



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 642**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01998327 .9**
96 Fecha de presentación : **30.11.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1337239**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Partículas para usar en una composición farmacéutica.**

30 Prioridad: **30.11.2000 GB 0029261**
19.12.2000 GB 0030946
05.10.2001 GB 0124009

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2010

73 Titular/es: **Vectura Limited**
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es: **Staniforth, John, Nicholas y**
Morton, David, Alexander, Vodden

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 334 642 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).

ES 2 334 642 T3

DESCRIPCIÓN

Partículas para usar en una composición farmacéutica.

5 La invención se refiere a un método para elaborar composiciones para inhalación y a composiciones farmacéuticas para inhalación.

10 Se conoce la administración pulmonar para el aporte de fármacos para el tratamiento de estados respiratorios tales como asma y está recibiendo una atención creciente como una ruta para el aporte de fármacos sistémicos tales como insulina. Dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI's) e inhaladores de polvo seco (DPI's).

15 En la administración pulmonar, el tamaño de las partículas activas es de gran importancia al determinar la zona de la absorción. Para que las partículas puedan transportarse profundamente dentro de los pulmones, las partículas deben ser muy finas, teniendo por ejemplo un diámetro aerodinámico mediano másico de menos de $10\ \mu\text{m}$. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores que $10\ \mu\text{m}$ son propensas a impactar con las paredes de la garganta y generalmente no alcanzan el pulmón. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de $5\ \mu\text{m}$ a $0,5\ \mu\text{m}$ se depositarán generalmente en los bronquiolos respiratorios mientras que las partículas más pequeñas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de 2 a $0,5\ \mu\text{m}$ son propensas a ser depositadas en los alveolos.

20 Sin embargo, las partículas pequeñas son termodinámicamente inestables debido a su alta relación de superficie específica a volumen, que proporciona un exceso significativo de energía superficial y estimula la aglomeración de las partículas. En un inhalador de polvo seco, la aglomeración de partículas pequeñas y la adherencia de las partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas activas abandonen el inhalador como aglomerados estables grandes o que sean incapaces de abandonar el inhalador y permanezcan adheridas al interior del inhalador.

25 La incertidumbre en cuanto a la extensión de la formación de aglomerados estables de las partículas entre cada accionamiento del inhalador y también entre diferentes inhaladores y diferentes partidas de partículas conduce a una escasa reproducibilidad de las dosis.

30 La eficacia incrementada de la redispersión de las partículas activas finas procedentes de los aglomerados o de las superficies de las partículas portadoras durante la inhalación se considera una etapa crítica en la mejora de la eficacia de los inhaladores de polvo seco.

35 En un intento de mejorar el flujo del polvo, los polvos secos para el uso en inhaladores de polvo seco a menudo incluyen partículas de un material usado como excipiente mezcladas con las partículas finas de material activo. Tales partículas de material usado como excipiente pueden ser gruesas, teniendo por ejemplo un diámetro aerodinámico mediano másico mayor que $90\ \mu\text{m}$, (tales partículas gruesas se denominan partículas portadoras) o pueden ser finas.

40 El documento WO96/23485 describe la adición de un material aditivo a un polvo para inhalación que incluye partículas portadoras y partículas activas para mejorar la fracción respirable del material activo. Un material aditivo preferido es la leucina.

45 El documento WO97/03649 también describe la adición de leucina a composiciones en polvo para inhaladores de polvo seco, en donde las composiciones no incluyen partículas portadoras.

Aunque la adición del material aditivo a las composiciones descritas en los documentos WO96/23485 y WO97/03649 da fracciones respirables mejoradas de los componentes activos, sería deseable hacer más beneficioso el efecto del material aditivo.

50 El documento WO00/33811 describe partículas de un aminoácido que tienen una densidad aparente de no más de $0,1\ \text{gcm}^{-3}$, un diámetro aerodinámico mediano másico de no más de $10\ \mu\text{m}$ o que están en forma de escamas que tienen un grosor de no más de $100\ \mu\text{m}$. Estas partículas mejoran la fracción respirable del material activo en polvos para usar en inhaladores de polvo seco.

55 Las formulaciones basadas en propelentes para el uso con inhaladores de dosis medidas presurizados son conocidas y se usan ampliamente.

60 Se ha deseado desde hace mucho tiempo desarrollar formulaciones farmacéuticas en las que la sustancia farmacéuticamente activa se libere a lo largo de un período de tiempo comparativamente prolongado para mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre a un nivel deseado durante un período de tiempo comparativamente más prolongado. Un beneficio asociado es un incremento en la conformidad de los pacientes con el régimen de dosificación llevado a cabo al reducir el número de, y/o la frecuencia de, las administraciones necesarias para mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre al nivel deseado.

65 Se han desarrollado composiciones de liberación retardada para el aporte de fármaco al tracto gastrointestinal y algunas de tales composiciones están disponibles comercialmente. También se han desarrollado sistemas para el aporte controlado de una sustancia activa a través de la piel.

ES 2 334 642 T3

Sigue habiendo una necesidad de desarrollar una composición de liberación retardada para administración pulmonar que tenga propiedades satisfactorias.

La presente invención proporciona un método para elaborar una composición para inhalación que comprende reducir el tamaño de las partículas de material aditivo para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$ y mezclar las partículas aditivas con partículas activas, en el que el material aditivo es adecuado para promover la dispersión de partículas activas durante la aerosolización de un polvo seco en un inhalador de polvo seco, y en el que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa; comprendiendo el método la etapa de presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas al comprimir la mezcla de partículas activas y aditivas.

Las composiciones para inhalación que comprenden las partículas de material aditivo de acuerdo con la invención pueden demostrar una dispersión mejorada de las partículas activas durante el accionamiento del inhalador y/o una liberación retardada de la sustancia activa después de la deposición en los pulmones. Se cree que esas propiedades mejoradas se alcanzan debido a que las partículas aditivas son menores que las partículas aditivas conocidas y por lo tanto pueden rodear o revestir más eficazmente las partículas activas.

El término “partículas de material aditivo” y el término “partículas aditivas” se usan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a partículas que comprenden o que consisten en uno o más materiales aditivos. Preferiblemente, las partículas aditivas consisten esencialmente en uno o más materiales aditivos. Cuando se recoge conjuntamente un gran número de las partículas de material aditivo, como será habitualmente el caso en su fabricación, y las partículas están secas, generalmente formarán un polvo. Las partículas aditivas (antes de mezclarse con otros componentes para formar una composición para inhalación) están preferiblemente en forma de polvo.

Preferiblemente, cuando el material aditivo está destinado al uso en una composición de polvo seco para un inhalador de polvo seco, no es un material pegajoso a temperatura ambiente debido a que las sustancias pegajosas tenderán a reducir la capacidad de dispersión del polvo. Preferiblemente, el material aditivo es un sólido que fluye libremente a temperatura ambiente.

Preferiblemente, las partículas de material aditivo tienen un diámetro de no más de $1,5\ \mu\text{m}$, ventajosamente no más de $1\ \mu\text{m}$ y lo más ventajosamente no más de $0,8\ \mu\text{m}$.

Se conoce una variedad de diámetros definidos de forma diferente por los expertos en la técnica de los aerosoles para inhaladores. Según se usa en la presente memoria, a no ser que el contexto demande otra cosa, la palabra “diámetro” puede referirse a una cualquiera de las siguientes definiciones de diámetro conocidas.

- i) Diámetro Aerodinámico Mediano Másico (MMAD, por sus siglas en inglés). El MMAD de las partículas de material aditivo de la presente invención se determina usando un golpeador de líquidos multifásico de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea Europea (suplemento 2000) 2.9.18, (Aerodynamic assessment of fine particles) para inhaladores de polvo.
- ii) Diámetro Equivalente Volumétrico (VED, por sus siglas en inglés). El VED es el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen que la partícula de material aditivo. El VED y métodos para medir el VED se analizan en *Aerosol Technology, Properties, Behaviour and Measurement of Airborne Particles*, Segunda Edición, William C. Fines, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons (véanse especialmente las páginas 51 y 52 y 402 a 408). Para los propósitos de la invención, se considera que las partículas de material aditivo tienen un VED de no más de una longitud especificada, por ejemplo $2\ \mu\text{m}$, si 90% (en número) de esas partículas tienen un VED de menos de esa longitud especificada.
- iii) Diámetro mediano volumétrico (VMD, por sus siglas en inglés). Los diámetros medianos volumétricos pueden medirse mediante difusión de luz láserica, por ejemplo usando un instrumento de difusión de luz láserica Malvern.
- iv) Diámetro de Stokes. El diámetro de Stokes es el diámetro de la esfera que tiene la misma densidad (densidad del material a granel) y la misma velocidad de caída que la partícula de material aditivo. El diámetro de Stokes se analiza en *Physical and Chemical Properties of Aerosols*, Ed. I. Colbeck, Blackie Academic and Professional, Chapman & Hall. Para los propósitos de la invención, se considera que las partículas de material aditivo tienen un diámetro de Stokes de no más de una longitud especificada, por ejemplo $2\ \mu\text{m}$, si 90% (en número) de esas partículas tienen un diámetro de Stokes de menos de esa longitud especificada.

Para evitar dudas, se considera que las partículas de material aditivo están dentro del alcance de la invención si tienen un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$, ventajosamente no más de $1,5\ \mu\text{m}$, más ventajosamente no más de $1\ \mu\text{m}$ y lo más ventajosamente no más de $0,8\ \mu\text{m}$.

El material aditivo es adecuado para promover la dispersión de las partículas de sustancia activa durante el accionamiento de un inhalador de polvo seco. Tales materiales aditivos, cuando se incluyen en un polvo para el uso en un inhalador de polvo seco, incrementan la fracción de partículas finas de la sustancia activa aportada durante el accionamiento del inhalador en comparación con un polvo similar que no comprende el material aditivo (es importante

ES 2 334 642 T3

no añadir demasiado de algunos materiales aditivos altamente activos a una composición que comprende partículas portadoras ya que altos niveles de tales materiales aditivos pueden provocar la segregación prematura de las partículas desde las partículas portadoras según se describe en el documento WO 96/23485). La fracción de partículas finas es una medida de la proporción de sustancia activa que abandona el inhalador que está en forma de partículas que tienen un tamaño adecuado para la deposición en el pulmón. Un procedimiento para medir la fracción de partículas finas usando un golpeador multifásico se da en la Farmacopea Europea, Suplemento 2000 en 2.9.16, Aparato C (véanse las páginas 92 a 99).

El material aditivo comprende uno o más de los siguientes materiales listados bajo 1) a 7):

1) Aminoácidos y sus derivados. Los aminoácidos son fisiológicamente aceptables y se ha encontrado que promueven la liberación de las partículas activas durante la inhalación. Preferiblemente, el aminoácido o su derivado es cristalino (cuando está incluido en las partículas).

El material puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. Preferiblemente, las partículas aditivas consisten sustancialmente en un aminoácido, más preferiblemente en leucina, ventajosamente L-leucina. También pueden usarse las formas D y DL. Según se indica anteriormente, se ha encontrado que la leucina da una dispersión particularmente eficaz de las partículas activas durante la inhalación.

2) Fosfolípidos, por ejemplo un fosfolípido cristalino, o uno de sus derivados.

3) Ácidos carboxílicos C₁₀ a C₂₂ que pueden ser lineales o ramificados, saturados o insaturados, y sus derivados (por ejemplo, ésteres, amidas o sales), especialmente un estearato metálico, por ejemplo, estearato magnésico.

4) Estearatos metálicos, por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de zinc, estearato sódico o estearato de litio, o uno de sus derivados, por ejemplo, estearilfumarato sódico o estearil-lactilato sódico. Preferiblemente, el material aditivo comprende estearato magnésico.

5) Ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúrico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de esos ácidos, tales como behenato de glicerilo.

6) Fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, fosfatidilgliceroles, tensioactivos pulmonares sintéticos y lecitinas.

7) Benzoato sódico.

El material aditivo comprende preferiblemente uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, fosfolípidos cristalinos, behenato de glicerilo, estearilfumarato sódico y estearatos metálicos (especialmente estearato magnésico).

El material aditivo también es preferiblemente un material aditivo hidrófobo adecuado para retardar la disolución de una sustancia activa en los pulmones. El término "material aditivo hidrófobo adecuado para retardar la disolución de una sustancia activa en los pulmones", según se usa en la presente memoria, se refiere a un material aditivo que pasa la prueba dada posteriormente o que tiene un ángulo de contacto de más de 90°. Preferiblemente, el material aditivo hidrófobo tiene un ángulo de contacto de más de 90°, más preferiblemente más de 95° y lo más preferiblemente más de 100°. El experto estará al tanto de métodos adecuados para medir el ángulo de contacto para un material aditivo particular.

Muchos de los materiales aditivos descritos anteriormente que son adecuados para promover la dispersión de las partículas activas durante la aerosolización de un polvo seco en un inhalador de polvo seco también serán adecuados para retardar la disolución de una sustancia activa en el pulmón, especialmente si no son solubles en agua, por ejemplo, estearato magnésico, o solo tienen una solubilidad limitada en agua.

El material aditivo es un material aditivo blando. Una medida de la dureza es la dureza por indentación (véase Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Ed. Goran Alderborn and Christer Nystrom, Marcel Dekker, Inc., véanse especialmente las páginas 292 a 299 - un método particularmente favorable es el de Leuenberger mencionado allí). Los materiales aditivos blandos no se muelen fácilmente usando métodos de molienda convencionales hasta un tamaño de partícula de menos de 4 µm. Para los propósitos de la invención, se considera que un material aditivo es "blando" cuando el material aditivo tiene una dureza por indentación de no más de aproximadamente 100 MPa. El material aditivo también puede tener una dureza por indentación de no más de 50 MPa. El estearato magnésico es un material aditivo blando que tiene una dureza por indentación de 22 MPa. Debido a las dificultades que implica la molienda convencional de materiales aditivos blandos, a menudo será necesario usar métodos alternativos, por ejemplo homogeneización según se describe posteriormente, para proporcionar partículas de material aditivo blando de 2 µm de diámetro o menos. Las partículas de material aditivo pueden estar en forma de partículas individuales o pueden estar

ES 2 334 642 T3

en forma de aglomerados, consistiendo cada aglomerado en un número de partículas individuales del material aditivo. Tales aglomerados tendrán habitualmente un diámetro de más de $2\ \mu\text{m}$, por ejemplo, ha resultado que un polvo que comprende partículas de estearato magnésico de acuerdo con la invención, cuando se examina mediante microscopía electrónica, comprende una gran proporción de aglomerados que tienen diámetros de hasta $30\ \mu\text{m}$. Sin embargo, con un examen más cercano, se ha observado que esos aglomerados están constituidos por partículas individuales de estearato magnésico que tienen diámetros de menos de $2\ \mu\text{m}$. Sin embargo, los aglomerados son aglomerados sueltos en el sentido de que se rompen fácilmente cuando se mezclan con partículas de una sustancia activa o durante la dispersión desde un inhalador de polvo seco.

Ventajosamente, las partículas son de un tamaño y una conformación tales que no se empaquetan estrechamente entre sí y por lo tanto tienen una densidad aparente baja. Ventajosamente, las partículas tienen una densidad aparente (según se mide usando el procedimiento posterior) de no más de $0,4\ \text{gcm}^{-3}$, ventajosamente no más de $0,2\ \text{gcm}^{-3}$, preferiblemente no más de $0,1\ \text{gcm}^{-3}$. Ventajosamente, las partículas están en forma de escamas que tienen un grosor de no más de $0,5\ \mu\text{m}$. Preferiblemente, las escamas tienen un grosor de no más de $100\ \text{nm}$. Se cree que las partículas en forma de tales escamas pueden actuar como “espaciadores” entre las partículas de un polvo, mejorando de ese modo las propiedades de flujo del polvo. También se cree que las partículas de material aditivo en forma de escamas pueden proporcionar una cobertura más eficaz de la superficie de las partículas activas (cuando el material aditivo es hidrófobo) reduciendo de ese modo más eficazmente la velocidad de disolución de la sustancia activa.

Puede considerarse que la relación de dimensiones de una escama de material aditivo es la (anchura de la partícula)/(grosor de la partícula). Ventajosamente, la relación de dimensiones promedio en número de las partículas es al menos 2, preferiblemente al menos 5.

La observación del grosor de las escamas puede realizarse estudiando imágenes de microscopía electrónica (SEM) de las partículas. Por ejemplo, las escamas pueden montarse sobre un soporte de microscopio electrónico con cinta de doble cara y revestirse con oro antes del examen en un microscopio electrónico.

Cuando se hace referencia anteriormente a la conformación y el tamaño de las partículas, debe entenderse que se hace referencia a la conformación y el tamaño de partículas individuales. Esas partículas pueden aglomerarse para formar conglomerados de partículas individuales, según se describe anteriormente.

La invención también proporciona una composición para inhalación que comprende partículas de una sustancia activa y partículas de material aditivo, pudiendo obtenerse la composición mediante los métodos descritos anteriormente. La composición puede incluir al menos $0,01\%$ en peso de las partículas de material aditivo y preferiblemente incluye al menos 20% , más preferiblemente al menos 2% en peso de esas partículas basado en el peso de la composición. Preferiblemente, la composición comprende no más de 60% , ventajosamente no más de 40% y opcionalmente no más de 20% en peso de las partículas de material aditivo.

Preferiblemente, la composición es un polvo seco y es adecuada para el uso en un inhalador de polvo seco. Tales composiciones pueden consistir esencialmente solo en las partículas activas y las partículas aditivas o pueden comprender ingredientes adicionales, tales como partículas portadoras y agentes saborizantes. Las partículas portadoras pueden ser de cualquier material excipiente aceptable o combinación de estos materiales. Por ejemplo, las partículas portadoras pueden consistir sustancialmente en uno o más materiales seleccionados de alcoholes sacáricos, polioles y azúcares cristalinos. Otros portadores adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y carbonato cálcico, sales orgánicas tales como lactato sódico, y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. Ventajosamente, las partículas portadoras son de un poliol. En particular, las partículas portadoras pueden ser partículas que consisten sustancialmente en un azúcar cristalino, por ejemplo manitol, dextrosa o lactosa. Preferiblemente, las partículas portadoras son de lactosa.

Ventajosamente, sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas portadoras tiene un diámetro que está entre $20\ \mu\text{m}$ y $1000\ \mu\text{m}$, más preferiblemente $50\ \mu\text{m}$ y $1000\ \mu\text{m}$. Preferiblemente, el diámetro de sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas portadoras es menor que $355\ \mu\text{m}$ y está entre $20\ \mu\text{m}$ y $250\ \mu\text{m}$. Preferiblemente, al menos 90% en peso de las partículas portadoras tiene un diámetro entre $60\ \mu\text{m}$ y $180\ \mu\text{m}$. El diámetro relativamente grande (en comparación con la sustancia activa) de las partículas portadoras mejora la oportunidad de que otras partículas más pequeñas se ligen a las superficies de las partículas portadoras y proporcionen buenas características de flujo y atrapamiento.

La relación en la que se mezclan las partículas portadoras (si están presentes), la sustancia activa y las partículas de material aditivo, por supuesto, dependerá del tipo de dispositivo inhalador usado, la sustancia activa usada y la dosis requerida. Las partículas portadoras están presentes preferiblemente en una cantidad de al menos 50% , más preferiblemente 70% , ventajosamente 90% y lo más preferiblemente 95% basado en el peso combinado de las partículas de sustancia activa, las partículas de material aditivo y las partículas portadoras.

Cuando se incluyen partículas portadoras en la composición farmacéutica, esa composición preferiblemente también incluye pequeñas partículas comprendidas por el mismo u otro material excipiente que las partículas portadoras, que tienen, por ejemplo, un tamaño de partícula entre 5 y $20\ \mu\text{m}$. Preferiblemente, las pequeñas partículas de excipientes están presentes en una cantidad de 1% a 4% , más preferiblemente de 5% a 20% , basado en el peso de las partículas portadoras.

ES 2 334 642 T3

Los términos “partículas activas” y “partículas de material activo” se usan intercambiamente en la presente memoria. Las partículas activas mencionadas a lo largo de la memoria descriptiva comprenderán una o más sustancias farmacológicamente activas. Las partículas activas consisten ventajosamente de forma esencial en una o más sustancias farmacológicamente activas. Sustancias farmacológicamente activas adecuadas pueden ser materiales para uso terapéutico y/o profiláctico. Sustancias activas que pueden incluirse en la formulación incluyen los productos que habitualmente se administran mediante inhalación para el tratamiento de una enfermedad tal como una enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas β .

Las partículas activas pueden comprender al menos un agonista β_2 , por ejemplo uno o más compuestos seleccionados de terbutalina, salbutamol, salmeterol y formeterol. Si se desea, las partículas activas pueden comprender más de una de esas sustancias activas, con tal de que sean compatibles entre sí bajo condiciones de almacenamiento y uso. Preferiblemente, las partículas activas son partículas de sulfato de salbutamol. Ha de entenderse que las referencias en la presente memoria a cualquier sustancia activa incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los agonistas β_2 mencionados anteriormente, derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, incluyendo sulfatos.

Las partículas activas pueden ser partículas de bromuro de ipratropio.

Las partículas activas pueden incluir un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser fluticasona. La sustancia activa puede incluir una cromona que puede ser cromoglicato sódico o nedocromil. La sustancia activa puede incluir un antagonista de receptores de leucotrienos.

Las partículas activas pueden incluir un carbohidrato, por ejemplo heparina.

Las partículas activas pueden comprender ventajosamente un agente fisiológicamente activo para uso sistémico que es capaz de ser absorbido en el sistema circulatorio a través de los pulmones. Por ejemplo, las partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos tales como Dnasa, leucotrienos o insulina. Preferiblemente, la sustancia activa es una macromolécula biológica, por ejemplo un polipéptido, una proteína o un fragmento de DNA. La sustancia activa puede seleccionarse del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citoquinas, ciclosporina, interferón, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas, oligonucleótidos antisentido, calcitonina, somatostatina, hormona paratiroidea, alfa-1-antitripsina, Factor 7, Factor 8, Factor 9 y estradiol y fragmentos y derivados farmacológicamente activos de esas sustancias. Ventajosamente, la sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citoquinas, ciclosporinas, interferones, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas y oligonucleótidos antisentido. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden en particular tener aplicación en la administración de insulina a pacientes diabéticos, preferiblemente evitando las técnicas de administración normalmente invasivas usadas para ese agente. Las partículas activas también podrían usarse para la administración de otros agentes, por ejemplo, para el alivio del dolor (por ejemplo, analgésicos tales como fentanilo o dihidroergotamina que se usan para el tratamiento de la migraña), la actividad anticancerosa, antivirales, antibióticos o el aporte de vacunas al tracto respiratorio.

La composición farmacéutica puede comprender un propelente y puede ser adecuada para el uso en un inhalador de dosis medidas presurizado.

La invención proporciona además un inhalador de polvo seco que contiene una composición de polvo seco como la descrita anteriormente. En un aspecto adicional, la invención proporciona un inhalador de dosis medidas presurizado que contiene una composición que comprende un propelente como el descrito anteriormente.

Los métodos de la presente invención incluyen la etapa de proporcionar partículas grandes de material aditivo que tengan un MMAD de más de $2 \mu\text{m}$ y la etapa de reducir el tamaño de esas partículas de modo que el MMAD de las partículas resultantes sea menor de $2 \mu\text{m}$. La etapa de reducir el tamaño de las partículas aditivas implica preferiblemente romper las partículas grandes de material aditivo.

Las partículas grandes de material aditivo pueden ser de cualquier tamaño de modo que tengan un MMAD de más de $2 \mu\text{m}$. Convenientemente, las partículas grandes de material aditivo tendrán diámetros en el intervalo de $20 \mu\text{m}$ a $100 \mu\text{m}$, más convenientemente en el intervalo de 50 a $250 \mu\text{m}$.

La etapa de reducir el tamaño de las partículas grandes de material aditivo puede implicar molienda. Una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda son adecuados para el uso en el método de la invención. La molienda con bolas es un método conocido para reducir el tamaño de materiales para el uso en formulaciones farmacéuticas pero no es adecuado para materiales aditivos blandos. Alternativamente, la etapa de molienda puede implicar un molino de cuentas agitador, por ejemplo el DYNO-mill (Willy A. Bachofen AG, Suiza). Otros posibles dispositivos de molienda incluyen molinos de chorro de aire, molinos de púas, molinos de martillos, molinos de cuchillos y molinos ultracentrífugos.

La etapa de molienda puede llevarse a cabo en un recipiente cerrado, por ejemplo en un molino de bolas. El uso de un recipiente cerrado evita la pérdida de partículas ultrafinas o vapor del material aditivo que se ha encontrado que se produce en la molienda por chorro u otros procedimientos en abierto. Preferiblemente, la molienda no es molienda por chorro.

ES 2 334 642 T3

Preferiblemente, la molienda puede ser en húmedo, esto es, la etapa de molienda se lleva a cabo en presencia de un líquido. Ese medio líquido puede ser acuoso o no acuoso, de alta o baja volatilidad y de cualquier contenido de sólidos con tal de que no disuelva las partículas aditivas en ningún grado significativo y su viscosidad no sea tan alta que evite la molienda eficaz. La presencia de un medio líquido ayuda a evitar la compactación de las partículas de material aditivo sobre las paredes del recipiente. El método puede incluir a continuación una etapa de secado para retirar el líquido. La etapa de secado puede implicar filtración seguida por secado, o evaporación del líquido. Preferiblemente, la etapa de secado es una etapa de secado por pulverización. Alternativamente, el líquido puede evaporarse lentamente o la etapa de secado puede ser una etapa de secado por congelación.

La molienda puede ser en seco, es decir, no hay líquido presente durante la molienda.

La molienda puede ser más eficaz si se lleva a cabo a temperatura reducida, por ejemplo, a una temperatura de no más de 0°C, preferiblemente no más de -50°C y más preferiblemente no más de -100°C. Por ejemplo, la molienda puede llevarse a cabo en presencia de dióxido de carbono sólido o nitrógeno líquido.

Cuando, después de la etapa de molienda, al menos algunas de las partículas de material aditivo están en forma de aglomerados y se desea romper esos aglomerados o reducir su tamaño, el método puede incluir una etapa de desaglomeración. La etapa de desaglomeración puede implicar la ruptura mecánica de los aglomerados no deseados, por ejemplo, forzándolos a través de un tamiz. La etapa de desaglomeración también puede ser una etapa de secado por pulverización.

Sin embargo, se ha encontrado que los métodos de molienda convencionales, tales como molienda con bolas, son ineficaces para reducir el MMAD de materiales aditivos blandos hasta el tamaño deseado. Preferiblemente, la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo implica el movimiento de una suspensión de las partículas en un líquido desde una región de alta presión hasta una región de baja presión. Ventajosamente, la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo implica homogeneización, esto es, el forzamiento de una suspensión de las partículas, en un líquido, a través de una constricción, por ejemplo, un orificio bajo presión. Por ejemplo, puede usarse un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las partículas se fuerza a través de un orificio a alta presión produciendo condiciones de alta cizalladura y turbulencia. Las fuerzas de cizalladura sobre las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de la máquina o otras partículas y la cavitación debida a la aceleración del fluido pueden contribuir todos a la fractura de las partículas. Preferiblemente, la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo implica el uso de fuerzas de cizalladura en un medio líquido. Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de presurizar hasta 4000 bar, homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presiones de hasta 2000 bar) y Microfluidics Microfluidisers (presión máxima 2750 bar). Preferiblemente, la homogeneización se lleva a cabo a una presión de al menos 68,95 MPa (10.000 psi), preferiblemente al menos 137,9 MPa (20.000 psi). Preferiblemente, la homogeneización se lleva a cabo durante al menos 60 minutos.

El líquido usado en la homogeneización es preferiblemente uno en el que el material aditivo es sustancialmente insoluble. Sin embargo, la homogeneización puede llevarse a cabo en un líquido en el que el material aditivo sea soluble hasta una extensión limitada con tal de que la cantidad de material aditivo que esté presente sea tal que no todo el material aditivo esté disuelto.

La separación de las partículas aditivas del fluido puede implicar la evaporación del fluido, opcionalmente seguido por una fase de secado, opcionalmente seguida por una breve etapa de molienda para romper cualquier masa aglomerada o torta de partículas.

Preferiblemente, la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo se efectúa en ausencia de la sustancia activa.

Los métodos para elaborar una composición para inhalación incluyen la etapa de mezclar partículas de material aditivo con partículas activas. Según se menciona directamente anteriormente, esa mezcladura puede tener lugar antes de o al mismo tiempo que la etapa de reducir el tamaño de las partículas aditivas. De otro modo, la etapa de mezcladura puede implicar una combinación simple de las partículas de material aditivo con las partículas de material activo. La mezcladura debe mezclar uniformemente las partículas.

El método para elaborar una composición para inhalación comprende además la etapa de presionar las partículas de material aditivo junto con las partículas activas. De ese modo, las partículas de material aditivo se aplican a las superficies de las partículas activas con más fuerza de la que se produciría en una operación de combinación simple. Un método para presionar las partículas activas y aditivas entre sí es moliendo en molino de bolas una mezcla de partículas de material aditivo y partículas activas. A medida que la mezcla es atrapada repetidamente entre las bolas de molienda o entre las bolas de molienda y la pared de la cámara, esas partículas se presionan entre sí. Un método preferido es uno en el que la mezcla de partículas se presiona contra una superficie, por ejemplo, como en el sistema Mechano-fusion (Hosokawa Micron Limited) o un Cyclomix (Hosokawa Micron Limited) en el que un miembro giratorio presiona las partículas contra una superficie, por ejemplo, la superficie interna de una cámara cilíndrica. Un método preferido adicional es uno en el que la mezcla se trata en un Hybridiser (Nara).

ES 2 334 642 T3

Métodos especialmente preferidos son los que implican los instrumentos Mechano-Fusion, Hybridiser y Cyclomix.

Preferiblemente, la etapa de molienda implica la compresión de la mezcla de partículas activas y aditivas en un hueco (o intersticio) de anchura fija predeterminada (por ejemplo, como en los métodos Mechano-Fusion y Cyclomix descritos posteriormente).

Algunos métodos de molienda preferidos se describirán ahora con mayor detalle.

Mechano-Fusion

Como el nombre sugiere, este procedimiento de revestimiento en seco se diseña para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo material. El primer material es generalmente menor y/o más blando que el segundo. Los principios de trabajo de Mechano-Fusion y Cyclomix son distintos de técnicas de molienda alternativas en que tienen una interacción particular entre el elemento interno y la pared del recipiente, y se basan en proporcionar energía mediante una fuerza compresiva controlada y sustancial.

Las partículas activas finas y las partículas aditivas se alimentan en el recipiente accionado por Mechano-Fusion donde se someten a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interna del recipiente. El polvo se comprime entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con alta velocidad relativa entre tambor y elemento. La pared interna y el elemento curvado forman conjuntamente un hueco o intersticio en el que las partículas se presionan entre sí. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizalladura muy altas y deformaciones compresivas muy fuertes a medida que se atrapan entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared interna del tambor). Las partículas colisionan violentamente entre sí con una energía suficiente para calentarse y reblandecerse localmente, romperse, distorsionarse, aplanarse y envolver las partículas aditivas alrededor de la partícula central para formar un revestimiento. La energía es generalmente suficiente para romper aglomerados y puede producirse algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes. Pueden producirse imbibición y fusión de partículas aditivas sobre las partículas activas, y pueden estar facilitadas por las diferencias relativas en la dureza (y opcionalmente el tamaño) de los dos componentes. Bien el recipiente externo o bien el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El hueco entre estas superficies es relativamente pequeño y es típicamente menor que 10 mm y es preferiblemente menor que 5 mm, más preferiblemente menor que 3 mm. Este hueco es fijo y por consiguiente conduce a un mejor control de la energía compresiva del que se proporciona en algunas otras formas de molino tales como molinos de bolas y de medio. Además, en general, no se presenta impacto de las superficies de los medios de molienda de modo que se minimizan el desgaste y por consiguiente la contaminación. La velocidad de rotación puede estar en el intervalo de 200 a 10.000 rpm. También puede estar presente un rascador para romper cualquier material en forma de torta acumulado sobre la superficie del recipiente. Esto es particularmente ventajoso cuando se usan materiales de partida cohesivos finos. La temperatura local puede controlarse mediante el uso de una camisa de calentamiento/enfriamiento construida dentro de las paredes del recipiente del tambor. El polvo puede recircularse a través del recipiente.

Método Cyclomix (Hosokawa Micron)

El Cyclomix comprende un recipiente cónico estacionario con un eje giratorio rápido con álabes que se mueven cerca de la pared. Debido a la alta velocidad rotacional de los álabes, el polvo es propulsado hacia la pared y como resultado la mezcla experimenta fuerzas de cizalladura y deformaciones compresivas muy altas entre la pared y el álabe. Tales efectos son similares al Mechano-Fusion que se describe anteriormente y pueden ser suficientes para calentar y reblandecer localmente, para romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas aditivas alrededor de las partículas activas para formar un revestimiento. La energía es suficiente para romper aglomerados y puede producirse algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes dependiendo de las condiciones y del tamaño y la naturaleza de las partículas.

Método Hybridiser

Este es un procedimiento en seco que puede describirse como una imbibición o formación de película de producto de un polvo sobre otro. Las partículas activas finas y las partículas aditivas finas o ultrafinas se alimentan a un sistema de premezcladura de mezclador de alta cizalladura convencional para formar una mezcla ordenada. Este polvo se alimenta a continuación al Hybridiser. El polvo se somete a impacto de velocidad ultraalta, compresión y cizalladura a medida que sufre impacto con los álabes en un rotor de alta velocidad dentro de un recipiente estático, y se recircula dentro del recipiente. Las partículas activas y aditivas colisionan entre sí. Velocidades de rotación típicas están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm. Las partículas aditivas finas relativamente blandas experimentan suficiente fuerza de impacto para reblandecerse, romperse, distorsionarse, aplanarse y envolverse alrededor de la partícula activa para formar un revestimiento. También puede existir algún grado de imbibición dentro de la superficie de las partículas activas.

Cuando la composición es un polvo para el uso en un inhalador de polvo seco, el método también puede incluir la adición de otros componentes tales como partículas portadoras y agentes saborizantes. De nuevo, la mezcladura debe ser suficiente para distribuir uniformemente los diversos componentes en todo el polvo. Preferiblemente, las partículas activas y las partículas de material aditivo se mezclan entre sí antes de la adición de cualesquiera componentes adicionales.

ES 2 334 642 T3

Cuando la composición es para el uso en un inhalador de dosis medidas presurizado, las partículas de material aditivo y las partículas de material activo se mezclan preferiblemente como se describe anteriormente antes de la adición del propelente. Por ejemplo, las partículas activas y las partículas de material aditivo pueden mezclarse y a continuación una cantidad pesada de la mezcla puede cargarse a una botella o bote. La botella o el bote se equipa a continuación con un accionador a través del cual se añade el propelente.

La invención también proporciona el uso de partículas de un material aditivo para la fabricación de una composición para inhalación que comprende partículas activas, para promover la dispersión de partículas activas durante el accionamiento de un inhalador o para retardar la disolución de partículas activas en el pulmón, en el que las partículas aditivas se mezclan con las partículas activas y la mezcla se comprime para presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas, en el que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa, y el tamaño de las partículas de material aditivo se reduce para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$.

La invención también proporciona partículas de un material aditivo para el uso en la fabricación de una composición para inhalación, en el que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa, y es adecuado para promover la dispersión de partículas activas durante el accionamiento de un inhalador o para retardar la disolución de partículas activas en el pulmón, en el que las partículas aditivas se mezclan con las partículas activas y la mezcla se comprime para presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas, y en el que el tamaño de las partículas de material aditivo se reduce para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una composición como la descrita en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Se describirán ahora ejemplos de la invención solamente con propósitos de ilustración con referencia a las Figuras, en las que:

la Figura 1 es una micrografía electrónica de estearato magnésico no procesado;

la Figura 2 es una micrografía electrónica de partículas de estearato magnésico de acuerdo con la invención;

la Figura 3 es una micrografía electrónica de una combinación 9:1 de sulfato de salbutamol y el estearato magnésico mostrado en la Figura 2;

la Figura 4 es una micrografía electrónica de la combinación de la Fig 3 después del tratamiento por Mechano-Fusion;

la Figura 5 muestra curvas de disolución para sulfato de salbutamol y combinaciones de sulfato de salbutamol/estearato magnésico; y

la Figura 6 muestra curvas de disolución para combinaciones de sulfato de salbutamol y estearato magnésico tamizadas y no tamizadas.

Procedimientos de Prueba

1) Formulación estándar para una prueba de disolución

Para determinar si un material aditivo particular es o no un material aditivo hidrófobo adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa, se lleva a cabo la siguiente prueba.

Una formulación de prueba estándar se prepara de la siguiente manera:

Una mezcla de sulfato de salbutamol micronizado (sustancia activa) y el material aditivo que ha de probarse en la relación de 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) se pone en una cámara del molino de bolas sobre 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm. El volumen de la cámara del molino es aproximadamente $58,8\ \text{cm}^3$. $5\ \text{cm}^3$ de un líquido inerte, que es un no disolvente para el material aditivo que ha de probarse y para el sulfato de salbutamol, se añaden para humedecer la mezcla. El molino se sella y se asegura en una centrífuga Retsch S100. La centrifugación se lleva a cabo a continuación a 500 rpm durante 240 minutos en total. Una pequeña muestra (aproximadamente 5-10 mg) de polvo húmedo se retira del molino después de 60 minutos. La muestra se seca a continuación en un horno a 37°C bajo vacío durante 2 horas o tanto como sea necesario para retirar el no disolvente inerte. A continuación, se lleva a cabo la siguiente prueba de disolución.

El polvo seco se prueba usando un aparato estándar que comprende un depósito de $195\ \text{cm}^3$ lleno de agua desionizada y que tiene una compuerta de entrada y una compuerta de salida. Un disco de vidrio sinterizado de aproximadamente 50 mm de diámetro y 3 mm de altura ocupa una abertura en la parte superior del depósito y se asienta horizontalmente en contacto con el agua. El agua del depósito se agita mediante un agitador.

ES 2 334 642 T3

Una masa conocida de aproximadamente 1 mg de la formulación que ha de probarse se pone sobre el sinterizado y se pone en marcha un cronómetro. En diversos momentos, muestras de 1 cm³ del agua se retiran del depósito e inmediatamente se reponen con 1 cm³ de agua desionizada para mantener el volumen en el depósito. La concentración de la sustancia activa en las muestras de 1 cm³ se determina mediante un método adecuado, por ejemplo, HPLC. El método particular, por supuesto, dependerá de la naturaleza de la sustancia activa, pero tales métodos serán conocidos por el experto.

A continuación se representa una gráfica de la concentración de la sustancia activa en el depósito de agua frente al tiempo.

El procedimiento se repite usando 0,75 g de la sustancia activa en ausencia del material aditivo para proporcionar una base para la comparación.

Si la gráfica de concentración frente al tiempo para el sulfato de salbutamol combinado con el material aditivo muestra que el sulfato de salbutamol en esa combinación se ha disuelto más lentamente que el sulfato de salbutamol solo (en el sentido de que ha llevado más tiempo alcanzar su concentración máxima), se considera que el material hidrófobo es adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa.

El grado hasta que el material aditivo retarda la disolución de la sustancia activa es una medida de la eficacia del material aditivo. En particular, cuando se desea medir el comportamiento de liberación retardada de una formulación particular, eso puede hacerse llevando a cabo la prueba de disolución estándar dada anteriormente sobre una muestra de la formulación que ha de probarse y sobre una muestra (de control) de la sustancia activa. Para una comparación verdadera, la distribución de tamaños de partícula de las partículas de la sustancia activa debe ser igual o similar en la muestra de la formulación que ha de probarse que en la muestra (de control) de sustancia activa. La velocidad de disolución de la sustancia activa en la formulación que ha de probarse como un porcentaje de la velocidad de disolución de la sustancia activa sola puede calcularse a continuación.

Así, por ejemplo, si la concentración de la sustancia activa en la prueba de disolución sobre la formulación alcanzaba un máximo a los 40 minutos y la concentración de la sustancia activa sola alcanzaba un máximo a los 10 minutos, el % de velocidad de disolución para la formulación sería $10/40 \times 100 = 25\%$, correspondiente a una disminución en la velocidad de disolución de 75%.

Un método alternativo para determinar si un material aditivo particular es o no un material aditivo hidrófobo adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa en el pulmón es medir el ángulo de contacto. Los materiales aditivos que tienen ángulos de contacto mayores de 100° también se consideran materiales aditivos hidrófobos.

2) Prueba de molienda para "materiales blandos"

Aproximadamente 1 g de partículas del material aditivo que ha de probarse que tienen un diámetro mediano volumétrico de al menos 50 μm se ponen en una cámara de un molino de bolas sobre 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro. El volumen de la cámara del molino es aproximadamente 58,8 cm³. El molino se cierra herméticamente y se asegura en una centrífuga Retsch S100. La centrifugación se lleva a cabo a continuación a 500 rpm durante 240 minutos a 25°C en total. Una pequeña muestra (aproximadamente 5-10 mg) de polvo se retira del molino después de 50 minutos.

La distribución del tamaño de partícula del polvo se mide a continuación mediante difusión de luz láserica. Si el diámetro mediano volumétrico no es menor de 4 μm, entonces se considera que el material aditivo es blando.

Una medida alternativa de la blandura es la dureza por indentación. Un material aditivo se considera blando si tiene una dureza por indentación de no más de 100 MPa.

Ejemplo 1

55 *Estearato magnésico homogeneizado*

240 g de estearato magnésico (Riedel de Haen, tamaño de partícula mediante difracción láserica Malvern: $d_{50} = 9,7 \mu\text{m}$) se suspendieron en 2150 g de dicloroetano. Esa suspensión se mezcló a continuación durante 5 minutos en un mezclador de alta cizalladura Silverson. La suspensión se procesó a continuación en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 equipado con un cambiador de calor a 704 kg/cm² (10.000 psi) durante 20 minutos en modo de circulación (300 cm³/min) durante 20 minutos. La suspensión se hizo circular a continuación a presión atmosférica durante 20 minutos para permitir que se enfriara. Al día siguiente, la suspensión se procesó en modo de circulación (260 cm³/min) a 1.407 kg/cm² (20.000 psi) durante 30 minutos. El dicloroetano se retiró mediante evaporación giratoria seguido por secado en un horno de vacío a 37°C durante la noche. La torta resultante de material se rompió mediante molienda en molino de bolas durante 1 minuto.

La Fig 1 muestra el estearato magnésico antes del procesamiento. Ese estearato magnésico consiste en gran parte en partículas de un diámetro mayor de 5 μm. La Fig 2 muestra el estearato magnésico después de la homogeneización.

ES 2 334 642 T3

Ese estearato magnésico está en forma de partículas que parecen tener diámetros en el intervalo de 0,25 a 2 μm y que se agrupan entre sí para formar un aglomerado.

El diámetro mediano volumétrico d50, según se determina en un instrumento de difusión de luz láserica Malvern, de las partículas de estearato magnésico homogeneizadas de acuerdo con la invención era aproximadamente 2,5 μm debido a la presencia de aglomerados y, para evitar dudas, esos aglomerados están dentro del alcance de la invención debido a que consisten en partículas de acuerdo con la invención. Una muestra del estearato magnésico se sometió a tratamiento ultrasónico para reducir el grado de aglomeración y la medida de difusión de luz se repitió después de 15, 30, 45 y 60 minutos de tratamiento ultrasónico. Los resultados se dan en la Tabla 1.

TABLA 1

Resultados de difusión de luz con tratamiento ultrasónico

Tiempo de sonicación/min	d50/ μm
15	2,5
30	2,1
45	1,9
60	1,7

Como puede observarse a partir de la tabla, a medida que se reduce el número y el tamaño de los aglomerados mediante el tratamiento ultrasónico, el d50 medido se reduce.

Ejemplo 2

Combinaciones de sulfato de salbutamol/estearato magnésico

Una combinación 9:1 en peso de sulfato de salbutamol y el estearato magnésico homogeneizado obtenido a partir del procedimiento anterior se preparó al combinar los dos materiales con una espátula. La Fig. 3 muestra una micrografía electrónica del material combinado a partir de la cual está claro que la combinación estaba principalmente en forma de partículas aglomeradas, teniendo los aglomerados diámetros de 50 μm y superiores. La combinación se procesó a continuación en un molino Mechano-Fusion (Hosokawa) como sigue:

Datos de la máquina:	Mechano-Fusion	AMS-Mini
	Hosokawa	
Accionamiento:		2,2 kW
Carcasa:		acero inoxidable
Rotor:		acero inoxidable
Rascador:		Ninguno
Enfriamiento:		Agua
Purga de gas:		Ninguna

Todas las muestras se premezclaron durante 5 minutos poniendo la máquina en marcha a 1000 rpm. La velocidad de la máquina se incrementó a continuación hasta 5050 rpm durante 30 minutos. El procedimiento se repitió para sulfato de salbutamol/estearato magnésico en las siguientes relaciones en peso: 19:1, 3:1, 1:1.

Una electromicrografía del material procesado 19:1 se muestra en la Fig. 4. Esa Figura indica que el material está principalmente en forma de partículas pequeñas simples de diámetro menor que 5 μm o en aglomerados muy sueltos de tales partículas, siendo visible solo un aglomerado del tipo original.

Las combinaciones 3:1 y 19:1 se cargaron a continuación cada una a una cápsula de 20 mg y se dispararon desde un golpeador de doble fase. Una muestra de sulfato de salbutamol no procesado también se disparó desde el TSI para proporcionar una comparación.

ES 2 334 642 T3

Las fracciones de partículas finas se calcularon a continuación y se dan en la Tabla 2.

TABLA 2

Resultados de la fracción de partículas finas para combinaciones de sulfato de salbutamol

Composición	Fracción de Partículas Finas, %
sulfato de salbutamol	28
sulfato de salbutamol/estearato magnésico 19:1	66
sulfato de salbutamol/estearato magnésico 3:1	66

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Una muestra de 1 g de la combinación 3:1 se suspendió mediante molienda en molino de bolas en 10 cm³ de diclorometano durante 4 minutos. La suspensión se secó a continuación por pulverización en un secador de pulverización Buchi B191 usando las siguientes condiciones: entrada T = 50°C, aspirador 100%, flujo de líquido 10 cm³/min, flujo de aire en la tobera 800 cm³/h.

La combinación 3:1, la combinación 3:1 secada por pulverización y una muestra de sulfato de salbutamol se probaron a continuación cada una con respecto a la velocidad de disolución usando el procedimiento esbozado anteriormente. Los resultados se muestran en la Fig. 5. Está claro a partir de la Fig. 5 que la combinación 3:1 de sulfato de salbutamol:estearato magnésico se disuelve a una velocidad significativamente inferior que el sulfato de salbutamol sin estearato magnésico. Ese efecto de disolución retardada es presentado por la muestra secada por pulverización de la combinación 3:1. Eso contrasta con los resultados de experimentos similares llevados a cabo usando combinaciones de fármaco y estearato magnésico en las que el estearato magnésico no se ha homogeneizado (y no tiene un tamaño de partícula menor que 2 μ m) en las que el secado por pulverización de la combinación ha producido una reducción significativa en la extensión del efecto de disolución retardada.

Para probar el efecto de cualquier aglomeración en la combinación sobre la velocidad de disolución del sulfato de salbutamol en las combinaciones, una muestra de la combinación de sulfato de salbutamol:estearato magnésico 3:1 se cepilló a través de un tamiz de 45 μ m. La Figura 6 muestra las curvas de disolución para las combinaciones tamizada y no tamizada y para el sulfato de salbutamol. Puede observarse que las combinaciones 3:1 tamizada y no tamizada tienen la misma velocidad de disolución.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para elaborar una composición para inhalación, que comprende reducir el tamaño de las partículas de material aditivo para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$ y mezclar las partículas aditivas con partículas activas, en el que el material aditivo es adecuado para promover la dispersión de partículas activas durante la aerosolización de un polvo seco en un inhalador de polvo seco, y en el que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa; comprendiendo el método la etapa de presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas al comprimir la mezcla de partículas activas y aditivas.
- 10 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las partículas aditivas tienen un diámetro de no más de $1,5\ \mu\text{m}$.
- 15 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el material aditivo también es un material hidrófobo adecuado para retardar la disolución de una sustancia activa en el pulmón.
- 20 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el material aditivo comprende estearato magnésico.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el material aditivo es un fosfolípido.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el material aditivo es lecitina.
- 25 7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que las partículas aditivas están en forma de aglomerados.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que las partículas aditivas tienen una densidad aparente de no más de $0,4\ \text{gcm}^{-3}$.
- 30 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que las partículas aditivas están en forma de escamas que tienen un grosor de no más de $0,5\ \mu\text{m}$.
10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que también incluye la etapa de proporcionar partículas grandes de material aditivo que tienen un diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD, por sus siglas en inglés) de más de $2\ \mu\text{m}$ y la etapa de reducir el tamaño de esas partículas de modo que el MMAD de las partículas resultantes sea menor de $2\ \mu\text{m}$.
- 35 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo implica el movimiento de las partículas desde una región de alta presión hasta una región de baja presión.
- 40 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo implica homogeneización.
- 45 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, que incluye además, después de la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo, una etapa de secado por pulverización.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las partículas de material activo también están presentes durante la etapa de reducir el tamaño de las partículas de material aditivo.
- 50 15. Una composición para inhalación que comprende partículas de una sustancia activa y partículas aditivas, pudiendo obtenerse la composición mediante un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 55 16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que es un polvo y es adecuada para el uso en un inhalador de polvo seco.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende partículas portadoras.
- 60 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende un propelente y es adecuada para el uso en un inhalador de dosis medidas presurizado.
19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, para el uso como un medicamento.
- 65 20. Uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 19 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
21. Un inhalador de polvo seco que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 16.

ES 2 334 642 T3

22. Un inhalador de dosis medidas presurizado que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 18.

5 23. Uso de partículas de un material aditivo para la fabricación de una composición para inhalación que comprende partículas activas, para promover la dispersión de partículas activas durante el accionamiento de un inhalador o para retardar la disolución de partículas activas en el pulmón, en el que las partículas aditivas se mezclan con las partículas activas y la mezcla se comprime para presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas, en el que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa, y el tamaño de las partículas de material aditivo se reduce para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$.

10 24. Partículas de un material aditivo para el uso en la fabricación de una composición para inhalación, en las que el material aditivo es blando, teniendo una dureza por indentación de no más de 100 MPa, y es adecuado para promover la dispersión de partículas activas durante el accionamiento de un inhalador o para retardar la disolución de partículas activas en el pulmón, en donde las partículas aditivas se mezclan con las partículas activas y la mezcla se comprime para presionar o fusionar las partículas de material aditivo a las superficies de las partículas activas, y en donde el tamaño de las partículas de material aditivo se reduce para producir partículas con un MMAD de no más de $2\ \mu\text{m}$.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

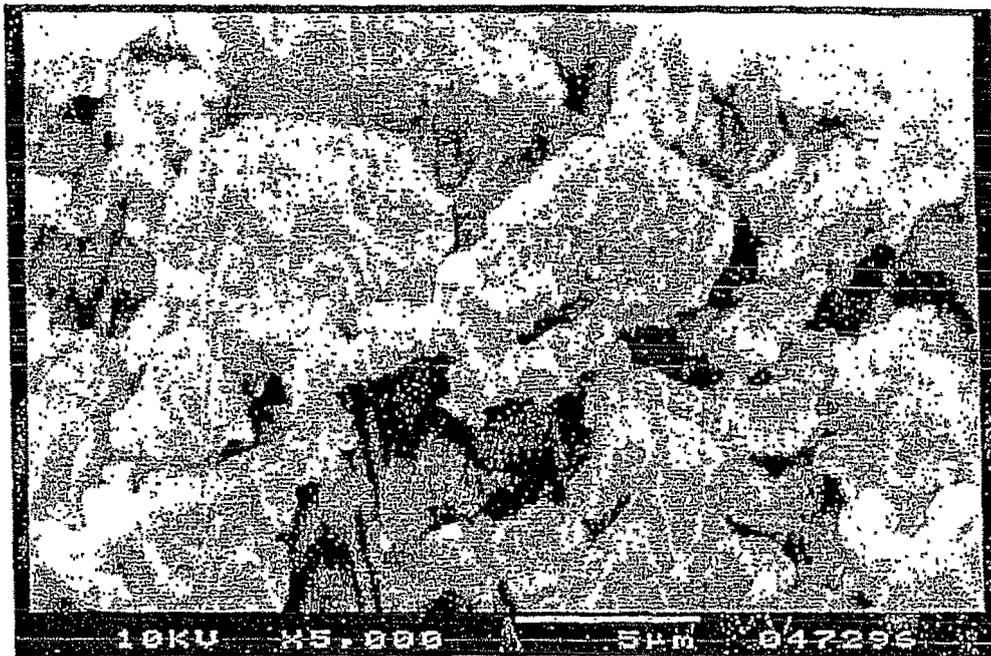


Fig. 1

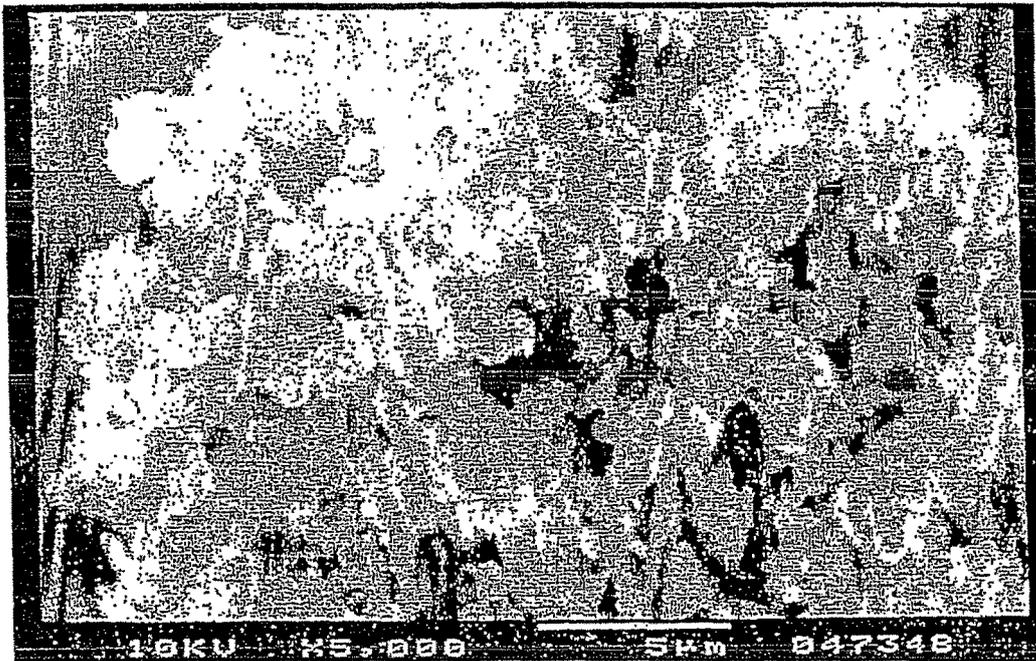


Fig 2

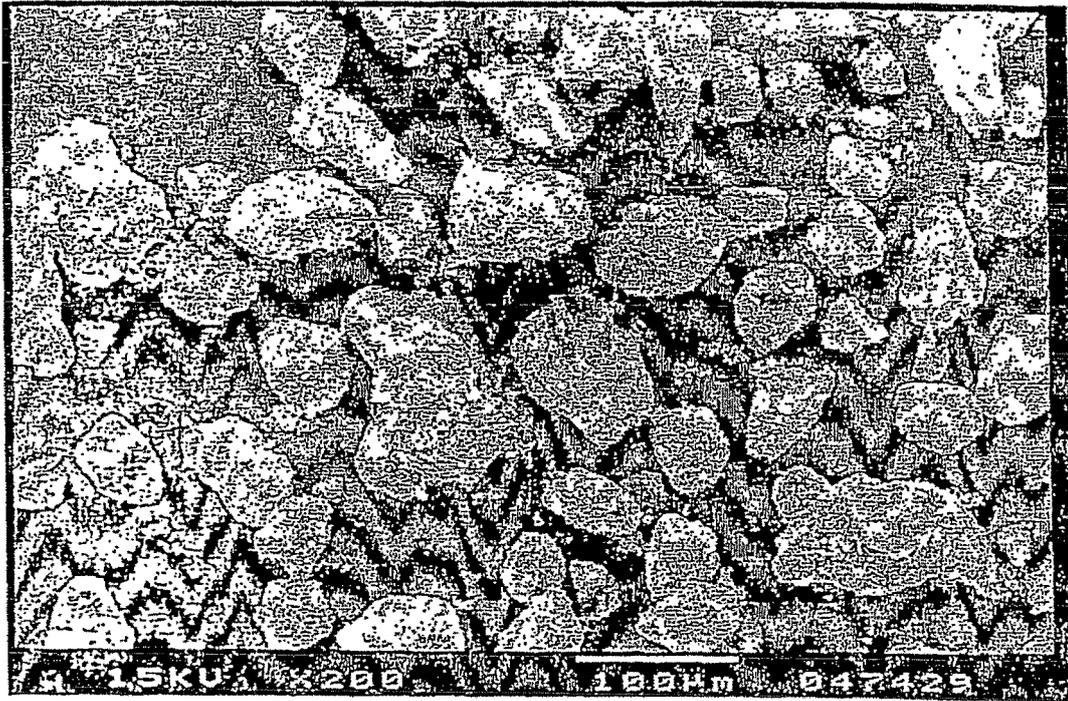


Fig 3

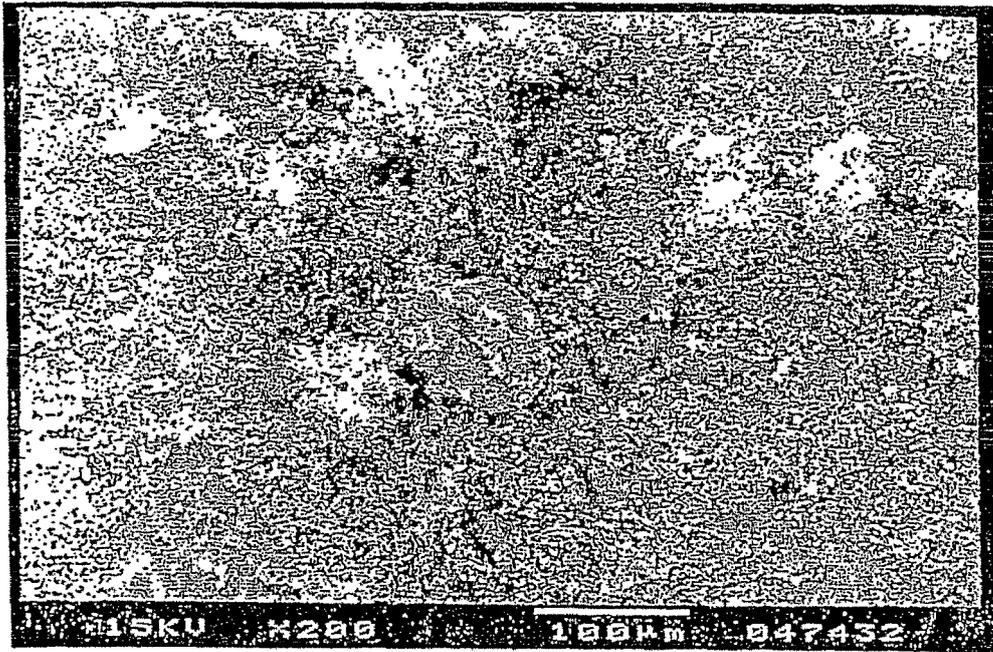


Fig 4

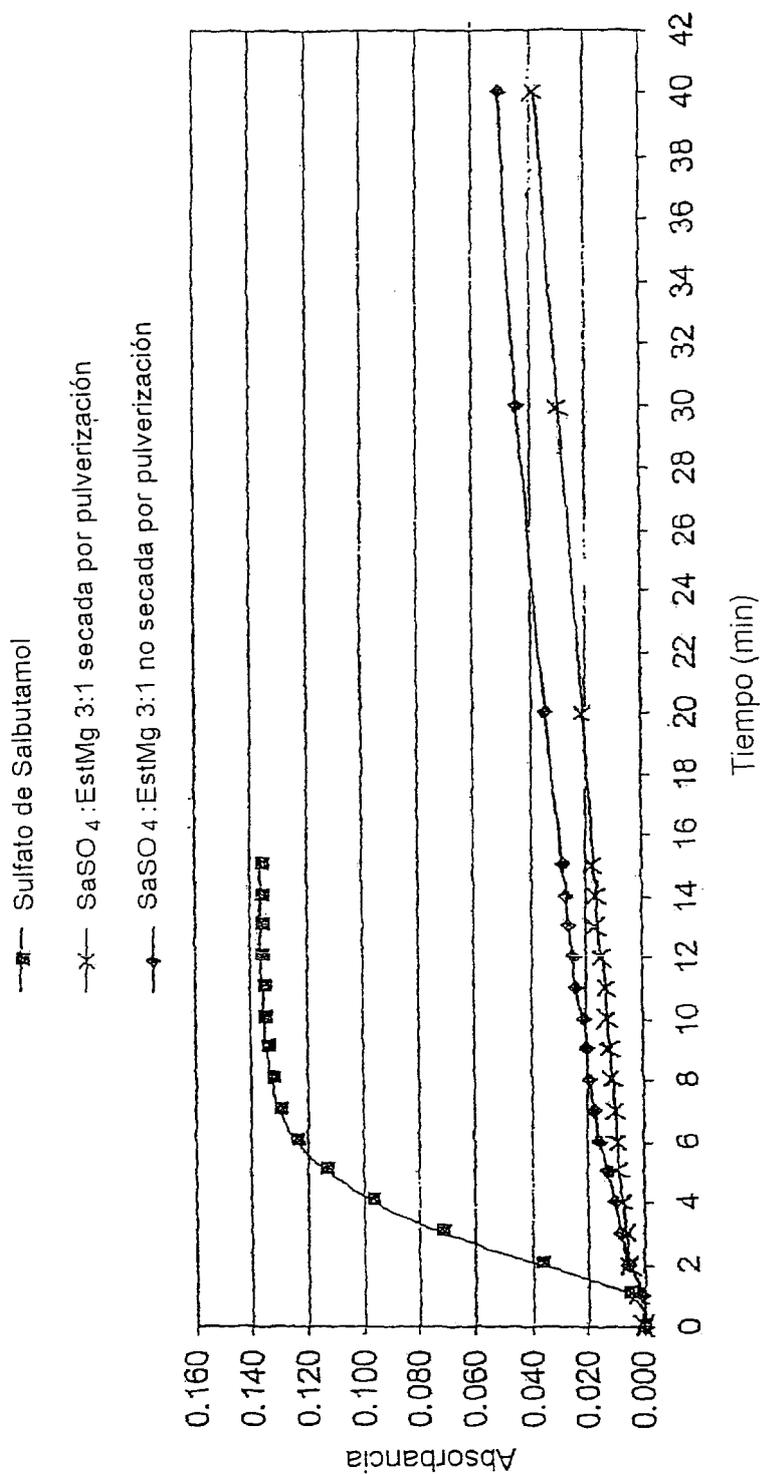


Fig 5

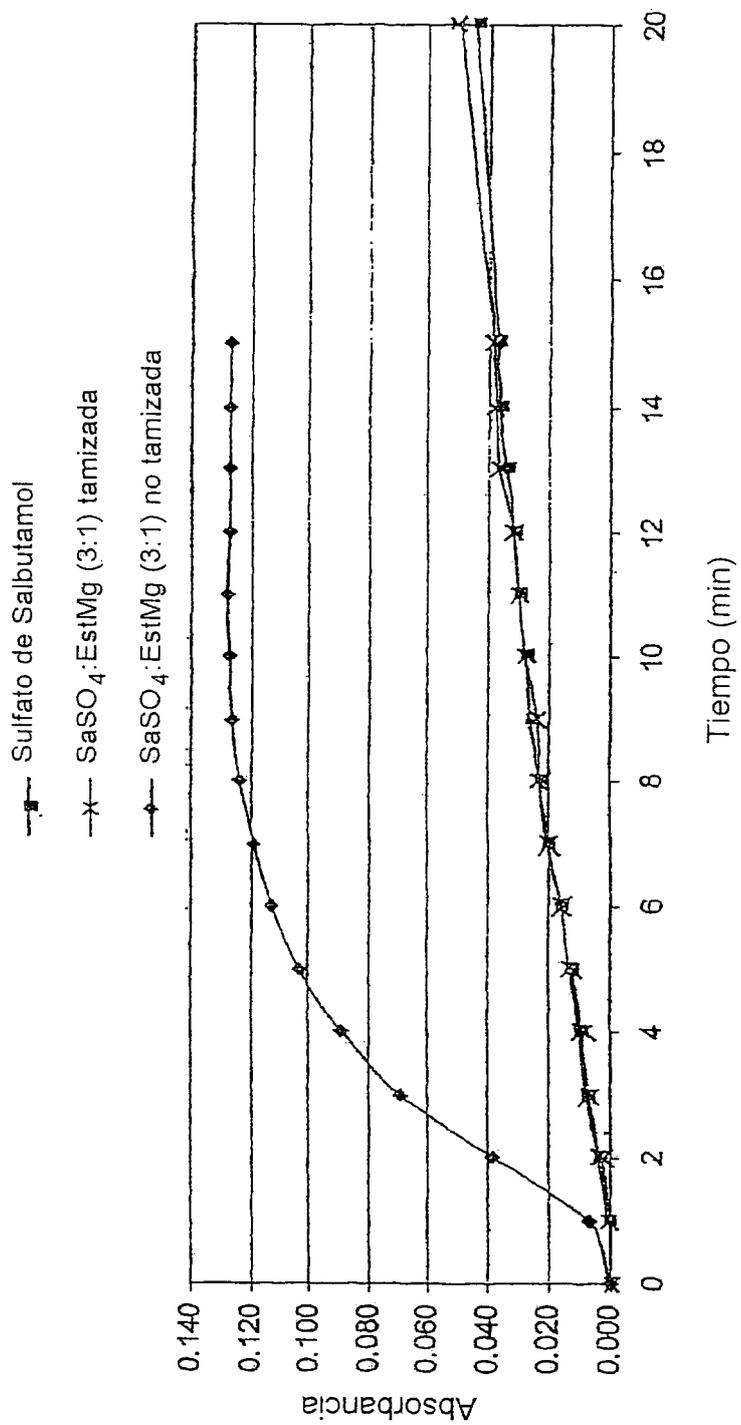


Fig 6