF, Mount Olive, NJ) en 2 ml de metanol caliente. Después se evaporó el metanol para obtener una fina película de mezcla de fosfolípido/esteroide. Después la mezcla de fosfolípido/esteroide se dispersó en 64 g de agua caliente desionizada (T = 50 a 60°C) usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25), a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos (T = 60-70°C). Se añadieron gota a gota 8 g de perflubron (Atochem, Paris, Francia) durante la mezcla. Después de añadir el fluorocarburo, la emulsión se mezcló durante al menos de 4 minutos. Después, la emulsión gruesa resultante se pasó por un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 124,1 MPa, durante 5 ciclos. Después, esta emulsión se usó para formar la solución de alimentación que se secó por pulverización como se ha descrito antes. Se recogió un polvo blanco fluido en el separador ciclónico. Las partículas huecas y porosas de TAA tenían una densidad aparente menor que $0,1 \text{ g/cm}^3$.

ES 2 205 560 T3

VII Preparación de partículas huecas y porosas de DNasa I por secado por pulverización

Se prepararon partículas huecas y porosas de DNasa I por una técnica de secado por pulverización, con un Mini secador por pulverización B-191 (Büchi, Flawil, Suiza) en las siguientes condiciones: aspiración: 100%; temperatura del tubo de entrada: 85°C; temperatura del tubo de salida: 61°C; bomba de alimentación: 10%; flujo de N₂: 2.800 l/h. La alimentación se preparó mezclando dos soluciones A y B inmediatamente antes del secado por pulverización.

Solución A

Se usaron 20 g de agua para disolver 0,5 g de DNasa I de páncreas humano (Calbiochem, San Diego, CA) y 0,012 g de poloxámero de calidad 188 NF (BASF, Mount Olive, NJ).

Solución B

Se preparó una emulsión de fluorocarburo en agua estabilizada por fosfolípidos de la siguiente forma. Se homogeneizó el fosfolípido, 0,52 g EPC-100-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania) en 87 g de agua caliente desionizada (T = 50 a 60°C) usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25), a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos (T = 60-70°C). Se añadieron gota a gota 13 g de perflubron (Atochem, Paris, Francia) durante la mezcla. Después de añadir el fluorocarburo, la emulsión se mezcló durante al menos 4 minutos. Después, la emulsión gruesa resultante se pasó por un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 124,1 MPa, durante 5 ciclos.

Se combinaron las soluciones A y B y se alimentaron en el secador por pulverización en las condiciones antes descritas. Se recogió un polvo amarillo pálido fluido en el separador ciclónico. Las partículas huecas y porosas de DNasa I tenían un diámetro medio aerodinámico ponderado en volumen de $1,29 \pm 1,40 \mu\text{m}$ determinado por un procedimiento analítico de tiempo de vuelo (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MAI). El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran tanto huecos como porosos. Se determinó que la densidad aparente del polvo era menor que $0,1 \text{ g/cm}^3$.

El ejemplo anterior ilustra con más detalle la extraordinaria compatibilidad de la presente invención con una variedad de agentes bioactivos. Es decir, además de compuestos relativamente pequeños y resistentes tales como esteroides, las preparaciones de la presente invención se pueden formular para incorporar eficazmente moléculas más grandes y frágiles tales como proteínas y material genético.

VIII Preparación de polvo hueco y poroso por secado por pulverización de una emulsión de gas en agua

Se prepararon las siguientes soluciones con agua para inyección:

Solución 1

3,9% en peso/vol	m-HES hidroxietil-almidón (Ajinomoto, Tokio, Japón)
3,25% en peso/vol	Cloruro sódico (Mallinckrodt, St. Louis, MO)
2,83% en peso/vol	Fosfato sódico, dibásico (Mallinckrodt, St. Louis, MO)
0,42% en peso/vol	Fosfato sódico, monobásico (Mallinckrodt, St. Louis, MO)

Solución 2

0,45% en peso/vol	Poloxámero 188 (BASF, Mount Olive, NJ)
1,35% en peso/vol	Fosfatidilcolina de huevo hidrogenada, EPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania)

Los ingredientes de la solución 1 se disolvieron en agua caliente usando una placa agitadora. Los tensioactivos de la solución 2 se dispersaron en agua usando un mezclador de alta cizalladura. Las soluciones se combinaron después de la emulsión, y se saturaron con nitrógeno antes de secado por pulverización.

El producto esférico, hueco, fluido y seco resultante tenía un diámetro medio de partículas de $2,6 \pm 1,5 \mu\text{m}$. Las partículas eran esféricas y porosas determinado por SEM.

El ejemplo previo ilustra el punto de que se puede usar una gran variedad de agentes de soplado (aquí nitrógeno) para proporcionar microestructuras que presentan la morfología deseada. Realmente, una de las ventajas principales de la presente invención es la capacidad de alterar las condiciones de formación para conservar así la actividad biológica (es decir, con proteínas), o producir microestructuras que tienen una porosidad seleccionada.

IX Preparación de inhaladores de dosis medida que contienen partículas huecas y porosas

Se puso una cantidad previamente pesada de partículas huecas y porosas preparadas en los Ejemplos I, III, IV, V, VI,

ES 2 205 560 T3

5 y VII en latas de aluminio de 10 ml, y se secaron en un horno a vacío con flujo de nitrógeno durante 3-4 horas a 40°C. La cantidad de polvo cargada en la lata se determinó por la cantidad de fármaco requerida para el efecto terapéutico. Después de esto, la lata se selló con presión usando una válvula DF31/50 de 50 μ l (Valois of America Greenwich, CT) y se cargó con propelente HFA-134a (DuPont, Wilmington, DE) por sobrepresión a través del vástago. La cantidad de propelente en la lata se determinó pesando la lata antes y después de la carga.

X Prueba del impactador de Andersen para evaluar el rendimiento del IDM

10 Después se probaron los IDM preparados en el Ejemplo IX usando procedimientos farmacéuticos normalmente aceptados. El procedimiento usado estaba de acuerdo con el procedimiento de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) (*Pharmacopeial Previews* (1996) 22:3065-3098) incorporado en la presente memoria como antecedente. Después de 5 disparos que se pierden, se hicieron 20 disparos del IDM de prueba en el impactador de Andersen.

Procedimiento de extracción

15 Se llevó a cabo la extracción de todas las placas, puerto de inducción, y accionador en viales cerrados de 10 ml con un disolvente adecuado. El filtro estaba instalado pero no se probó, porque el aglutinante poliacrílico interfería con el análisis. Las tendencias del equilibrio de masa y distribución del tamaño de las partículas indicaban que la deposición en el filtro era insignificante pequeña. Se usó metanol para la extracción del dipropionato de beclometasona y triamcinolona acetónido. Se usó agua desionizada para el sulfato de albuterol, cromolín sódico y DNasa I. Para los 20 IDM de albuterol, se añadieron 0,5 ml de hidróxido sódico 1 N al extracto de la placa, que se usó para convertir el albuterol a la forma de fenolato.

Procedimiento de cuantificación

25 Todos los fármacos se cuantificaron por espectroscopia de absorción (espectrofotómetro Beckman DU640) en relación con una curva patrón externa con el disolvente de extracción como blanco. El dipropionato de beclometasona y la triamcinolona acetónido se cuantificaron midiendo la absorción de los extractos de la placa a 238 nm. Los IDM de albuterol se cuantificaron midiendo la absorción de los extractos a 234 nm, mientras que el cromolín sódico se 30 cuantificó usando el máximo de absorción a 326 nm. La cuantificación de la DNasa se hizo por un técnica de ensayo de proteínas usando placas de microvaloración Bio-Rad (Bio-Rad Assay Dye Reagent Concentrate) frente a una curva de calibración de la DNasa.

Procedimiento de cálculo

35 Para cada IDM, se cuantificó la masa de fármaco en el vástago (componente 3), accionador (componente 2), puerto de inducción (1) y placas (0-7) como se ha descrito antes. La dosis de partículas finas y fracción de partículas finas se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la USP mencionado antes. La deposición en la garganta se definió como la masa de fármaco encontrada en el puerto de inducción y en las placas 0 y 1. Los diámetros de la masa 40 media aerodinámica (DMMA) y diámetros geométricos patrón (DGP) se evaluaron ajustando la función acumulativa experimental con la distribución logarítmica normal, usando la rutina de ajuste de dos parámetros. Los resultados de estos experimentos se presentan en los ejemplos posteriores.

XI Resultados del impactador de cascada de Andersen para las formulaciones de IDM de albuterol

45 Los resultados de la prueba del impactador de cascada para dos formulaciones disponibles en el comercio, Proventil HFA y Ventolin, y un polvo hueco y poroso secado por pulverización análogo, preparado de acuerdo con el Ejemplo III, están tabulados a continuación. La formulación de Alliance se preparó como se ha descrito antes en el Ejemplo IX. Se usó el accionador suministrado con Proventil HFA (Key Pharmaceuticals) para evaluar el rendimiento de los IDM 50 de partículas huecas/porosas. En todos los casos el accionador se lavó y secó antes de cada prueba en el impactador de Andersen. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla II.

55

60

65

ES 2 205 560 T3

TABLA II

IDM de albuterol					
	DMMA (DGP)	Deposición en la garganta, μg	Fracción de partículas finas, %	Dosis de partículas finas, g	
5 10	Proventil HFA (3M Pharm.) dosis de 108 μg	2,6 + 0,1 (2,1 \pm 0,3)	50,5	49,0 \pm 0,7	48,5 \pm 0,7
15	Ventolin CFC (Glaxo Wellcome) dosis de 108 μg	2,2 + 0,2 (1,9 \pm 0,1)	58,9	43,5 \pm 2,6	45,3 \pm 3,3
20	Microestructuras perforadas, HFA (Alliance Pharm.) dosis de 60 μg	3,1 + 0,2 (1,7 \pm 0,01)	14,9	79,3 \pm 0,6	57,1 \pm 5,7

Se encontró que el rendimiento de Proventil HFA y Ventolin eran muy similares, con una fracción de partículas finas de 45%, deposición en la garganta de 55 μg , dosis de partículas finas de 47 μg , DMMA de 2,4 μg y DGP de 2,0 μg . El IDM formulado con partículas huecas y porosas, secadas por pulverización tenía una fracción de partículas finas sustancialmente mayor (80%), y una deposición en la garganta significativamente menor (15 μg).

XII Resultados del impactador de cascada de Andersen para formulaciones de IDM de albuterol: Efecto de la concentración de la suspensión en el rendimiento

Se estudiaron las dispersión de sulfato de albuterol para IDM preparadas de acuerdo con los Ejemplos III y IX, con diferentes concentraciones de la suspensión, para determinar el efecto que podía tener en la fracción de partículas finas, DMMA, DGP, y dosis de partículas finas. Los IDM contenían 0,78% en peso/peso, 0,46% en peso/peso, 0,32% en peso/peso, y 0,25% en peso/peso de polvos huecos y porosos secados por pulverización en HFA 134a, y sus resultados están tabulados y se presentan en la siguiente Tabla III.

TABLA III

Partículas de sulfato de albuterol, huecas y porosas, secadas por pulverización. Partículas en IDM de HFA-134a					
% en peso	Fracción de partículas finas, %	Dosis de partículas finas, g	DMMA	DGP	
45	0,78	71	61,9	3,31	1,74
	0,46	71	37,2	3,05	1,70
50	0,32	72	25,9	3,04	1,75
	0,25	71	22,1	3,02	1,80

Se observó un rendimiento similar a lo largo de todo el intervalo de concentraciones para los IDM en términos de fracción de partículas finas, DMMA y DGP. Se observó una dosis de partículas finas en el intervalo de 22,1 a casi 62 μg . Estos resultados demuestran claramente que se puede suministrar un amplio intervalo de dosis sin ninguna pérdida en la fracción de partículas finas o aumento en la deposición en la garganta. Desde un punto de vista práctico esto puede ser ventajoso tanto para aplicaciones de IDM de baja como de alta dosis.

XIII Resultados del impactador de cascada de Andersen para formulaciones de IDM de cromolín sódico

Los resultados de las pruebas del impactador de cascada para un producto disponible en el comercio (Intal, Rhone-Poulenc Rorer) y un polvo hueco y poroso secado por pulverización análogo, preparado de acuerdo con el Ejemplo IV y IX, se muestran en la siguiente Tabla IV.

ES 2 205 560 T3

TABLA IV

IDM de cromolín sódico				
	DMMA (DGP)	Deposición en la garganta, μg	Fracción de partículas finas, %	Dosis de partículas finas, g
Intal CFC (n=4) (Rhone Poulenc) dosis de 800 μg	4,7 + 0,5 (1,9 \pm 0,06)	629	24,3 \pm 2,1	202 \pm 27
Polvo hueco poroso secado por pulverización, HFA (Alliance)(n=3) dosis de 300 μg	3,4 + 0,2 (2,0 \pm 0,3)	97	67,3 \pm 5,5	200 \pm 11

Se encontró que los IDM formulados con microestructuras perforadas, tenían un rendimiento de aerosol superior comparado con Intal. Con una dosis de partículas finas comparable, las formulaciones de cromolín secadas por pulverización tenían una fracción de partículas finas sustancialmente superior (67%), y una deposición en la garganta significativamente menor (6 veces), y un valor de DMMA más pequeño. Es importante indicar que el suministro eficaz proporcionado por la presente invención permitió una dosis de partículas finas que era aproximadamente la misma que la formulación comercial de la técnica anterior, incluso aunque la cantidad de microestructuras perforadas administradas (300 μg) era casi una tercera parte de la dosis de Intal total administrada (800 μg).

XIV Resultados del impactador de cascada de Andersen para formulaciones de IDM de dipropionato de beclometasona

Los resultados de las pruebas del impactador de cascada para una formulación disponible en el comercio (Vanceril, Shering Corp.) y una formulación de IDM de un polvo hueco y poroso secado por pulverización análogo, preparado de acuerdo con el Ejemplo V y IX, se muestran en la siguiente Tabla V.

TABLA V

IDM de dipropionato de beclometasona				
	DMMA (DGP)	Deposición en la garganta, μg	Fracción de partículas finas, %	Dosis de partículas finas, g
Vanceril CFC (n=4)(Schering) dosis de 42 μg	3,47 (2,29)	32	35 \pm 2,1	17 \pm 1,2
Microestructuras perforadas, HFA (n=4)(Alliance) dosis de 28 μg	3,75 (1,9)	12	56,3	16 \pm 0,7

Con una dosis de partículas finas equivalente, se encontró que los IDM formulados con las partículas huecas y porosas secadas por pulverización tenían un rendimiento de aerosol superior comparado con Vanceril. Las formulaciones de dipropionato de beclometasona secadas por pulverización tenían una fracción de partículas finas sustancialmente superior (56% frente a 35%), y una deposición en la garganta significativamente menor (3 veces) que Vanceril. Se encontró que el DMMA era ligeramente mayor para las formulaciones secadas por pulverización.

XV Resultados del impactador de cascada de Andersen para formulaciones de IDM de triamcinolona acetónido

A continuación se detalla una comparación de una formulación comercial de triamcinolona acetónido (Azmacort, Rhone-Poulenc) y una formulación de IDM de partículas huecas y porosas de TAA preparadas de acuerdo con los Ejemplos VI y IX. Azmacort contiene un dispositivo espaciador interior que limita la deposición de esteroides en la garganta que causa irritación local y candidiasis. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla VI.

ES 2 205 560 T3

TABLA VI

IDM de triamcinolona acetónido						
	DMMA μg	Dispositivo μg	Deposición en la garganta, μg	Fracción respirable, %	Dosis de partículas finas, g	
5 10	Azmacort CFC (Rhone Poulenc) dosis de 200 μg , (n = 4)	6,0	133	42	11,5	23
15 20	Microestructuras perforadas, HFA dosis de 50 μg (Alliance) (n = 4)	3,4	13	15	45,3	23

Se perdieron casi 2/3 de la dosis inicial de TAA en Azmacort en el dispositivo espaciador. Se depositaron aproximadamente 2/3 del resto de la dosis en la garganta, con sólo 11,5% o 23 μg de los 200 μg iniciales disponibles para los pulmones. En contraste, las microestructuras perforadas de la presente invención administradas sin dispositivo espaciador, depositaron una dosis equivalente con alta eficacia, perdiendo un orden de magnitud menos de material en el dispositivo, y casi tres veces menos en la garganta. Debido a la mayor eficacia, se requiere cuatro veces menos TAA para suministrar la dosis de partículas finas necesaria de 23 μg . Estos resultados muestran que las presentes formulaciones pueden eliminar la necesidad de los incómodos dispositivos espaciadores para el suministro de esteroides a los pulmones.

XVI Resultados del impactador de cascada de Andersen para formulaciones de IDM de DNasa I

Se evaluaron las propiedades de inhalación de un IDM formulado como en el Ejemplo IX con partículas huecas y porosas de DNasa I preparadas de acuerdo con el Ejemplo VII, usando un impactador de cascada de Andersen. Se observó una fracción de partículas finas de 76%, un DMMA de 3,31 μm . Se evaluó la actividad del polvo de DNasa I secado por pulverización por su capacidad para escindir el ADN usando electroforesis en gel. No se observó diferencia entre las partículas de DNasa I solas y las secadas por pulverización.

XVII Efecto de la porosidad del polvo en el rendimiento del IDM

Con el fin de examinar el efecto que tiene la porosidad del polvo en la estabilidad de la suspensión y diámetro aerodinámico, se prepararon los IDM con diferentes preparaciones de microestructuras perforadas que comprendían formulaciones de gentamicina como se describe en el Ejemplo I. Se estudiaron IDM que contenían 0,48% en peso de polvos secados por pulverización en HFA 134a. Como se expone en el Ejemplo I, los polvos secados por pulverización presentan diferentes porosidades. Las formulaciones se cargaron en viales de vidrio transparente para permitir el examen visual.

Se observó una considerable dependencia de la estabilidad de la suspensión y el diámetro medio aerodinámico ponderado en volumen en función de la proporción de PFC/PC y/o porosidad. El diámetro medio aerodinámico ponderado en volumen (DMAPV) disminuyó y la estabilidad de la suspensión aumentó con el aumento de la porosidad. Los polvos que parecían sólidos y lisos por técnicas de SEM y TEM tenían la peor estabilidad de la suspensión y mayor diámetro medio aerodinámico. Los IDM que se formularon con microestructuras perforadas altamente porosas y huecas tenían la mayor resistencia al descremado y los menores diámetros aerodinámicos. Los valores de DMAPV medidos para los polvos secos producidos en el Ejemplo I se muestran en la siguiente Tabla VII.

PFC/PC	DMAPV del polvo, μm
0	6,1
1,1	5,9
2,2	6,4

ES 2 205 560 T3

(Continuación)

	PFC/PC	DMAPV del polvo, μm
5	4,8	3,9
	18,8	2,6
10	44,7	1,8

XVIII Comparación de velocidades de sedimentación en formulaciones de cromolín sódico

15 En las Figuras 3A a 3D se muestra una comparación de las velocidades de descremado de las formulaciones Intal
comerciales (Rhône-Poulenc Rorer) y partículas huecas y porosas secadas por pulverización formuladas en HFA-134a
de acuerdo con los Ejemplos IV y XI (véase figura 2). En cada una de las fotos, tomadas a los 0 segundos, 30 segundos,
60 segundos y dos horas después de agitar, la formulación comercial está a la izquierda y la dispersión de microes-
20 estructuras perforadas formada de acuerdo con la presente invención está a la derecha. Mientras que la formulación Intal
comercial muestra sedimentación a los 30 segundos de la mezcla, casi no se nota sedimentación en las partículas se-
cadas por pulverización después de 2 horas. Además, hubo poca sedimentación en la formulación de microestructuras
perforadas después de 4 horas (no se muestra). Este ejemplo ilustra claramente el equilibrio de densidad que se puede
lograr cuando se cargan partículas huecas y porosas con el medio de suspensión (es decir, en la formación de una
homodispersión).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una dispersión respiratoria estable para suministro pulmonar de uno o más agentes bioactivos, que comprende un medio de suspensión que tiene disperso en el mismo una pluralidad de microestructuras perforadas con un diámetro medio aerodinámico entre 0,5 y 5 μm , y que comprenden al menos un agente bioactivo, en la que dicho medio de suspensión comprende al menos un propelente e impregna sustancialmente dichas microestructuras perforadas.
- 10 2. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que el volumen de medio de suspensión desplazado por la microestructura perforada es menor que 70% del volumen medio de partículas de la microestructura perforada.
- 15 3. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que dicho propelente comprende un compuesto seleccionado del grupo constituido por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, perfluoroetano, monoclorodifluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones.
- 20 4. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden un tensioactivo, preferiblemente seleccionado del grupo constituido por fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles, y sus combinaciones.
- 25 5. La dispersión estable de la reivindicación 4, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden un copolímero de dibloques o tribloques de polioxietileno y polioxipropileno, ácido oleico o sus sales alcalinas, y sus combinaciones.
- 30 6. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 4, en la que dicho tensioactivo es un fosfolípido preferiblemente seleccionado del grupo constituido por dilauroilfosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, behenoilfosfatidilcolina, araquidoilfosfatidilcolina, y sus combinaciones.
- 35 7. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 6, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden más de 10% en peso/peso de tensioactivo.
- 40 8. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden microesferas huecas y porosas.
- 45 9. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que dicho agente bioactivo tiene una fracción de partículas finas después de formar aerosol mayor del 30%.
- 50 10. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que dicho agente bioactivo se selecciona del grupo constituido por antialérgicos, broncodilatadores, tensioactivos pulmonares, analgésicos, antibióticos, antiinfecciosos, inhibidores o antagonistas de leucotrienos, antihistaminas, antiinflamatorios, antineoplásicos, anticolinérgicos, anestésicos, antituberculosis, agentes de formación de imágenes, agentes cardiovasculares, enzimas, esteroides, material genético, vectores víricos, agentes antisentido, proteínas, péptidos, y sus combinaciones.
- 55 11. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que el tiempo de descremado o sedimentación es mayor que 30 minutos.
- 60 12. La dispersión respiratoria estable de la reivindicación 1, en la que el diámetro medio geométrico de las microestructuras es 1-30 μm .
- 65 13. Un procedimiento para formar una dispersión respiratoria estabilizada que comprende las etapas de:
 combinar una pluralidad de microestructuras perforadas que tienen un diámetro medio aerodinámico menor que 5 μm , y que comprende al menos un agente bioactivo con un volumen de medio de suspensión predeterminado que comprenden al menos un propelente, para proporcionar una mezcla respiratoria en la que dicho medio de suspensión satura sustancialmente dichas microestructuras; y
 mezclar dicha mezcla respiratoria para proporcionar una dispersión respiratoria sustancialmente homogénea.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el volumen de medio de suspensión desplazado por la microestructura perforada es menor que 70% del volumen medio de partículas, de la microestructura perforada.
15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho propelente comprende un compuesto seleccionado del grupo constituido por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, perfluoroetano, monoclorodifluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones.
16. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dichas microestructuras perforadas comprenden un tensioactivo, preferiblemente seleccionado del grupo constituido por fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles, y sus combinaciones.

ES 2 205 560 T3

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicho tensioactivo comprende un fosfolípido preferiblemente seleccionado del grupo constituido por dilauroilfosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, behenoilfosfatidilcolina, araquidoilfosfatidilcolina, y sus combinaciones.

5 18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dichas microestructuras perforadas comprenden más de 10% en peso/peso de tensioactivo.

19. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que las microestructuras perforadas comprenden microesferas huecas y porosas.

10

20. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho agente bioactivo se selecciona del grupo constituido por antialérgicos, broncodilatadores, tensioactivos pulmonares, analgésicos, antibióticos, antiinfecciosos, inhibidores o antagonistas de leucotrienos, antihistaminas, antiinflamatorios, antineoplásicos, anticolinérgicos, anestésicos, antituberculosis, agentes de formación de imágenes, agentes cardiovasculares, enzimas, esteroides, material genético, vectores víricos, agentes antisentido, proteínas, péptidos, y sus combinaciones.

15

21. Una dispersión respiratoria para el suministro pulmonar de uno o más agentes bioactivos, que comprende un medio de suspensión que tiene disperso en él una pluralidad de micropartículas que tiene un diámetro medio aerodinámico menor de 5 μm , y que comprenden más de 20% en peso/peso de tensioactivo y al menos un agente bioactivo, en la que dicho medio de suspensión comprende al menos un propelente.

20

22. La dispersión respiratoria de la reivindicación 21, en la que dicho propelente comprende un compuesto seleccionado del grupo constituido por 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, perfluoroetano, monoclorodifluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones.

25

23. La dispersión respiratoria de la reivindicación 21, en la que dicho tensioactivo se selecciona del grupo constituido por fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles, y sus combinaciones.

30

24. La dispersión respiratoria de la reivindicación 21, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden un copolímero de dibloques o tribloques de polioxietileno y polioxipropileno, ácido oleico o sus sales alcalinas.

25. La dispersión respiratoria de la reivindicación 23, en la que dicho tensioactivo comprende un fosfolípido preferiblemente seleccionado del grupo constituido por dilauroilfosfatidilcolina, dioleilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, behenoilfosfatidilcolina, araquidoilfosfatidilcolina, y sus combinaciones.

35

26. La dispersión respiratoria de la reivindicación 21, en la que dichas micropartículas comprenden microestructuras perforadas.

40

27. La dispersión respiratoria de la reivindicación 26, en la que dichas microestructuras perforadas comprenden microesferas huecas y porosas.

28. La dispersión respiratoria de la reivindicación 27, en la que dichas microesferas huecas y porosas tienen un diámetro medio aerodinámico entre 0,5 y 5 μm .

45

29. La dispersión respiratoria de la reivindicación 21, en la que dicho agente bioactivo se selecciona del grupo constituido por antialérgicos, broncodilatadores, tensioactivos pulmonares, analgésicos, antibióticos, antiinfecciosos, inhibidores o antagonistas de leucotrienos, antihistaminas, antiinflamatorios, antineoplásicos, anticolinérgicos, anestésicos, antituberculosis, agentes de formación de imágenes, agentes cardiovasculares, enzimas, esteroides, material genético, vectores víricos, agentes antisentido, proteínas, péptidos, y sus combinaciones.

50

55

60

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

65

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

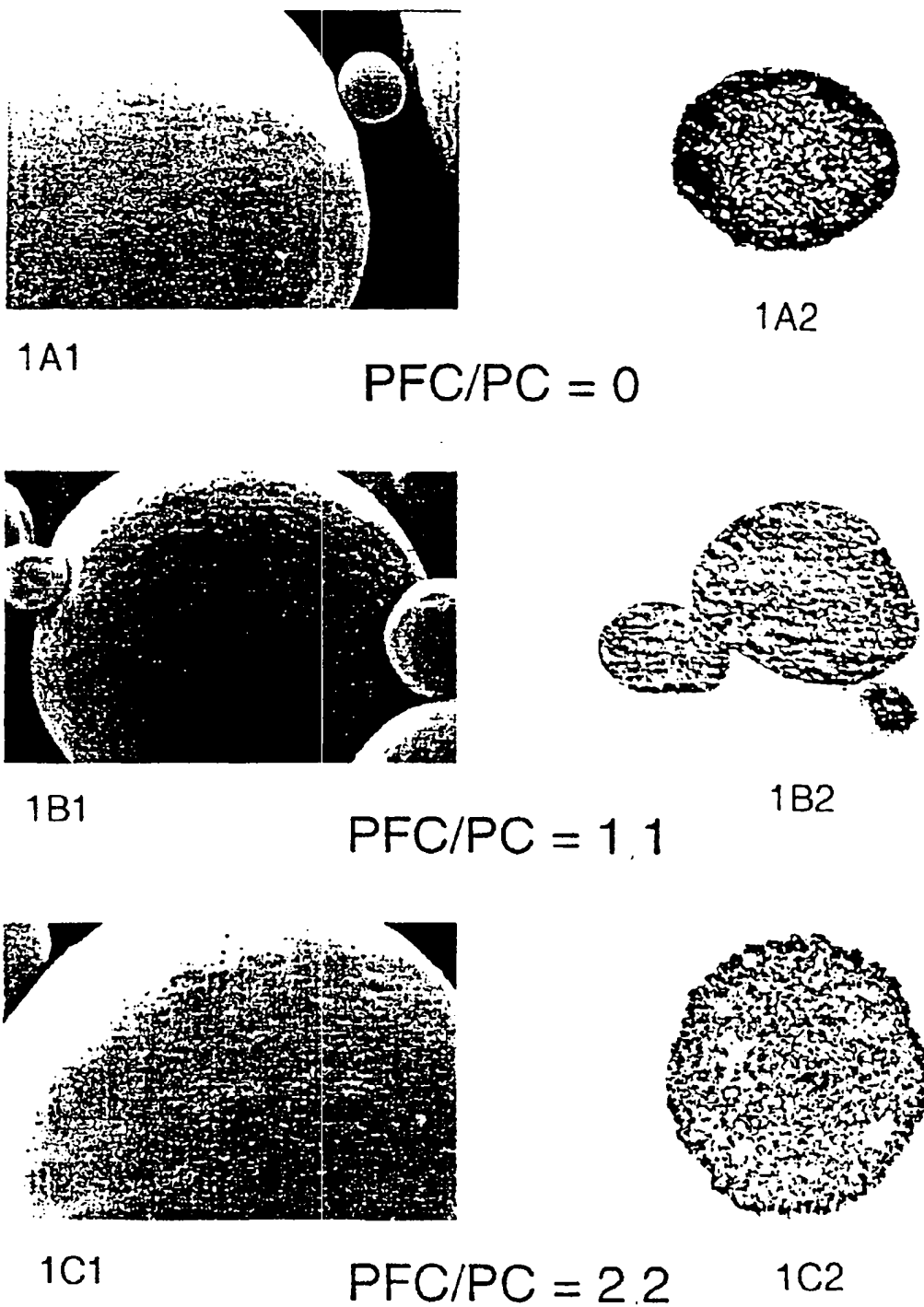
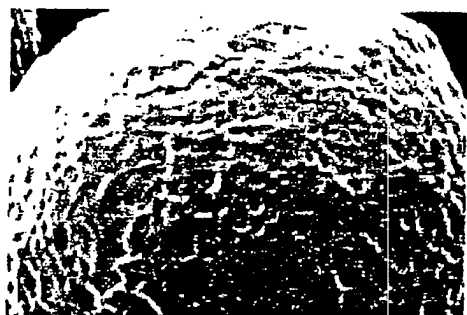
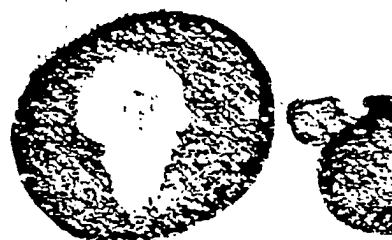


FIG. 1 (HOJA 1 DE 2)



1D1



1D2

$$\text{PFC/PC} = 4,8$$

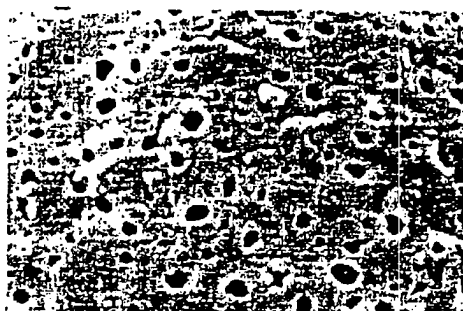


1E1



1E2

$$\text{PFC/PC} = 18,8$$



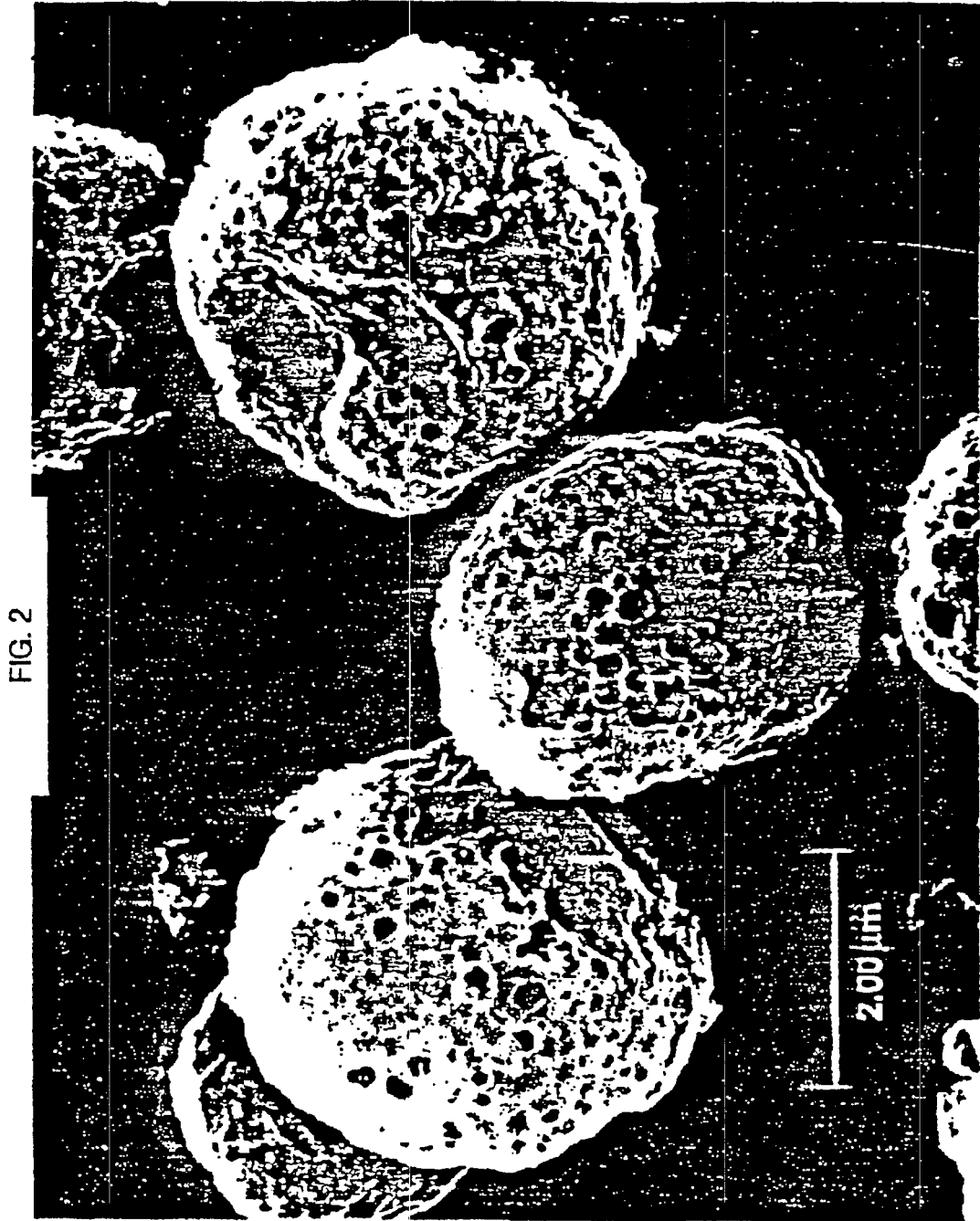
1F1

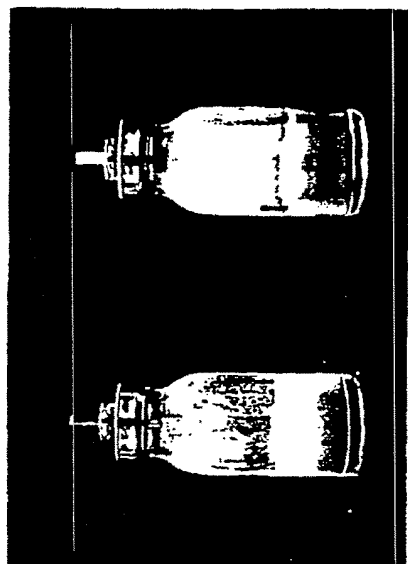


1F2

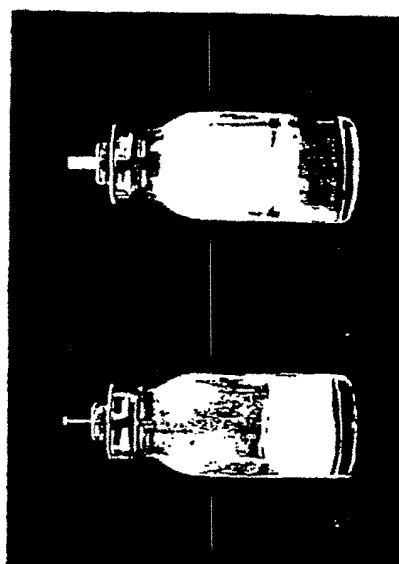
$$\text{PFC/PC} = 44,7$$

FIG.1 (HOJA 2 DE 2)

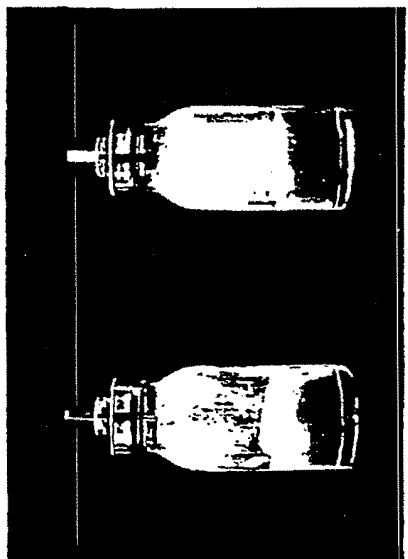




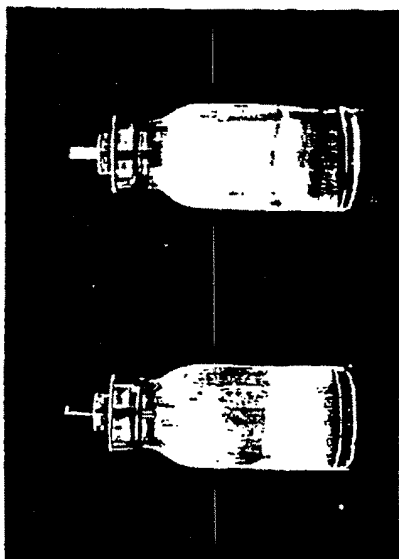
3B 30 Seg



3D 2 Horas



3A T = 0



3C 1 Min

FIG. 3