

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 251 418**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2000 PCT/FI2000/01151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2001 WO01049263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2000 E 00988840 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **23.01.2019 EP 1242048**

54 Título: **Partículas de inhalación: método de preparación**

30 Prioridad:

30.12.1999 FI 992820
06.10.2000 FI 20002217

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
19.07.2019

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

WATANABE, WIWIK;
AHONEN, PETRI;
KAUPPINEN, ESKO;
JÄRVINEN, RAOUL;
BROWN, DAVID;
JOKINIEMI, JORMA y
MUTTONEN, ESA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

DESCRIPCIÓN

Partículas de inhalación: método de preparación

La presente invención se refiere a métodos para la preparación de partículas de inhalación adecuadas para la administración pulmonar de fármacos.

5 Antecedentes de la invención

La inhalación se ha convertido en la vía de administración principal en el tratamiento del asma. Esto es porque, además de proporcionar un acceso directo a los pulmones, la medicación administrada a través del tracto respiratorio proporciona un comienzo rápido y predecible de la acción y requiere dosis inferiores comparadas con la vía oral.

- 10 Hay tres sistemas de administración principales disponibles para el tratamiento del asma, a saber el nebulizador, el inhalador dosificador presurizado (pMDI) y el inhalador de polvo seco (DPI). El nebulizador se basa en la atomización de soluciones de fármaco líquidas utilizando una fuente de energía externa, mientras que los pMDI y los DPI se basan en la suspensión y la dispersión de polvo seco, respectivamente.

- 15 Los inhaladores de polvo seco (DPI) son pequeños, portátiles, baratos y de fácil manejo, ya que no requieren coordinación entre la actuación y la inspiración. Normalmente, las formulaciones para los DPI consisten en partículas de fármaco finas mezcladas con un excipiente de mayor tamaño de partícula, tal como lactosa, lo que facilita la fluidez del polvo. Dado que los DPI generan aerosoles sin la utilización de propulsores, se consideran más respetuosos con el medioambiente que los pMDI. Sin embargo, extraer una dosis de fármaco del dispositivo a los pulmones y aplicar por aerosol las partículas de fármaco para generar un intervalo de tamaño de partículas
- 20 "respirable", depende del flujo de aire creado por la inspiración del paciente. En consecuencia, una administración de la medicación satisfactoria mediante un DPI depende significativamente de las técnicas de inhalación del paciente, lo que varía según el sexo, la edad y el estado de la enfermedad del paciente. Más importante, los polvos convencionales utilizados en los DPI a menudo no consiguen proporcionar una buena administración a los pulmones ni administración de dosis reproducible durante periodos prolongados. Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar
- 25 los sistemas de polvo seco actuales para proporcionar polvo seco que pueda aplicarse por aerosol de manera eficaz para mantener una dosis uniforme y que pueda separarse fácilmente de los materiales vehículo, de manera que genere partículas respirables en la dispersión final.

- 30 Las fuerzas de adhesión y de separación son factores importantes que determinan una administración satisfactoria de fármaco en polvo a los pulmones mediante inhalación. Las fuerzas de adhesión que incluyen fuerzas de Van der Waals, capilaridad, de Coulomb y eléctricas (dobles capas), tienen una influencia significativa sobre la fluidez del polvo (y por tanto la repetibilidad de la dosis), la aplicación por aerosol de los polvos y la desaglomeración de las partículas de vehículo y fármaco durante la administración. Está bien reconocido que el comportamiento de adhesión y separación de las partículas depende significativamente del tamaño, forma, factores de superficie, carga eléctrica e higroscopicidad de las partículas. Por tanto, el polvo mejorado debería tener las siguientes propiedades:

- 35 superficie hidrófoba para eliminar la acción capilar;

superficie lo suficientemente áspera como para aumentar la distancia de separación efectiva;

superficie curvada para reducir las áreas de contacto;

superficie e interior sin carga para reducir las fuerzas de Coulomb y eléctricas; y

tamaño aerodinámico de 1 a 5 µm para garantizar una administración precisa a los pulmones.

- 40 Se han utilizado diversas técnicas para preparar polvos de fármaco para inhalación, incluyendo métodos de precipitación o cristalización seguido de secado y molienda, secado por pulverización y de fluido supercrítico.

- El proceso de precipitación o cristalización seguido de secado y reducción de tamaño es un método tradicional para la preparación de polvo de fármaco. La operación de molienda de alta energía genera partículas, que tienen una carga elevada, y por tanto son muy cohesivas. Además, el proceso de molienda introduce daños de superficie y
- 45 cristalográficos, lo que hace surgir preocupaciones sobre la estabilidad del polvo, y a menudo da como resultado partículas con fragmentos irregulares que podrían formar fuertes agregados. El proceso de molienda también genera superficies de faceta plana que contienen muchos sitios de esquinas para que se produzca la condensación, aumentando así las fuerzas de adhesión y conduciendo a una disgregación de las partículas de fármaco ineficaz. Además, el proceso de múltiples etapas provoca una pérdida significativa de materiales durante la producción, así
- 50 como una variabilidad de las propiedades del producto generado a partir de diferentes lotes.

El secado por pulverización, por otra parte, es un proceso continuo en una etapa que puede producir directamente un intervalo de tamaños de partículas deseable y se utiliza comúnmente para producir polvos de fármaco para administración mediante inhalación, véase por ejemplo, las publicaciones de patentes WO 96/32149, WO 97/41833, WO 97/44013, WO 98/31346 y WO 99/16419. El aparato utilizado en el método de secado por pulverización incluye

un atomizador o boquilla para pulverizar la alimentación dentro de una cámara en la que la alimentación se pone en contacto con gas caliente, y un sistema de recogida de partículas. El proceso de secado por pulverización convierte la alimentación líquida en partículas secas mediante la atomización de la alimentación en una forma de pulverización en un medio gaseoso caliente. La rápida evaporación de las gotitas forma partículas sólidas secas que pueden separarse del gas utilizado un ciclón, un precipitador electrostático o un filtro. El método puede controlar el tamaño de partículas y la distribución de tamaños, la forma de partículas y la densidad de partículas, mediante la manipulación de las condiciones del proceso. Sin embargo, no pueden controlarse correctamente las propiedades del estado sólido (en particular la cristalinidad). Por consiguiente, el proceso de secado por pulverización produce partículas amorfas, que tienen problemas de estabilidad y una elevada tendencia a la reabsorción de humedad, que es completamente indeseable en agentes farmacéuticos.

Las técnicas que utilizan fluidos supercríticos (SCF) también se han explorado durante muchos años con fines de producción de partículas. De manera similar a la técnica de secado por pulverización, esta técnica proporciona una formación directa de partículas de tamaños de micras adecuadas para polvos de inhalación. Las tecnologías de fluido supercrítico más comúnmente utilizadas para la producción de partículas son métodos de expansión rápida de soluciones supercríticas (RESS) y antidisolvente supercrítico (SAS) o gas como antidisolvente (GAS). La RESS se basa en la rápida expansión de un SCF. El proceso comprende disolver la mezcla de fármaco en un SCF, seguido de una rápida expansión del fluido lo que hace que el compuesto precipite. Esta técnica puede producir partículas uniformes, con control sobre la distribución de tamaños y morfología de las partículas. Sin embargo, esta técnica está limitada por el hecho de que la mayoría de los fármacos tienen una baja solubilidad en los SCF.

La segunda técnica, a saber SAS, es un proceso de recristalización que se basa en la capacidad de los SCF para actuar con antidisolventes para precipitar partículas dentro de una solución líquida. A diferencia de en la técnica RESS, SAS no requiere una elevada solubilidad de los compuestos farmacológicos en los SCF. Por lo tanto, SAS es más viable comercialmente para la producción de polvo. Sin embargo, se han notificado diversos problemas asociados con el control del tamaño de partícula, la pureza del producto y la recuperación de disolvente.

Recientemente se introdujo una dispersión mejorada de la solución por fluidos supercríticos (SEDS), véanse por ejemplo las publicaciones de patentes GB 2322326, WO 95/01342, WO 95/01221, US 5851453 y WO 96/00610. Esta técnica se basa en la dispersión, extracción de disolvente y formación de partículas de manera simultánea en un flujo altamente turbulento. SEDS puede generar producto cristalino y sin carga, con la capacidad de controlar el tamaño de partículas y la distribución de tamaños mediante la manipulación de las condiciones de proceso. Sin embargo, las partículas formadas tienen superficies lisas y forma no esférica, lo que produce un mecanismo de disgregación de las partículas ineficaz, y por tanto disminuye la fracción respirable disponible para su administración a los pulmones. Además, el alto coste energético y las dificultades experimentales (los procesos requieren la formación de controlador y vaso de alta presión sofisticados) implicadas en la operación, hacen que el proceso sólo sea atractivo cuando todas las técnicas convencionales han fallado. Además, satisfacer las normativas medioambientales es otro problema de la técnica.

El documento EP-A-504760 describe la administración pulmonar de ciclosporina en forma de cristal ortorrómbico así como de ciclosporina cristalina en forma de partículas esféricas.

El documento US-A-4999182 describe circona estabilizada, su procedimiento de preparación y su aplicación en composiciones cerámicas.

La presente invención tiene por objetivo proporcionar un método simple y eficaz que puede producir propiedades de partículas consistentes y controladas, incluyendo tamaño de partículas y distribución de tamaños, forma, cristalinidad, fase polimórfica, aspereza de superficie y pureza química. Tales partículas se adecuarían particularmente bien a la administración de fármacos mediante inhalación.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que es posible obtener partículas sin carga, esféricas y cristalinas que incorporan uno o varios principios activos, teniendo las partículas una distribución de tamaño de partículas aerodinámico limitada de entre aproximadamente 1 – 5 µm, y que son útiles en la preparación de composiciones para inhaladores de polvo seco, utilizando un método de reactor de flujo de aerosol. Además, se ha encontrado que el método proporciona partículas con superficies ásperas. Se desean particularmente superficies ásperas en las partículas de inhalación dado que la superficie áspera reduce la fuerza requerida para disgregar los agregados de las partículas o separar la partícula de un vehículo grueso. Las partículas presentan dispersibilidad mejorada, buena estabilidad como resultado de su naturaleza cristalina, y administración más precisa de los principios activos en los sitios seleccionados como diana. Además, el método de la invención proporciona un producto de elevada pureza dado que la pureza del producto sólo depende de la pureza de los precursores de la solución. Además, los métodos y preparaciones son simples y pueden ampliarse a escala fácilmente hasta tasas de producción más elevadas.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar partículas adecuadas para la administración pulmonar de fármacos, comprendiendo el método las etapas de:

proporcionar una reserva de alimentación líquida que comprende un principio activo;

atomizar la reserva de alimentación líquida para crear gotitas;

suspender dichas gotitas en un gas vehículo;

hacer pasar dicho gas vehículo y las gotitas suspendidas en el mismo a través de un reactor de flujo de tubo calentado con tiempo de permanencia e historial de temperatura predeterminados; y

5 recoger las partículas producidas.

10 Partículas adecuadas para su uso en la administración pulmonar de fármacos mediante inhalación, partículas que pueden obtenerse mediante los procesos anteriormente indicados, son esféricas y cristalinas, tienen una superficie áspera e incorporan uno o varios principios activos. Normalmente, el diámetro aerodinámico de masa media de las partículas es de entre 0,5 – 10 μm , más normalmente de entre aproximadamente 1 – 5 μm . Normalmente, la distribución de tamaño de partículas aerodinámico es de entre aproximadamente 0,5 – 10 μm , más normalmente de entre aproximadamente 1 – 5 μm .

15 Se describe una composición de inhalación que comprende partículas esféricas y cristalinas, que pueden obtenerse mediante el proceso y que incorporan uno o varios principios activos. Las partículas pueden formularse en una composición de inhalación junto con uno o más aditivos, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, se proporciona la composición en forma de polvo de inhalación seco.

20 El método de la presente invención difiere significativamente del proceso de secado por pulverización convencional. En el secado por pulverización se utiliza el gas caliente como fuente de calor para evaporar el disolvente. La cámara de secado por pulverización sólo se utiliza como lugar para que se produzca la transferencia de calor, la cámara en sí no se calienta. La temperatura del gas cambia a lo largo de la cámara a medida que se produce la transferencia de calor entre la carga fría y el gas caliente. Además, la evaporación es tan rápida que no resulta fácil controlar correctamente el historial de temperatura y el tiempo de permanencia de cada gotita y partícula de producto. Tampoco la cristalización puede controlarse fácilmente, y por lo tanto las partículas formadas son normalmente amorfas.

25 En el método de la presente invención, las gotitas ya están suspendidas en el gas vehículo antes de alimentarse al reactor de flujo tubular, que se coloca en un horno ajustado a temperatura constante. El gas vehículo fluye de manera regular en el reactor tubular con una velocidad constante, campo de temperatura uniforme y flujo que no circula. Por lo tanto, puede controlarse correctamente el historial de temperatura y el tiempo de permanencia de cada gotita y partícula de producto y puede garantizarse una excelente uniformidad de las partículas. Por consiguiente, el método proporciona un mejor control de la distribución de tamaño de las gotitas, y por lo tanto de la
30 distribución de tamaño de partículas. Además, a diferencia del secado por pulverización, el método de la invención permite la cristalización esencialmente completa de las partículas.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a, 1b y 1c son diagramas esquemáticos que muestran partes del aparato utilizado en el método de la invención.

35 La figura 2 es un diagrama esquemático del precipitador electrostático.

Las figuras 3a y 3b muestran la distribución de tamaño de masas acumulativo y normalizado de partículas de dipropionato de beclometasona producidas por el método de la invención de la invención.

Las figuras 4a a 4d representan imágenes de microscopio electrónico de barrido del polvo de dipropionato de beclometasona producido por el método de la invención de la invención.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención emplea un método de reactor de flujo de aerosol (método de síntesis por aerosol). Es un procedimiento continuo en una etapa, que puede producir directamente el intervalo de tamaño de partículas deseado. Se ha utilizado el método para producir varios materiales, por ejemplo polvo de cerámica (documento US 5.061.682) o polvo de circonita (documento US 4.999.182), a temperaturas de funcionamiento elevadas. Sin embargo, no se ha utilizado el método para producir materiales farmacéuticos, lo que requiere un funcionamiento a temperatura significativamente inferior (inferior a 300°C).

50 El método de la invención comprende generalmente las siguientes etapas: a) proporcionar una reserva de alimentación líquida que comprende uno o varios principios activos, b) atomizar la reserva de alimentación líquida para crear gotitas, c) suspender dichas gotitas en un gas vehículo, d) hacer pasar dicho gas vehículo y las gotitas suspendidas en el mismo a través de un reactor de flujo de tubo calentado con tiempo de permanencia e historial de temperatura predeterminados, y e) recoger las partículas producidas.

La reserva de alimentación líquida se prepara mediante el mezclado del principio activo con una solución líquida adecuada. La reserva de alimentación líquida puede estar en forma de solución, suspensión, dispersión, gel,

emulsión, emulsión acuosa o similares, y es preferiblemente homogénea para garantizar una distribución uniforme de los componentes en la mezcla. Se prefiere la reserva de alimentación líquida en forma de una solución. En el caso en que se utiliza una combinación de principios activos, puede mezclarse cada principio activo con una solución líquida adecuada, y entonces se mezclan las dos o más reservas de alimentación líquidas. También es posible mezclar todos los principios activos en una reserva de alimentación líquida.

Pueden emplearse diversos disolventes en la preparación de una reserva de alimentación líquida, que incluyen pero no se limitan a, agua, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, cetonas y similares. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, hexano, perfluorohexano, etanol, metanol, acetona, cloroformo, cloruro de metileno y combinaciones de los mismos.

En el caso en que la reserva de alimentación líquida es una solución, el o los principios activos deben ser lo suficientemente solubles en el disolvente para obtener, a partir de las gotitas atomizadas de la reserva de alimentación líquida, partículas uniformes con el tamaño de partícula, distribución de tamaño, y, si se utilizan varios fármacos, razón de fármacos deseados. Los sólidos totales disueltos pueden presentarse en un amplio intervalo de concentraciones, normalmente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% en peso, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% en peso. Una reserva de alimentación líquida que contiene concentraciones relativamente bajas de sólidos da como resultado partículas que tienen un diámetro relativamente pequeño. El encontrar concentraciones de la reserva de alimentación líquida adecuadas para cada combinación de principio activo / disolvente se considera como rutinario para uno experto en la técnica. Normalmente, la concentración de la reserva de alimentación líquida se escoge en primer lugar en su solubilidad máxima, de manera que se obtenga el mayor tamaño de partículas con el atomizador y las condiciones de atomizador utilizadas. A partir de los resultados, se puede alcanzar fácilmente una mejor aproximación de la concentración de la reserva de alimentación líquida necesaria para obtener el intervalo de tamaño de partículas deseado con el atomizador y las condiciones de atomizador utilizadas.

Puede utilizarse cualquiera de una variedad de principios activos en el método de la invención. Las partículas pueden utilizarse para administrar local o sistemáticamente una variedad de principios activos a un paciente. Los agentes que se utilizan normalmente en la administración pulmonar por inhalación, tales como agentes utilizados en el tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias, son particularmente adecuados. Estos incluyen, pero sin limitarse a, fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios esteroideos tales como formoterol, salmeterol, salbutamol, budesonida, propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona. Ejemplos de otros fármacos inhalables incluyen fármacos para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como broncodilatadores anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio y similares, fármacos antialérgicos tales como nedocromilo sodio, expectorantes, mucolíticos, antihistamínicos, inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores de síntesis de leucotrieno, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la PLA2, antagonistas del PAF y profilácticos de asma y combinaciones de los mismos. Una combinación particularmente preferida es una combinación de un agente antiinflamatorio y un broncodilatador.

Alternativamente, el principio farmacéuticamente activo puede ser uno de varios tipos de fármacos inhalables, sistemáticamente activos que incluyen fármacos antiarrítmicos, tranquilizantes, glucósidos cardíacos, hormonas, fármacos antihipertensores, fármacos antidiabéticos, fármacos anticancerígenos, sedantes, fármacos analgésicos, antibióticos, fármacos antirreumáticos, inmunoterapéuticos, fármacos antifúngicos, vacunas, fármacos antivirales, proteínas, péptidos, vitaminas y combinaciones de los mismos.

La reserva de alimentación líquida se atomiza para crear gotitas en un atomizador adecuado, que se conocen bien en la técnica, tal como boquilla de pulverización (por ejemplo, una boquilla de dos fluidos), un nebulizador ultrasónico o asistido por aire o un disco giratorio, prefiriéndose un nebulizador ultrasónico. Ejemplos de dispositivos utilizados en este procedimiento incluyen generadores ultrasónicos vendidos por las marcas registradas Omron NE-U12 y RBI Pyrosol 7901. A pesar de que no hay restricciones especiales sobre los atomizadores utilizados en este procedimiento, se recomienda utilizar un atomizador que puede producir gotitas uniformes de composición constante y en un intervalo de tamaño específico. Tales dispositivos son adecuados para producir polvos secos de composición controlada y con un intervalo de tamaño de partículas adecuado para la inhalación de polvo seco.

Las gotitas de la reserva de alimentación líquida se suspenden en un gas vehículo antes de hacerlas pasar a través de un reactor de flujo de tubo calentado. El gas vehículo debe ser inerte con respecto a las moléculas de fármaco y el disolvente. Se recomienda el uso de gas nitrógeno y otros gases inertes. La temperatura del gas vehículo es normalmente la ambiente. Para mantener una concentración en solución uniforme en las gotitas en la fase en suspensión, se prefiere burbujear el gas vehículo a través de una botella que contiene el mismo disolvente que la reserva de alimentación líquida antes de entrar en el atomizador.

Dado que las gotitas ya están suspendidas en el gas vehículo cuando se alimentan al reactor (es decir, la generación de gotitas y el reactor de flujo están separados), el historial de temperatura y el tiempo de permanencia de cada gotita y partícula de producto puede controlarse mejor que en el método de secado por pulverización convencional. Por lo tanto, puede garantizarse una excelente uniformidad de las partículas resultantes y una limitada distribución de tamaño de partículas.

- Las gotitas suspendidas en el gas vehículo se hacen pasar a través de un reactor de flujo tubular, que se mantiene a una temperatura constante. Se ajustan la temperatura y la velocidad de flujo del gas vehículo para evaporar el disolvente y permitir que se complete el proceso de cristalización. Entonces se recogen las partículas formadas utilizando un precipitador electrostático, un ciclón, un filtro plano (por ejemplo, nylon) u otros dispositivos de recogida de partículas.
- Las condiciones del reactor de flujo de aerosol se seleccionan de manera que se forman partículas cristalinas, esféricas de constituyentes homogéneos que tienen una distribución de tamaño de partículas limitada y superficies ásperas. El diámetro aerodinámico de masa media de las partículas es de entre aproximadamente 0,5 – 10 μm , preferiblemente de entre aproximadamente 1 – 5 μm . Se prefiere particularmente que más del 98% de la masa sean partículas que tienen un diámetro de 5 μm o menor, y siendo menos del 5% de la masa partículas que tienen un diámetro de 0,5 μm o menor. Se prefiere particularmente que la distribución de tamaño de partículas aerodinámico de dichas partículas sea de entre aproximadamente 0,5 – 10 μm , más preferiblemente de entre aproximadamente 1 – 5 μm .
- Las partículas son de forma cristalina, es decir, el grado de cristalinidad relativo es preferiblemente del 90% o superior, más preferiblemente del 95% o superior, lo más preferiblemente del 99% o superior. El grado de cristalinidad relativo puede determinarse basándose en los patrones de difracción de polvos de rayos X. El valor del grado de cristalinidad relativo puede calcularse mediante un método conocido de ampliación del máximo de difracción (valores AAM (anchura a media altura)).
- Las partículas son esencialmente esféricas, es decir, la forma esférica es consistente y aparente cuando se examinan con un microscopio electrónico de barrido. La forma esférica reduce las zonas de contacto entre partículas y así mejora la aplicación por aerosol y desaglomeración de las partículas con la inhalación.
- Generalmente, la superficie de las partículas esféricas es áspera, es decir, la aspereza es constante a lo largo de toda la superficie de la partícula, aparente cuando se examina con el microscopio electrónico de barrido, y la razón del diámetro máximo y mínimo de la partícula es de entre 1,001 – 1,5. Una superficie áspera es ventajosa ya que aumenta la distancia de separación eficaz de las partículas mejorando de nuevo la aplicación por aerosol y las propiedades de desaglomeración de las partículas.
- Si se desea, pueden incorporarse adicionalmente en las partículas diversos aditivos conocidos en la técnica junto con los principios activos. Tales aditivos incluyen por ejemplo diluyentes tales como lactosa, vehículos y estabilizadores y similares. En tal caso se incluyen los aditivos en la reserva de alimentación líquida del procedimiento junto con los principios activos. Además, tales aditivos incorporados en la partícula están preferiblemente en forma cristalina. Se prefiere particularmente que al menos aproximadamente el 90% en peso del peso total de la partícula esté en forma cristalina.
- Sin embargo, con el fin de reducir la cantidad de material distinto de principios activos que alcanzan potencialmente los pulmones, se prefiere que los principios activos constituyan al menos el 90% en peso, preferiblemente al menos el 95% en peso, más preferiblemente al menos el 99% en peso del peso total de las partículas. Lo más preferiblemente, las partículas no tienen ningún otro material aparte de los principios activos.
- El tamaño de partícula puede controlarse en cualquier intervalo de tamaño de partícula previsto mediante la selección del atomizador y la concentración de la reserva de alimentación líquida, o empleando un aparato de modificación del tamaño de la gotita (por ejemplo impactador o impactador virtual, o utilizando una recogida selectiva de partículas, por ejemplo, ciclón) aguas abajo del reactor de flujo. Sin embargo, normalmente no se necesita.
- Para el reactor de flujo tubular, a pesar de que no hay restricciones particulares, se recomienda utilizar una configuración vertical, en vez de horizontal, con el fin de minimizar los efectos de flotabilidad y pérdidas relacionadas debidas al flujo recirculante. Para asegurar una temperatura y campos de flujo uniformes en la zona caliente del reactor, cálculos de CFD (dinámica de fluidos computacional) han demostrado que es preferible que el aerosol fluya contra la gravedad. El flujo en cualquier otro sentido tiende a producir condiciones de reactor no deseables. El tubo del reactor se coloca preferiblemente dentro de un horno para mantener una temperatura de pared de reactor uniforme durante el procedimiento. El horno puede ser de cualquier tipo, que tenga un control de temperatura suficiente (es decir de $\pm 1^\circ\text{C}$ o menor) a temperaturas bajas (inferiores a 300°C). La temperatura del horno se ajusta de manera que no se descompongan los materiales que se están tratando. Normalmente la temperatura del horno seleccionada está en el intervalo de aproximadamente 30 a 300°C , más normalmente entre aproximadamente 70 y 200°C . Por ejemplo, dado que el punto de fusión del dipropionato de beclometasona es de aproximadamente 210°C , el intervalo de temperatura del horno utilizado para la producción de partículas de dipropionato de beclometasona puede variar entre 30 y 200°C , preferiblemente entre 70 y 150°C .
- A pesar de que no hay restricciones particulares sobre la recogida de partículas, se recomienda utilizar un sistema, que puede calentarse para evitar el proceso de recondensación. Pueden utilizarse precipitadores electrostáticos, ciclones y/o filtros para este propósito. Por consiguiente, el sistema de recogida de partículas y el conducto desde la salida del reactor de flujo hasta el sistema de recogida de partículas se calientan preferiblemente a una temperatura por encima del punto de ebullición de la solución para evitar que se produzca el proceso de recondensación. Sin

embargo, la temperatura no debe ser tan elevada que se provoque la degradación del material. Por ejemplo, para el dipropionato de beclometasona disuelto en etanol, la temperatura del sistema de recogida y el conducto puede mantenerse constante a una temperatura de entre 80 y 150°C, preferiblemente entre 100 y 120°C.

- 5 Las partículas pueden formularse en una composición de inhalación junto con uno o más aditivos, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de diluyentes o vehículos sólidos adecuados comprenden lactosa, dextrano, manitol y glucosa, prefiriéndose la lactosa. Ejemplos de vehículos aerosoles incluyen vehículos no constituidos a base de clorofluorocarbonos tales como HFA (hidrofluoroalcanos). El uso de vehículos acuosos también es posible. Aditivos comunes incluyen solubilizantes, estabilizantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes.
- 10 Las partículas se administran preferiblemente en forma de una composición de polvo seco. Las partículas se obtienen generalmente en forma de partículas individuales (no aglomeradas) que se adaptan bien para la administración pulmonar de fármacos mediante su inhalación como tales, por ejemplo pueden llenarse directamente cápsulas, cartuchos, paquetes de blister o recipientes de inhaladores de polvo seco. Sin embargo, si se desea pueden adaptarse las partículas para formar aglomerados sueltos de varias partículas individuales, separándose
- 15 dichos aglomerados en partículas individuales con la dispersión en la corriente de aire inhalado. Las partículas también pueden combinarse con materiales vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en los polvos de inhalación secos. Tales vehículos pueden utilizarse simplemente como agentes de carga o para mejorar la dispersibilidad del polvo. Por ejemplo, pueden utilizarse las partículas en una mezcla con partículas vehículo, por ejemplo lactosa, que tiene un tamaño de partícula mayor que los principios activos,
- 20 normalmente en el intervalo de 5 a 100 µm. Si la composición contiene un vehículo, la cantidad total de principios activos es normalmente de entre el 0,1 – 50% (p/p), preferiblemente de entre el 1 – 10% (p/p), basado en el peso total de la composición. Tales composiciones pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

- 25 Las partículas también pueden administrarse en forma de suspensión de inhalación de dosificada presurizada, en la que se suspenden las partículas en un vehículo de aerosol presurizado y se administran utilizando un inhalador de dosificadas presurizadas (pMDI).

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes experimentos, que no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Experimentos

- 30 Todas las composiciones producidas según la presente invención cumplen la especificación estricta para el contenido y pureza requerida para los productos farmacéuticos.

Ejemplo 1. Partículas de inhalación que comprenden dipropionato de beclometasona, forma polimórfica I.

Preparación de la reserva de alimentación líquida.

- 35 El dipropionato de beclometasona es un glucocorticoide, que es prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y en cloroformo, y moderadamente soluble en alcohol. Por lo tanto, el disolvente podría ser acetona, cloroformo, metanol, etanol u otros alcoholes. En los experimentos actuales, se utilizó etanol como disolvente, no sólo porque el etanol es más barato y fácilmente disponible, sino que también se recomienda su uso en la producción de agentes farmacéuticos porque no es tóxico.

Se preparó la reserva de alimentación líquida de dipropionato de beclometasona mediante la disolución de 1 gramo de polvo de dipropionato de beclometasona en 40 ml de etanol (al 99,5%) a temperatura ambiente.

- 40 Síntesis de aerosol.

- La figura 1a muestra la instalación experimental de la síntesis de partículas y las figuras 1b y 1c muestran configuraciones opcionales utilizadas para el análisis de partículas. Se atomizó la reserva de alimentación líquida descrita anteriormente utilizando un atomizador (2) ultrasónico, vendido por la marca registrada RBI Pyrosol 7901. Entonces se hicieron pasar las gotitas resultantes, que se suspendieron en un gas vehículo, a través de un reactor
- 45 (4) de flujo de tubo calentado. Se utilizó gas nitrógeno como gas vehículo, con una velocidad de flujo constante de 1,5 l/min. Para mantener una concentración en solución uniforme en el atomizador, se burbujeó el gas vehículo a través de etanol en una botella (1) de saturación antes de entrar en el atomizador. Se utilizó un tubo vertical, que se insertó dentro de un horno (3), para secar las gotitas. El horno utilizado era un WTB Binder FD/FED 400, que tiene variaciones de temperatura de ± 1 y $\pm 2^\circ\text{C}$ para temperaturas de 70 y 150°C, respectivamente. El tubo se fabricó en
- 50 acero inoxidable, con un diámetro interno y una longitud calentada de 29,7 y 800 mm, respectivamente. Se ajustó la temperatura del horno a 150°C. El tiempo de permanencia mínimo de la partícula en la zona calentada en las condiciones de procedimiento seleccionadas era de aproximadamente 12 segundos. A partir de los cálculos CFD, se muestra que el campo de temperatura es uniforme y que la velocidad se desarrolla completamente y no es circulante en la zona calentada.

Entonces se recogieron las partículas resultantes utilizando un precipitador (5) electrostático (ESP) conectado a un generador (6) de alto voltaje. Se llevó el gas de escape desde el ESP a través de una botella (7) de goteo hasta la salida (9). La figura 2 muestra el diagrama esquemático del ESP que tiene una entrada (16) y una salida para el gas (19) de escape. El ESP se fabricó de una placa (20) de recogida de acero inoxidable con un diámetro interno y una longitud de 10 y 50 cm, respectivamente. Se colocó un cable de tungsteno de 0,05 mm de diámetro sobre el eje central de la placa de recogida y se aplicó un alto voltaje (18) de 16 kV entre el cable y la placa. El alto campo eléctrico formó una descarga (17) en corona sobre el cable y cargó las moléculas del gas. Entonces se formaron los iones de gas. Estos iones migraron a través del espacio entre el cable y la placa bajo la influencia del campo eléctrico aplicado. Durante la migración, los iones colisionaban con las partículas de aerosol, que así adquirieron carga. Entonces las partículas cargadas migraron hacia el electrodo de superficie conectado a tierra. Cuando las partículas golpearon la placa conectada a tierra, perdieron sus cargas y se adhirieron a la superficie de la placa a través de fuerzas de superficie. Por lo tanto, las partículas recogidas no estaban cargadas. Se mantuvieron las temperaturas en el ESP y en el conducto desde la salida del tubo tubular hasta el ESP a una temperatura constante de 100°C para evitar que se produjera la condensación de vapores orgánicos y humedad. Se utilizó un contador de partículas por condensación (CPC) modelo 3022, mostrado como (8) en la figura 1a, para determinar la eficacia del ESP. Entonces se retiraron las partículas recogidas de la superficie de la placa del ESP mediante rascado, y luego se colocaron en una botella de vidrio cerrada para evitar la penetración de humedad u otra contaminación.

Caracterización

i. *Análisis del tamaño de partícula*

Haciendo referencia ahora a la figura 1b, se midió la distribución del tamaño de partícula mediante un impactador (12) eléctrico de baja presión (ELPI) conectado a un vacío (13). Se hicieron pasar las partículas que salen del tubo tubular a un diluidor (10), con una razón de dilución de 1:10, antes de entrar en el ELPI. Se dispuso una salida (11) de gas de escape en el diluidor. Para minimizar el gradiente de temperatura, y así reducir la condensación de humedad, se recubrieron el diluidor, el conducto hasta el diluidor y el conducto de gas en el diluidor con elementos de calentamiento, que se mantuvieron a una temperatura superior al punto de rocío de la solución. Las figuras 3a y 3b muestran distribuciones de tamaño de masa normalizadas y acumulativas de partículas de dipropionato de beclometasona, respectivamente, medidas gravimétricamente. Se muestra que se obtuvo una distribución de tamaño limitada en el intervalo de tamaño de partícula aerodinámico de interés, es decir a aproximadamente 1 – 5 μm .

ii. *Análisis de cristalinidad y polimorfismo de las partículas.*

Se estudió la cristalinidad y polimorfismo de la muestra mediante difracción de rayos X de polvo (Difractómetro D500, Siemens GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se hizo funcionar un tubo de rayos X (longitud de onda de 0,1541 nm) objetivo de cobre con una potencia de 40 kV x 40 mA.

Para el análisis de difracción de rayos X de polvo, se montaron 10 mg de la muestra a una miniplatina de muestra específica de cristal único cilíndrico, que tiene un diámetro de 10 mm y una altura de aproximadamente 1 mm.

El polimorfismo del polvo se determinó mediante la comparación del patrón de difracción del polvo con el de un polvo de dipropionato de beclometasona de referencia suministrado por Orion Corporation, Finlandia. Los patrones obtenidos fueron idénticos. No había ninguna diferencia significativa en las posiciones de los picos y no se observaron picos adicionales. Por lo tanto, se clasificó el polvo producido como el anteriormente conocido como forma de cristal polimórfico de clase I, tal como se preveía.

El grado de cristalinidad relativo del polvo también se determinó basándose en los patrones de difracción de rayos X de polvo. Se observa que el polvo se cristalizó bien. Las intensidades máximas eran nítidas y muy por encima de las intensidades de fondo. El grado de cristalinidad relativos del polvo de referencia y el analizado se muestran en la tabla 1. El cálculo se basó en la ampliación del máximo de difracción (valores AAM) situado a 11,3° y 18,4°. Se observa que el grado de cristalinidad relativo del polvo es un 21% superior al del polvo de referencia.

Tabla 1. Grados de cristalinidad relativos del polvo de referencia y el analizado.

Número de lote	AAM _m (°)	Grado de cristalinidad relativo (%)
Polvo de referencia	0,33	79
Polvo de dipropionato de beclometasona obtenido	0,26	100

iii. *Forma de partículas y estructura de superficie.*

Haciendo referencia ahora a la figura 1c, se recogieron partículas individuales sobre la superficie de una rejilla (14) de TEM (microscopio electrónico de transmisión) de película de carbón con agujeros conectada a un vacío (15) tras la recogida de partículas. Entonces se obtuvieron imágenes de la morfología de las partículas utilizando un

microscopio electrónico de barrido de emisión de campo de bajo voltaje (FE-SEM) hecho funcionar con un voltaje de aceleración de 2 kV. Las figuras 4a a 4d son imágenes de microscopio electrónico de barrido del polvo (amplificación x 20000 en las figuras 4b, 4c, 4d y x 23000 en la figura 4a). Se muestra que las partículas son esféricas con superficies ásperas y diámetro de aproximadamente 2 – 3 µm.

5 iv. *Análisis químico.*

La pureza del producto se analizó utilizando un aparato de cromatografía líquida Hewlett-Packard HP 1090 Liquid Chromatograph equipado con un detector por red de diodos. La columna utilizada es Hewlett-Packard Hypersil ODS, 5 µm, 100 x 2,1 mm. Se disolvió el polvo analizado en 10 ml de una mezcla de agua – etanol (27:75) y luego se diluyó (1:50) antes del análisis. Se analizaron las muestras con el aparato de cromatografía líquida de alta resolución utilizando un detector por red de diodos (longitud de onda 241 nm) y se llevó a cabo un análisis cuantitativo utilizando patrones externos (seis concentraciones patrón diferentes). Los eluyentes utilizados fueron agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B) con un gradiente de elución del 65% de B durante 2 minutos seguido del 100% de B en 5 minutos, y con una velocidad de flujo de 0,4 ml/min. Se ajustó la temperatura del horno a 40°C. Los resultados del análisis mostraron que la pureza del polvo resultante es del 100%.

15 **Ejemplo 2. Polvo de inhalación seco**

Por dosis

Dipropionato de beclometasona	200 µg
Monohidrato de lactosa, Farmacopea Europea	8 mg

20 Se añaden las partículas del ejemplo 1 y parte de lactosa en una mezcladora. Se mezcla la mezcla del polvo hasta que sea homogénea. Se tamiza la mezcla para reducir el número de agrupamientos de partículas presentes. Después de eso se añade el resto de la lactosa y se vuelve a mezclar el polvo hasta que sea homogéneo. Se vierte el polvo en una cámara de suministro del inhalador de polvo de múltiples dosis Easyhaler (marca registrada Orion Corporation) para un suministro de 200 dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar partículas adecuadas para la administración pulmonar de fármacos, que comprende las etapas de:
proporcionar una reserva de alimentación líquida que comprende un principio activo;
- 5 atomizar la reserva de alimentación líquida para crear gotitas;
suspender dichas gotitas en un gas vehículo;
hacer pasar dicho gas vehículo y las gotitas suspendidas en el mismo a través de un reactor de flujo de tubo calentado con tiempo de permanencia e historial de temperatura predeterminados; y
recoger las partículas producidas.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en el que la reserva de alimentación líquida está en forma de una solución.
3. Un método según la reivindicación 1 o 2, en el que el gas vehículo se selecciona de gas nitrógeno o un gas inerte.
4. Un método según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que las partículas se recogen utilizando un sistema de recogida de partículas seleccionado de un grupo que consiste en un precipitador electrostático, un ciclón o un filtro.
- 15 5. Un método según la reivindicación 4, en el que el sistema de recogida de partículas se calienta hasta una temperatura por encima de la temperatura de punto rocío de la solución para evitar la condensación.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el principio activo es dipropionato de beclometasona.
7. Un método según la reivindicación 6, en el que el disolvente es acetona, cloroformo o etanol.
- 20 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que las partículas son de una forma polimórfica predeterminada.

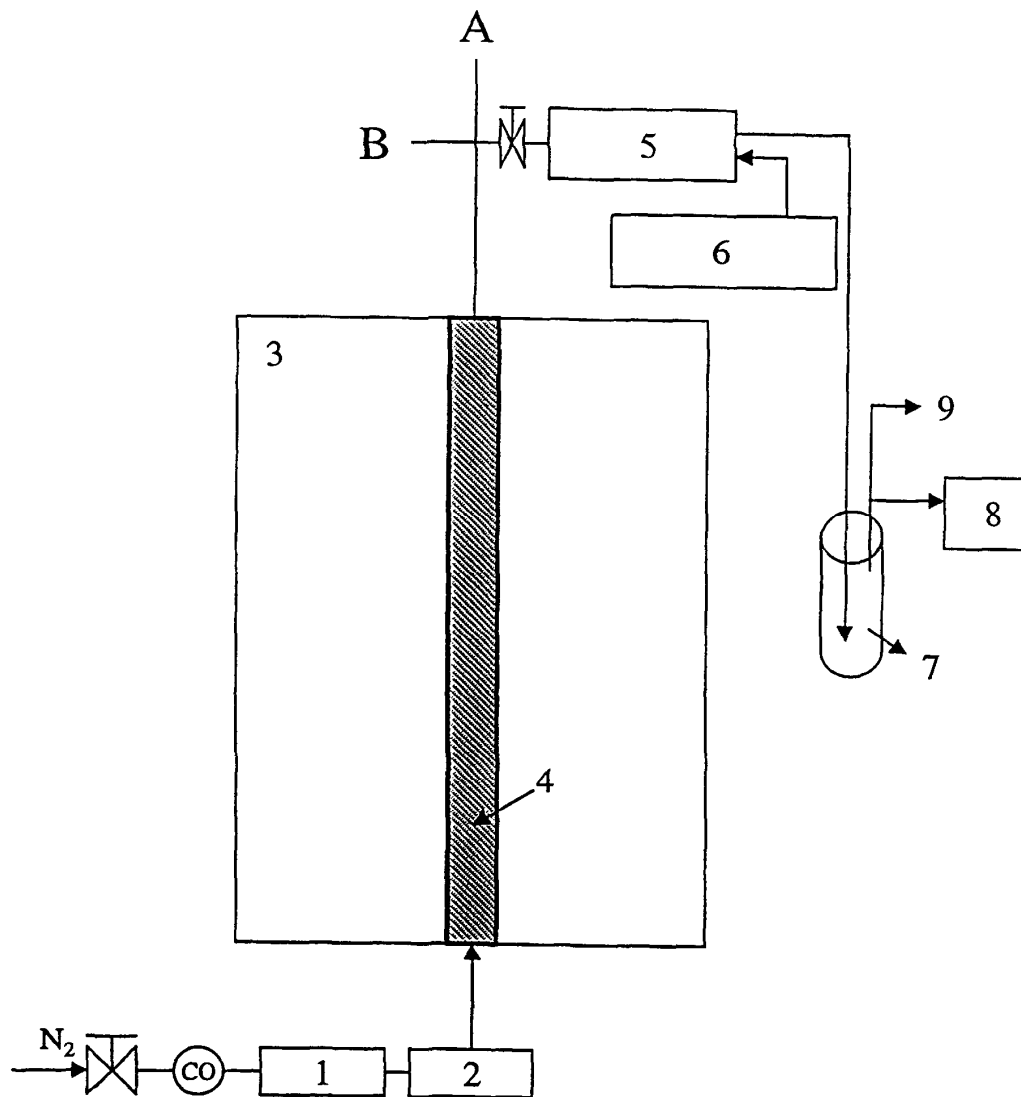


Fig. 1a

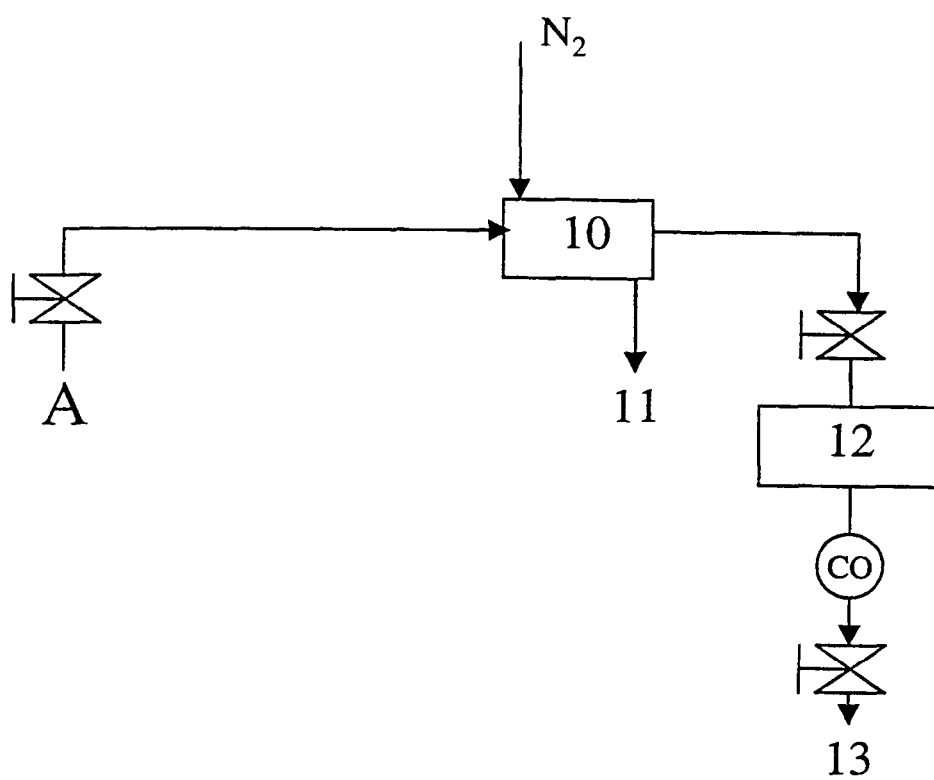


Fig. 1b

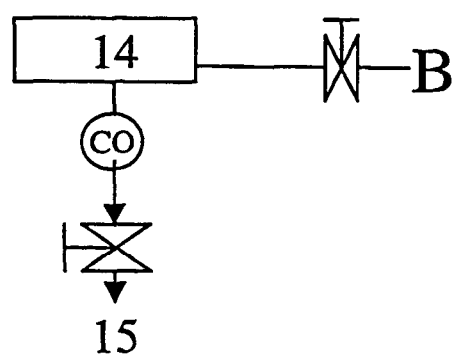


Fig. 1c

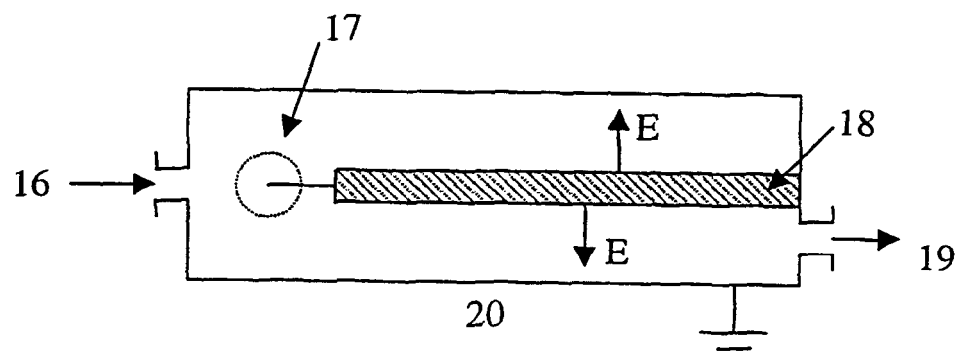


Fig. 2

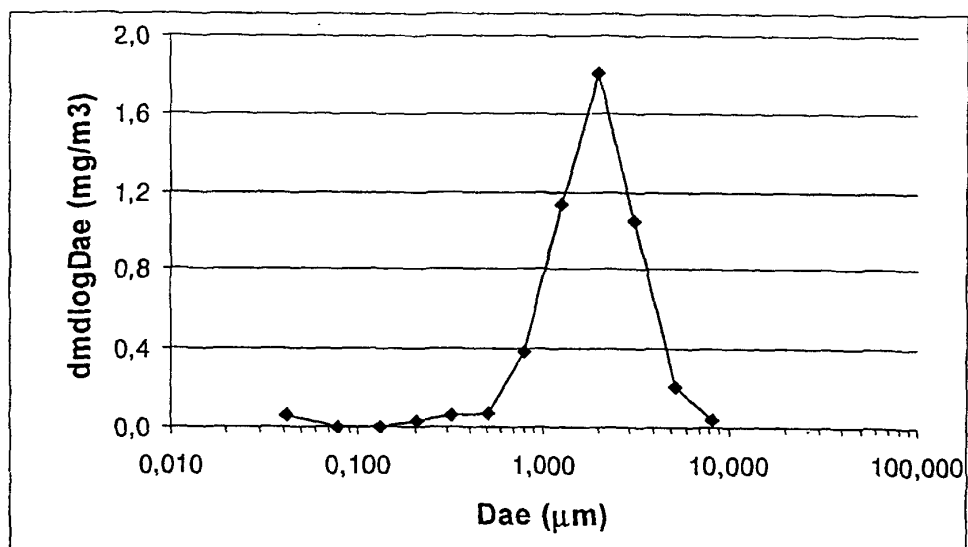


Fig. 3a

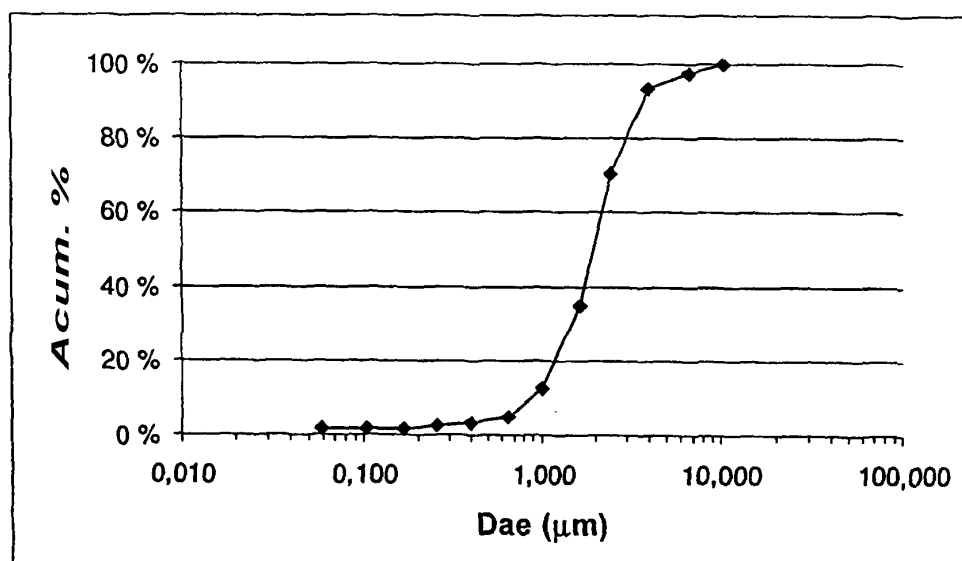


Fig. 3b



Fig. 4b

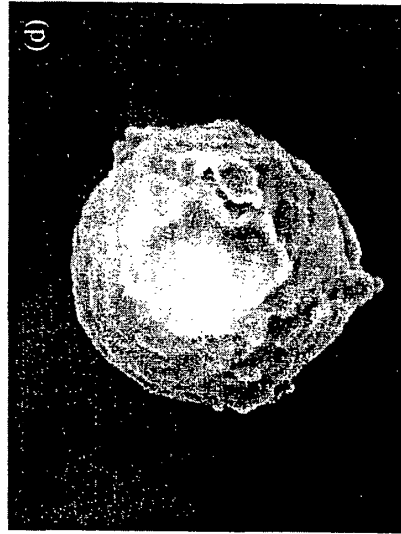


Fig. 4d



Fig. 4a

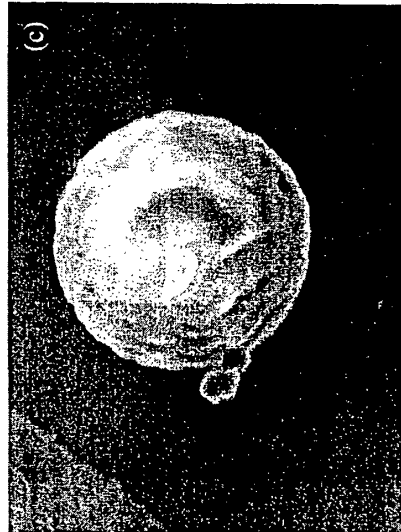


Fig. 4c