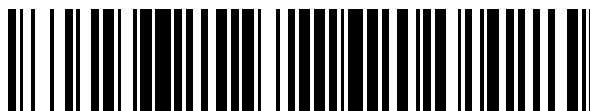


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 482**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07110708 .0**

96 Fecha de presentación: **17.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1829533**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS PARA INHALADORES DE POLVO SECO.**

30 Prioridad:  
**17.04.2000 GB 0009469**  
**27.06.2000 EP 00113608**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.11.2011**

73 Titular/es:  
**VECTURA LIMITED**  
**1 PROSPECT WEST**  
**CHIPPENHAM, WILTSHIRE SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:  
**Staniforth, John;**  
**Morton, David;**  
**Gill, Rajbir;**  
**Brambilla, Gaetano;**  
**Musa, Rossella y**  
**Ferrarini, Lorenzo**

74 Agente: **Campello Estebaranz, Reyes**

ES 2 368 482 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco.

5 La invención se refiere a una formulación para administración como polvo seco para inhalación adecuada para suministro eficaz de ingredientes activos en el tracto respiratorio inferior de pacientes que sufren enfermedades pulmonares tales como asma.

**Técnica Anterior**

Los anti-asmáticos de inhalación se utilizan ampliamente en el tratamiento de obstrucción reversible, inflamación e hipersensibilidad de las vías respiratorias.

10 Actualmente, los sistemas más ampliamente utilizados para terapia de inhalación son los inhaladores presurizados de dosis medidas (MDIs) que utilizan un propelente para expulsar gotitas que contienen el producto farmacéutico al tracto respiratorio. Sin embargo, a pesar de su utilidad y su popularidad, los MDIs presentan ciertas desventajas:

15 i) las gotitas que salen del orificio del accionador podrían ser grandes o llevar una velocidad extremadamente alta dando como resultado una deposición orofaríngea considerable en detrimento de la dosis que penetra en los pulmones; la cantidad de fármaco que penetra en el árbol bronquial puede reducirse adicionalmente por una técnica deficiente de inhalación, debido a la dificultad común del paciente para sincronizar el accionamiento del dispositivo con la inspiración;

ii) los clorofluorocarbonos (CFCs), tales como los freones contenidos como propelentes en los MDIs, son desventajosos por razones ambientales dado que presentan un efecto demostrado de deterioro sobre la capa de ozono atmosférica.

20 Los inhaladores de polvo seco (DPIs) constituyen una alternativa válida a los MDIs para la administración de fármacos a las vías respiratorias. Las principales ventajas de los DPIs son:

i) al ser sistemas de suministro accionados por la respiración, no requieren coordinación del accionamiento dado que la liberación del fármaco depende de la propia inhalación del paciente;

ii) no contienen propelentes que actúen como peligros ambientales;

25 iii) la velocidad de las partículas suministradas es la misma o menor que la del flujo de aire inspirado, lo que les hace más propensos a seguir el flujo de aire que las partículas de los MDI que se mueven más deprisa, reduciendo con ello la deposición en el tracto respiratorio superior.

Los DPIs pueden dividirse en dos tipos básicos:

i) inhaladores de dosis simple, para la administración de dosis simples presubdivididas del compuesto activo;

30 ii) inhaladores de polvo seco multidosis (MDPIs), sea con dosis simples presubdivididas o precargados con cantidades de ingrediente activo suficientes para dosis múltiples; cada dosis es creada por una unidad dosificadora contenida dentro del inhalador. Basándose en los regímenes de flujo de inspiración requeridos (l/min) que dependen estrictamente, a su vez, del diseño y las características mecánicas, los DPI's se dividen también en:

35 i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min);

ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min);

iii) dispositivos de resistencia alta (aproximadamente 30 l/min).

Los regímenes de flujo consignados se refieren a la caída de presión de 4 KPa (KiloPascal) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Eur Ph).

40 Los fármacos destinados a inhalación como polvos secos deben utilizarse en la forma de polvo micronizado, dado que se caracterizan por partículas que tienen un tamaño de partícula de unos pocos micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). Dicho tamaño se cuantifica por medida de un diámetro esférico equivalente característico, conocido como diámetro aerodinámico, que indica la aptitud de las partículas para ser transportadas suspendidas en una corriente de aire. En lo sucesivo, se considera como tamaño de partícula el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD). Se considera generalmente que las partículas respirables son aquellas que tienen diámetros de 0,5 a 6  $\mu\text{m}$ , dado que las mismas son capaces de penetrar en la parte inferior de los pulmones, es decir los sitios bronquiales y alveolares, en los cuales tiene lugar la absorción. Las partículas mayores se depositan en su mayoría en la cavidad orofaríngea, de modo que no pueden alcanzar dichos sitios, mientras que las más pequeñas son exhaladas.

45

Aunque la micronización del fármaco activo es esencial para la deposición en la parte inferior de los pulmones durante la inhalación, se sabe también que cuanto más finas son las partículas, son mayores las fuerzas de cohesión. Las fuerzas de cohesión altas dificultan la manipulación del polvo durante el proceso de fabricación (vertido, llenado). Además, las mismas reducen la fluidez de las partículas en tanto que favorecen la aglomeración y/o adhesión de las mismas a las paredes. En los DPI's multidosis, dichos fenómenos dificultan la carga del polvo desde el depósito a la cámara de aerosolización, dando lugar con ello a problemas de manipulación y exactitud de dosificación.

La fluidez deficiente es perjudicial también para la fracción respirable de la dosis suministrada, al ser las partículas activas incapaces de abandonar el inhalador quedando adheridas al interior del mismo, o saliendo del inhalador como aglomerados de gran tamaño; a su vez, las partículas aglomeradas no pueden alcanzar los sitios bronquiolares y alveolares de los pulmones. La incertidumbre en cuanto al grado de aglomeración de las partículas entre cada accionamiento del inhalador y también entre los distintos inhaladores y los diferentes lotes de partículas, conduce asimismo a una mala reproducibilidad de la dosis.

En la técnica anterior, un método posible de mejora de las propiedades de flujo de estos polvos consiste en aglomerar, de una manera controlada, las partículas micronizadas para formar esferas de densidad y compacidad relativamente altas. El proceso se denomina esferonización, en tanto que las películas redondas formadas se denominan pelets. Cuando, antes de la esferonización, el ingrediente activo se mezcla con una pluralidad de partículas finas de uno o más excipientes, el producto resultante ha sido denominado también como pelets blandos.

Por otra parte, podrían formularse polvos para inhalación por mezcla del fármaco micronizado con un material vehículo (generalmente lactosa, preferiblemente  $\alpha$ -lactosa monohidratada) constituido por partículas más gruesas dando lugar así a las denominadas 'mixturas ordenadas'.

Sin embargo, tanto las mixturas ordenadas como los pelets deberían ser capaces de liberar eficazmente las partículas de fármaco en el momento de la inhalación, a fin de permitir que las mismas alcancen el sitio diana en los pulmones.

A este respecto, es bien sabido que las fuerzas interparticulares que existen entre los dos ingredientes en las mixturas ordenadas pueden llegar a ser demasiado altas, impidiendo así la separación de las partículas de polvo micronizado de la superficie de las partículas gruesas de vehículo en el momento de la inhalación. De hecho, la superficie de las partículas del vehículo no es lisa, sino que tiene asperezas y hendiduras, que son sitios de alta energía a los cuales se ven atraídas preferiblemente, y se adhieren más fuertemente las partículas activas. Además, las mixturas ordenadas constituidas por ingredientes activos de baja concentración podrían enfrentarse también a problemas de uniformidad de distribución y con ello de dosificación de dosis exactas.

Por otra parte, los pelets blandos pueden alcanzar una coherencia interna tan alta que pongan en compromiso su ruptura en las partículas pequeñas en el momento de la inhalación; dicho inconveniente podría considerarse como un paso crítico particular cuando se utilizan inhaladores de polvo seco de alta resistencia. Con dichos inhaladores, se dispone de hecho de menos energía para la ruptura de los pelets en las partículas pequeñas primarias del ingrediente activo. Los pelets blandos pueden enfrentarse también a algunos problemas de manipulación durante el llenado y uso de los inhaladores.

Teniendo en cuenta todos los problemas y desventajas reseñados, sería muy ventajoso proporcionar una formulación orientada a suministrar ingredientes activos de baja concentración después de la inhalación con un dispositivo DPI, preferiblemente un dispositivo de alta resistencia y que exhiba: i) uniformidad satisfactoria de distribución del ingrediente activo; ii) pequeña variación de la dosis de fármaco (en otras palabras, exactitud adecuada de las dosis suministradas); iii) fluidez satisfactoria; iv) estabilidad física adecuada en el dispositivo antes de la utilización; v) eficiencia satisfactoria en términos de dosis emitida y fracción de partículas finas (fracción respirable).

Otro requerimiento para una formulación aceptable es su vida útil adecuada.

Es sabido que los compuestos químicos pueden sufrir alteraciones químico-físicas tales como amorfización cuando se someten a esfuerzos mecánicos. Los materiales amorfos o parcialmente amorfos, a su vez, absorben agua en mayores cantidades que los cristalinos (Hancock et al. J. Pharm. Sci. 1997, 86, 1-12); por lo que las formulaciones que contienen ingredientes activos, cuya estabilidad química es particularmente sensible al contenido de humedad, se beneficiarán durante su preparación por el uso de un tratamiento por pasos con la mínima energía posible.

Por consiguiente, sería sumamente ventajoso proporcionar un proceso para preparar dicha formulación en el cual se contempla un paso de baja energía durante la incorporación del ingrediente activo en la mixtura a fin de asegurar una vida útil adecuada de la formulación conveniente para su distribución comercial, almacenamiento y uso.

### **Objeto de la Invención**

Es un objeto de la invención proporcionar una formulación para administración como polvo seco para inhalación adecuada para suministro eficaz de ingredientes activos al tracto respiratorio inferior de pacientes que sufren enfermedades pulmonares tales como asma. En particular, es un objeto de la invención proporcionar una formulación para administración como polvo seco para inhalación que fluye fácilmente, puede producirse de manera simple, es física

y químicamente estable y apta para suministrar dosis exactas y/o una fracción elevada de partículas finas de los ingredientes activos.

De acuerdo con una primera realización de la invención, se proporciona un polvo para uso en un inhalador de polvo seco que comprende: i) una fracción de tamaño de partícula fino constituida por una mezcla preparada por comi-  
5 micronización de un excipiente fisiológicamente aceptable y un aditivo, teniendo la mezcla un tamaño medio de partícula inferior a 35 µm; ii) una fracción de partículas gruesas constituidas por un vehículo fisiológicamente aceptable que tienen un diámetro de al menos 100 µm; y iii) al menos un ingrediente activo que tiene un tamaño de partícula inferior a 10 µm, estando compuesta dicha mezcla (i) por hasta 99% en peso de partículas del excipiente y al menos 1%  
10 en peso de aditivo, y estando comprendida la ratio entre las partículas finas del excipiente y las partículas gruesas del vehículo entre 1:99 y 40:60% en peso.

Las partículas del material aditivo recubren parcialmente la superficie tanto de las partículas del excipiente como de las partículas gruesas del vehículo. Ello puede conseguirse en el caso de ciertos aditivos insolubles en agua tales como en particular estearato de magnesio y otros ésteres esteáricos, ácido esteárico, y otros ácidos grasos y ésteres por  
15 aprovechamiento de sus propiedades peculiares de formación de película como se consignan también en la Memoria Descriptiva Internacional WO 00/53157. El recubrimiento puede comprobarse por medio de un microscopio electrónico de barrido y el grado de recubrimiento puede evaluarse por métodos de análisis de imágenes.

Se ha encontrado que el tamaño de partícula del excipiente fisiológicamente aceptable, que es el componente principal de la mezcla (i) tiene particular importancia y que los mejores resultados en términos de eficiencia del aerosol se alcanzan cuando su tamaño de partícula es menor que 35 µm, preferiblemente menor que 30, más preferiblemente  
20 menor que 20, aún más preferiblemente menor que 15 µm.

En una realización más preferida, la formulación de la invención se encuentra en forma de 'pelets duros' y los mismos se obtienen sometiendo la mezcla a un proceso de esferonización.

Por el término 'pelets duros' se entienden unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está constituido por partículas gruesas. El término ha sido acuñado para distinguir la formulación de la invención de los pelets blandos de la técnica  
25 anterior que están constituidos exclusivamente por partículas microfinas (WO 95/24889, GB 15020247, WO 98/31353).

Por el término 'esferonización' se entiende el proceso de redondeo de las partículas que tiene lugar durante el tratamiento.

En una realización aún más preferida de la invención, las partículas gruesas del vehículo tienen un tamaño de partícula de al menos 175 µm y una superficie altamente fisurada. Un vehículo del tamaño de partícula arriba mencionado es  
30 particularmente ventajoso cuando las partículas finas del excipiente constituyen al menos 10% en peso de la formulación final. Se ha encontrado que, en tanto que las formulaciones que contienen vehículos convencionales y que tienen contenidos de partículas finas superiores a 5% tienden a exhibir propiedades de flujo deficientes, y por encima de 10% tienen propiedades de flujo muy deficientes, las formulaciones de acuerdo con dicha realización preferida de la invención tienen propiedades de flujo adecuadas incluso para contenidos de finos (es decir contenidos de partículas  
35 activas y de partículas finas del excipiente) de hasta 40% en peso.

La técnica anterior describe varios enfoques para mejorar las propiedades de fluidez y las eficiencias respiratorias de los ingredientes activos de baja concentración. WO 98/31351 reivindica una composición de polvo seco que comprende formoterol y una sustancia vehículo, los dos cuales se encuentran en forma finamente dividida en la que la formulación  
40 tiene una densidad aparente de vertido comprendida entre 0,28 y 0,38 g/ml. Dicha formulación se encuentra en forma de pelets blandos y no contiene aditivo alguno.

EP 441740 reivindica un proceso y un aparato para el mismo, para la aglomeración y dosificación de polvos no fluidos constituidos preferiblemente por fumarato de formoterol micronizado y partículas finas de lactosa (pelets blandos).

Adicionalmente, varios métodos de la técnica anterior estaban enfocados en general a la mejora de la fluidez de polvos para inhalación y/o reducir la adhesión entre las partículas de fármaco y las partículas del vehículo.

- 45 • GB 1.242.211, GB 1.381.872 y GB 1.571.629 describen polvos farmacéuticos para uso por inhalación en los cuales el fármaco micronizado (0,01-10 µm) está mezclado respectivamente con partículas de vehículo de tamaños 30 a 80 µm, 80 a 150 µm, y menores que 400 µm en donde al menos 50% en peso de las mismas es superior a 30 µm.
- 50 • WO 87/05213 describe un vehículo, que comprende un conglomerado de un vehículo sólido soluble en agua y un lubricante, preferiblemente 1% de estearato de magnesio, para mejora de las propiedades tecnológicas del polvo a fin de remediar los problemas de reproducibilidad encontrados después del uso repetido de un dispositivo inhalador de resistencia alta.
- 55 • WO 96/02231 reivindica una mezcla caracterizada porque el compuesto activo micronizado está mezclado con partículas rugosas de vehículo que tienen un tamaño de partícula de 400 µm a 1000 µm. De acuerdo con una realización preferida de la invención, los componentes se mezclan hasta que los cristales de vehículo están

recubiertos con las partículas finas (máximo durante 45 minutos). No se ofrece ejemplo alguno con aditivos adyuvantes y/o con ingrediente activo de baja concentración.

- EP 0663815 reivindica la adición de partículas más finas (< 10 µm) a partículas de vehículo más gruesas (> 20 µm) para controlar y optimizar la cantidad de fármaco suministrada durante la fase de aerosolización.
- 5 • WO 95/11666 describe un proceso para modificar las propiedades de superficie de las partículas de vehículo por eliminación de cualesquiera asperezas en la forma de pequeños granos sin cambio sustancial del tamaño de las partículas. Dicha manipulación preliminar del vehículo hace que las partículas de fármaco micronizadas se vean sometidas a fuerzas de adhesión interparticulares más débiles.
- 10 • En WO 96/23485, se mezclan partículas de vehículo con un material anti-adherente o anti-fricción constituido por uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos (preferiblemente leucina); fosfolípidos o agentes tensioactivos; seleccionándose preferiblemente la cantidad de aditivo y el proceso de mezcladura de tal manera que no se produzca un recubrimiento real. El inventor cree que la presencia de una cubierta discontinua en oposición a un "recubrimiento" es una característica importante y ventajosa. Las partículas de vehículo mezcladas con el aditivo se someten preferiblemente al proceso descrito en WO 95/11666.
- 15 • Kassern (tesis de la Universidad de Londres 1990) describió el uso de una cantidad relativamente alta de estearato de magnesio (1,5%) para aumentar la fracción 'respirable'. Sin embargo, la cantidad consignada es demasiado grande y reduce la estabilidad mecánica de la mixtura antes de su utilización.
- WO 00/28979, que se publicó después de la fecha inicial de prioridad de esta solicitud, describe el uso de pequeñas cantidades de estearato de magnesio para mejorar la estabilidad a la humedad de formulaciones de polvo seco para inhalación.
- 20 • WO 00/33789, publicado también después de la fecha inicial de prioridad de esta solicitud, describe un polvo de excipiente para fármacos inhalables que comprende una primera fracción gruesa, una segunda fracción fina, y un agente ternario que puede ser leucina.

25 En ninguno de los documentos mencionados anteriormente se describen las características de la formulación de la invención y ninguna de las doctrinas descritas en ellos contribuye a la solución del problema de acuerdo con la invención. Todos los intentos de obtención de formulaciones estables de polvo de ingredientes activos de baja concentración dotados de fluidez satisfactoria y fracción alta de partículas finas de acuerdo con algunas de las doctrinas de la técnica anterior, por ejemplo por preparación de mixtura ordenada, adición de una fracción de finos, incorporación simple de aditivos, eran de hecho insatisfactorios como se demuestra por los ejemplos consignados más adelante. En particular, en la técnica anterior ocurría a menudo que las soluciones propuestas para un problema técnico (a saber la mejora de la dispersión de las partículas de fármaco) eran perjudiciales para la solución de otro (a saber la mejora de la fluidez o la estabilidad mecánica) o viceversa. Por el contrario, la formulación de la invención exhibe propiedades reológicas y estabilidad física excelentes, y eficiencia satisfactoria en términos de fracción de partículas finas, preferiblemente mayor que 40%. La cohesividad entre los componentes asociados se ha ajustado de hecho de tal modo que proporciona una fuerza de adhesión suficiente para retener las partículas activas en la superficie de las partículas del vehículo durante la fabricación del polvo seco y en el dispositivo de suministro antes de su utilización, pero que permite la dispersión eficaz de las partículas activas en el tracto respiratorio incluso en presencia de una turbulencia deficiente como la creada por los dispositivos de resistencia alta.

40 Contrariamente a lo que se ha considerado en la técnica anterior (EP 441740), en la formulación de la invención la presencia de un aditivo no pone necesariamente en compromiso la integridad de los pelets antes de su uso.

De acuerdo con una segunda realización de la invención, se proporciona también un proceso para fabricar la formulación de la invención, de tal modo que las partículas del aditivo recubren parcialmente la superficie tanto de las partículas del excipiente como de las partículas gruesas del vehículo.

45 De acuerdo con una realización particular, se proporciona un proceso que incluye los pasos de: i) co-micronización de las partículas de excipiente y las partículas de aditivo a fin de reducir su tamaño de partícula por debajo de 35 µm, y hacer al mismo tiempo que las partículas de aditivo recubran parcialmente la superficie de las partículas del excipiente; ii) esferonización por mezcla de la mixtura resultante con las partículas gruesas del vehículo de tal modo que las partículas de la mixtura se adhieran a la superficie de las partículas gruesas del vehículo; iii) adición por mezcla de las partículas activas a las partículas esferonizadas.

50 Se ha encontrado de hecho ventajoso en algunos casos que las partículas se procesen durante al menos dos horas, para tener una fracción satisfactoria de partículas finas (fracción respirable) sin problema alguno de adherencia durante la preparación.

Contrariamente a la técnica anterior (WO 98/31351), el ingrediente activo puede incorporarse en la mixtura por simple mezcladura, evitando así posible cualquier fatiga mecánica que pueda perturbar la cristalinidad de sus partículas.

Ventajosamente, las partículas gruesas de vehículo y finas pueden estar constituidas por cualquier material inerte farmacológicamente aceptable o combinación de los mismos; vehículos preferidos son los constituidos por azúcares cristalinos, en particular lactosa; los más preferidos son los constituidos por  $\alpha$ -lactosa monohidratada. Ventajosamente, el diámetro de las partículas gruesas del vehículo es al menos 145  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 175  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 175 y 400  $\mu\text{m}$ , y aún más preferiblemente entre 210 y 355  $\mu\text{m}$ .

Pueden utilizarse varios métodos para determinar si las partículas del vehículo tienen una superficie fisurada, las cuales ofrecerán la capacidad de retener contenidos relativamente grandes de finos sin segregación sustancial:

#### 1. Determinación de la densidad con vibración.

La densidad con vibración de las partículas de vehículo fisuradas puede ser aproximadamente 6% o más, y preferiblemente 15% o más, menor que la densidad con vibración de las partículas de vehículo del mismo material y de características de partícula de una clase típica de partículas de vehículo que se han utilizado convencionalmente en la fabricación de polvos inhalables. En el caso de las partículas de vehículo fisuradas de azúcares cristalinos, por ejemplo lactosa, la densidad con vibración de las partículas fisuradas no es mayor que 0,75  $\text{g}/\text{cm}^3$ , y preferiblemente no mayor que 0,70  $\text{g}/\text{cm}^3$ . La densidad con vibración de los grados de lactosa utilizados convencionalmente en la fabricación de formulaciones comerciales de DPI es típicamente alrededor de 0,8  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Las densidades con vibración a que se hace referencia en esta memoria pueden medirse como sigue:

Se pesa una probeta graduada en una balanza de plato superior (2 sitios). Se introducen aproximadamente 50 g de polvo en la probeta graduada, y se anota el peso. La probeta graduada que contiene el polvo se conecta a un volúmetro de sacudidas (Jel Stampfvolumeter). El volúmetro de sacudidas se ajusta a 200 vibraciones. Durante cada vibración, la probeta graduada se eleva y se deja caer una distancia fijada. Después de las 200 vibraciones se mide el volumen del polvo. Se repite la vibración y se mide de nuevo el volumen. Se continúa la vibración hasta que el polvo ya no se sedimenta más. La densidad con vibración se calcula como el peso del polvo dividido por el volumen final después de la vibración. El procedimiento se realiza 3 veces (con polvo nuevo cada vez) para cada polvo medido, y la densidad media con vibración se calcula a partir de dichos tres valores del volumen final después de la vibración.

2. Porosimetría de Intrusión de Mercurio. La porosimetría de intrusión de mercurio evalúa la distribución de tamaños de poro y la naturaleza de la superficie y estructura de los poros de las partículas. Los datos de porosimetría se recogen convenientemente en un intervalo de presión de 3,2 kPa a 8,7 MPa, por ejemplo, utilizando un Porosímetro Autopore 9200 II (Micromeritics, Norcross, EE.UU.). Las muestras deben llevarse a una presión inferior a 5 Pa antes del análisis para eliminar el aire y el agua superficial unida débilmente. Una lactosa adecuada se caracteriza por una densidad aparente no mayor que 0,65  $\text{g}/\text{cm}^3$  y preferiblemente no mayor que 0,6  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Una lactosa adecuada se caracteriza también por un volumen de intrusión total, como se mide por porosimetría de intrusión de mercurio, de al menos 0,8  $\text{cm}^3\text{g}^{-1}$ , y preferiblemente al menos 0,9  $\text{cm}^3\text{g}^{-1}$ . (Se ha encontrado que la lactosa que tiene una densidad aparente de 0,6  $\text{g}/\text{cm}^3$  como se mide por porosimetría de intrusión de mercurio tiene una densidad con vibración de aproximadamente 0,7  $\text{g}/\text{cm}^3$ , en tanto que la discrepancia entre los dos métodos a densidades inferiores es menor.)

3. "Índice de Fisuras". El término "índice de fisuras" utilizado en esta memoria hace referencia a la ratio de un volumen de envoltura teórico de las partículas, como se calcula a partir de la envoltura de las partículas, al volumen real de las partículas, es decir, omitiendo las fisuras en el interior de la envoltura. Partículas adecuadas son aquéllas que tienen un índice de fisuras de al menos 1,25. El volumen de envoltura teórico puede determinarse ópticamente, por ejemplo, por examen de una pequeña muestra de las partículas utilizando un microscopio electrónico. El volumen de envoltura teórico de las partículas puede estimarse por el método siguiente. Una micrografía electrónica de la muestra puede dividirse en cierto número de rejillas cuadrículadas de poblaciones aproximadamente iguales, cada una de las cuales contiene una muestra representativa de las partículas. Puede examinarse luego la población de una o más rejillas y determinarse visualmente como sigue la envoltura que abarca cada una de las partículas. Se mide el diámetro de Feret para las partículas contenidas en una rejilla con relación a un eje determinado de la imagen. Típicamente se miden al menos 10 partículas en cuanto a su diámetro de Feret. El diámetro de Feret se define como la longitud de la proyección de una partícula a lo largo de una línea de referencia dada, como la distancia entre las tangentes extremas izquierda y derecha que son perpendiculares a la línea de referencia. Se obtiene un diámetro de Feret medio. Un volumen de envoltura medio teórico puede calcularse luego a partir de este diámetro medio para dar un valor representativo para todas las rejillas cuadrículadas y por consiguiente para la muestra total. La división de dicho valor por el número de partículas da el valor medio por partícula. El volumen real de las partículas puede calcularse luego como sigue. En primer lugar, se calcula la masa media de una partícula. Se toma una muestra de aproximadamente 50 mg y se registra su peso con precisión de 0,1 mg. A continuación, se determina por microscopía óptica el número preciso de partículas en dicha muestra. Puede determinarse entonces la masa media de una partícula. El procedimiento se repite luego 5 veces para obtener un valor medio de esta media. En segundo lugar, se pesa exactamente una masa fijada de partículas (típicamente 50 g), y se calcula el número de partículas en esta masa utilizando el valor másico medio anterior de una partícula. Finalmente, se sumerge la

muestra de partículas en un líquido en el cual son insolubles las partículas y, después de agitación para eliminar el aire atrapado, se mide la cantidad de líquido desplazada. A partir de ésta se puede calcular el volumen real medio de una partícula. El índice de fisuras es ventajosamente no inferior a 1,5, y, por ejemplo, es 2 o más.

5 4. "Coeficiente de Rugosidad". El coeficiente de rugosidad se utiliza para medir la ratio del perímetro de contorno de una partícula al perímetro de la 'cáscara convexa'. Esta medida ha sido utilizada para expresar la falta de lisura en el contorno de la partícula. La 'cáscara convexa' se define como un límite mínimo de envoltura adaptado a un contorno de partícula que no es cóncavo en ningún punto. (Véase "The Shape of Powder-Particle Outlines" A.E. Hawkins, Wiley.) El 'coeficiente de rugosidad' puede calcularse ópticamente como sigue. Debe identificarse una muestra de partículas a partir de una micrografía electrónica como se ha identificado arriba. Se mide para cada partícula el perímetro del contorno de la partícula y el perímetro asociado de la 'cáscara convexa' a fin de proporcionar el coeficiente de rugosidad. Esto debe repetirse para al menos 10 partículas a fin de obtener un valor medio. El coeficiente de rugosidad medio es al menos 1,25.

15 Las partículas de vehículo que tienen la capacidad arriba mencionada de retención de cantidades relativamente grandes de material fino sin segregación o con sólo una pequeña segregación cumplirán generalmente con la totalidad de los Métodos 1 a 4 anteriores, pero para evitación de dudas, cualesquiera partículas de vehículo que cumplan con al menos uno de los Métodos 1 a 4 se considera que son partículas fisuradas.

20 El material aditivo, que se encuentra preferiblemente en las superficies de las partículas del vehículo, favorece la liberación de las partículas activas de las partículas de vehículo cuando se acciona el dispositivo inhalador. Sin embargo, la formulación que contiene el material aditivo debería ser tal que las partículas activas no tiendan a desprenderse de las partículas de vehículo antes del accionamiento del dispositivo inhalador. El material aditivo, que como se apreciará es de un material diferente de partículas de vehículo, puede encontrarse en forma de partículas, estando fijadas las partículas de aditivo a las superficies de las partículas de vehículo.

25 En la Memoria Descriptiva Internacional WO 96/23485 se dan muchos ejemplos de materiales aditivos que son tales que las partículas activas no tienden a desprenderse de las partículas de vehículo antes del accionamiento del dispositivo inhalador, pero se desprenden durante el uso del dispositivo inhalador. La expresión "accionamiento del dispositivo inhalador" se refiere al proceso durante el cual una dosis del polvo se separa de su posición de reposo en el dispositivo inhalador, usualmente al ser inhalada por un paciente. Dicho paso tiene lugar después que el polvo se ha cargado en el dispositivo inhalador listo para ser utilizado.

30 Si se desea testar si las partículas activas de un polvo tienen tendencia o no a desprenderse de las partículas de vehículo antes del accionamiento del dispositivo inhalador, puede realizarse un test. Un test adecuado se describe en la Memoria Descriptiva Internacional WO 96/23485 (Ejemplos 12 y 13). Un polvo cuya homogeneidad post-vibración medida como coeficiente de variación porcentual, después de ser sometido al test descrito, es menor que aproximadamente 5%, puede considerarse como aceptable.

35 Se cree que el material aditivo es atraído por y se adhiere a los sitios de alta energía en las superficies de las partículas de vehículo. Por la introducción de las partículas activas, muchos de los sitios de alta energía están ahora ocupados, y las partículas activas ocupan por consiguiente los sitios de menor energía en las superficies de las partículas del vehículo. Esto da como resultado una liberación más fácil y más eficiente de las partículas activas en la corriente de aire creada por la inhalación, conduciendo con ello a una deposición incrementada de las partículas activas en los pulmones.

40 No obstante, como se ha indicado arriba, se ha encontrado que la adición de más de una pequeña cantidad de material aditivo puede ser desventajosa debido al efecto adverso sobre la aptitud para procesar la mezcla durante la fabricación comercial.

45 Es ventajoso también que una proporción lo más pequeña posible de material aditivo alcance los pulmones en la inhalación del polvo. Aunque el material aditivo será muy ventajosamente uno cuya inhalación en los pulmones es segura, se prefiere sin embargo que sólo una proporción muy pequeña, o ninguna, de material aditivo llegue al pulmón, en particular a la parte inferior del pulmón. Las consideraciones que se aplican cuando se selecciona el material aditivo y otras características del polvo son por tanto diferentes de las consideraciones cuando se añade un tercer componente al vehículo y al material activo por ciertas otras razones, por ejemplo a fin de mejorar la absorción del material activo en el pulmón, en cuyo caso sería por supuesto ventajoso que llegase al pulmón una proporción lo mayor posible del material aditivo contenido en el polvo.

50 La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo. En general, la cantidad de aditivo no será mayor que 50% en peso, basada en el peso total de las formulaciones. Sin embargo, se cree que para la mayoría de los aditivos la cantidad de material aditivo no debería ser mayor que 10%, más ventajosamente no mayor que 5%, preferiblemente no mayor que 4% y para la mayoría de los materiales no será mayor que 2% o incluso no mayor que 1% en peso, o no mayor que 0,25% en peso basada en el peso total de la formulación.

55 En general, la cantidad de material aditivo es al menos 0,01% en peso basada en el peso total de la formulación. Ventajosamente, el material aditivo es un material anti-adherente y tenderá a disminuir la cohesión entre los materiales anti-adherentes y las partículas del vehículo. Con objeto de determinar si un material dado es un material anti-

adherente, puede utilizarse el test descrito en la Memoria Descriptiva Internacional WO 97/03649 (páginas 6 y 7) utilizando un aparato "Aeroflow", siendo materiales anti-adherentes aquellos materiales aditivos que dan como resultado una disminución del tiempo medio entre las descargas de polvo, en comparación con el polvo en ausencia del material aditivo.

- 5 Ventajosamente, el material aditivo es un agente anti-fricción (deslizante) y proporcionará un flujo mejor de polvo en el inhalador de polvo seco, lo cual conducirá a una mejor reproducibilidad de la dosis del dispositivo inhalador.

Donde se hace referencia a un material anti-adherente, o a un material anti-fricción, debe entenderse que la referencia incluye también aquellos materiales que tenderán a reducir la cohesión entre las partículas activas y las partículas del vehículo, o que tenderán a mejorar el flujo de polvo en el inhalador, aun cuando usualmente puede no hacerse referencia a ellos como material antiadherente o agente antifricción. Por ejemplo, la leucina es un material anti-adherente como se define en esta memoria y se considera generalmente como un material anti-adherente, pero la lecitina es también un material anti-adherente como se define en esta memoria, aun cuando generalmente no se considera como anti-adherente, dado que tenderá a reducir la cohesión entre las partículas activas y las partículas del vehículo. Ventajosamente, el material aditivo está constituido por un material fisiológicamente aceptable. Como ya se ha indicado, es preferible que solamente pequeñas cantidades de material aditivo lleguen a la parte inferior del pulmón, y es también muy preferible que el material aditivo sea un material que puede ser inhalado en condiciones de seguridad en la parte inferior del pulmón, donde el mismo puede ser absorbido en el torrente sanguíneo. Ello es especialmente importante en los casos en que el material aditivo se encuentra en forma de partículas.

El material aditivo puede incluir una combinación de uno o más materiales.

- 20 Se apreciará que la composición química del material aditivo es de particular importancia.

Adicionalmente, se tendrá en cuenta que los materiales aditivos que son sustancias animales o vegetales existentes naturalmente ofrecerán ciertas ventajas.

Ventajosamente, el material aditivo incluye uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos, así como péptidos y polipéptidos que tienen un peso molecular comprendido entre 0,25 y 100 Kda, y derivados de los mismos. Los aminoácidos, péptidos o polipéptidos y sus derivados son a la vez fisiológicamente aceptables y proporcionan una liberación aceptable de las partículas activas al ser inhalados.

Es particularmente ventajoso que el material aditivo comprenda un aminoácido. Se ha encontrado que los aminoácidos, cuando están presentes en cantidades bajas en un polvo como material aditivo, proporcionan una fracción respirable alta de los materiales activos con poca segregación del polvo y, además, con una proporción muy pequeña del aminoácido transportada a la parte inferior del pulmón. Con respecto a la leucina, un aminoácido preferido, se ha encontrado que, por ejemplo, para una dosis media de polvo sólo aproximadamente 10 µg de leucina alcanzarían la parte inferior del pulmón. El material aditivo puede contener uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. Preferiblemente, las partículas de aditivo están constituidas sustancialmente por leucina, ventajosamente L-leucina. Como se ha indicado arriba, se ha encontrado que la leucina proporciona una liberación particularmente eficiente de las partículas activas al ser inhalada. Si bien en los ejemplos descritos más adelante se utiliza la forma L de un aminoácido, pueden utilizarse también las formas D y DL.

Los materiales aditivos que comprenden una o más sustancias solubles en agua ofrecen ciertas ventajas. Esto favorece la absorción de la sustancia en el cuerpo si el aditivo alcanza la parte inferior del pulmón. El material aditivo puede incluir iones dipolares, que pueden estar constituidos por iones híbridos.

Alternativamente, el material aditivo puede comprender partículas de un fosfolípido o un derivado del mismo. Se ha encontrado que la lecitina es un material satisfactorio para el material aditivo.

El material aditivo puede incluir o estar constituido por uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en estado sólido, que pueden ser solubles en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido tales como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos. Ejemplos específicos de dichos materiales son: estearato de magnesio; estearil-fumarato de sodio; estearil-lactilato de sodio; fosfatidilcolinas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de agentes tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; formulaciones liposómicas; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, lauril-sulfato de sodio, lauril-sulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcares en general.

Otros posibles materiales aditivos incluyen talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón.

La expresión "material aditivo", como se utiliza en esta memoria, no incluye azúcares cristalinos. Si bien pueden estar presentes pequeñas partículas de uno o más azúcares cristalinos, y de hecho se prefiere que estén presentes, como se describe más adelante, las formulaciones que contienen partículas pequeñas de azúcares cristalinos contendrán



también una sustancia adicional que es un material aditivo en el sentido en el que se utiliza dicha expresión en esta memoria.

5 En el caso de ciertos materiales aditivos, es importante que el material aditivo se añada en pequeña cantidad. Por ejemplo, el estearato de magnesio es altamente tensioactivo y debería añadirse por tanto en pequeñas cantidades, por ejemplo, 2% en peso basado en el peso de la formulación; las fosfatidilcolinas y los fosfatidilgliceroles, por el contrario, son menos activos y pueden añadirse útilmente en mayores cantidades; con respecto a la leucina, que es todavía menos activa, una adición de 2% en peso de leucina basada en el peso del polvo da resultados satisfactorios en lo que respecta a la fracción respirable de las partículas activas, con segregación baja y alcanzando la parte inferior del pulmón una baja cantidad de leucina; en WO 96/23485 se explica que una adición de una mayor cantidad no mejora los resultados y en particular no mejora significativamente la fracción respirable, por lo que, si bien incluso con 6% de leucina se obtiene un resultado razonable, no se prefiere hacerlo así, dado que ello da como resultado que penetre en el cuerpo una cantidad incrementada de material aditivo, afectando así desfavorablemente a las propiedades de procesamiento de la mezcla. Sin embargo, en las formulaciones preferidas de la presente invención que utilizan partículas de vehículo fisuradas, se ha encontrado que pueden utilizarse cantidades incrementadas de material aditivo, obteniéndose fracciones respirables mejoradas.

10 El material aditivo se añadirá a menudo en forma particulada, pero puede añadirse en forma líquida o sólida y para algunos materiales, especialmente en los casos en que puede no ser fácil formar partículas del material y/o donde dichas partículas deberían ser especialmente pequeñas, puede preferirse añadir el material en un líquido, por ejemplo como una suspensión o una solución. Sin embargo, incluso entonces el material aditivo del polvo acabado puede encontrarse en forma particulada. No obstante, una posibilidad alternativa que está dentro del alcance de la invención consiste en utilizar un material aditivo que se mantiene líquido incluso en el material final esencialmente particulado que puede describirse todavía como un "polvo seco".

20 En algunos casos, se obtendrán mayores beneficios clínicos cuando el material aditivo no se encuentra en la forma de partículas de material. En particular, es menos probable que el material aditivo abandone la superficie de la partícula de vehículo y sea transportado a la parte inferior del pulmón.

25 Donde el material aditivo del polvo acabado está particulado, la naturaleza de las partículas puede ser importante. Las partículas de aditivo pueden tener forma distinta de la esférica. Ventajosamente, las partículas de aditivo son partículas laminares. Alternativamente, las partículas de aditivo pueden ser angulares, por ejemplo prismas, o de forma dendrítica. Las partículas de aditivo que no son esféricas pueden ser más fáciles de separar de las superficies las partículas del vehículo que las partículas esféricas no angulares, y las partículas laminares pueden proporcionar interacción superficial y acción deslizante mejorada entre las partículas del vehículo.

30 Se considera también importante la superficie específica de las partículas de aditivo. La superficie específica de las partículas de aditivo, tal como se mide utilizando técnicas de absorción de gas, es preferiblemente al menos  $5 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ . En muchos casos, se ha encontrado que es preferible un material aditivo que comprenda partículas laminares pequeñas.

35 El aditivo puede ser ventajosamente estearato de magnesio. Ventajosamente, la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está comprendida entre al menos 0,02 y no más que 2,5% en peso (lo que equivale a 2,5 g por 100 g de formulación final). La cantidad de estearato de magnesio puede estar comprendida entre al menos 0,05 y no más de 1,0% en peso, por ejemplo entre 0,1 y no más de 0,6% en peso, o entre 0,2 y 0,4% en peso. En algunas circunstancias, en particular donde se utilizan las partículas de vehículo fisuradas preferidas, la cantidad de estearato de magnesio puede estar comprendida preferiblemente entre 0,1 y 2% en peso, por ejemplo 0,5 a 1,7% en peso, especialmente 0,75 a 1,5% en peso. Ventajosamente, la fracción con tamaño de partícula fino está compuesta por 90 a 99% en peso del excipiente fisiológicamente aceptable y 1 a 10% en peso del aditivo, y la ratio entre la fracción de tamaño de partícula fino y la fracción de partículas gruesas de vehículo está comprendida entre 1:99 y 40:60% en peso, preferiblemente entre 5:95 y 30:70% en peso, y aún más preferiblemente entre 10:90 y 20:80% en peso.

40 Las partículas finas de excipiente de la mixtura (i) constituyen en general menos de 40% en peso de la formulación total, y ventajosamente constituyen no más de 20%, por ejemplo no más de 10%, del peso total de la formulación. Preferiblemente, las partículas finas de excipiente constituyen al menos 4%, más preferiblemente al menos 5% del peso total de la formulación.

45 En una realización preferida de la invención, la fracción con tamaño de partícula fino está compuesta en un 98% en peso por  $\alpha$ -lactosa monohidratada y 2% en peso de estearato de magnesio, y la ratio entre la fracción con tamaño de partícula fino y la fracción gruesa constituida por partículas de  $\alpha$ -lactosa monohidratada es 10:90% en peso, respectivamente.

Ventajosamente, la formulación de la invención tiene una densidad aparente antes de sedimentación de al menos 0,5 g/ml, preferiblemente de 0,6 a 0,7 g/ml y un índice Carr menor que 25, preferiblemente menor que 15.

55 En una de las realizaciones de la invención, las partículas de excipiente y las partículas de aditivo se co-micronizan por molienda, ventajosamente en un molino de bolas, hasta que el tamaño final de partícula de la mixtura es menor que 35  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 30  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor que 15  $\mu\text{m}$ . En algunos casos, puede encontrarse

ventajosa la co-micronización durante al menos dos horas, aunque se apreciará que el tiempo de tratamiento será por regla general tal que se obtenga una reducción de tamaño deseada. En una realización más preferida de la invención, las partículas se co-micronizan utilizando un molino de chorro.

5 En general, la persona experta en la técnica seleccionará el tamaño más apropiado de las partículas finas del excipiente, sea por tamizado, utilizando un clasificador, o ajustando convenientemente el tiempo de molienda conjunta.

10 El paso de esferonización se realizará mezclando las partículas gruesas de vehículo y la fracción de partículas finas en un mezclador adecuado, v.g. mezcladores de tambor tales como Turbula, mezcladores rotativos o mezcladores instantáneos tales como Diosna durante al menos 5 minutos, preferiblemente durante al menos 30 minutos, más preferiblemente durante al menos 2 horas, aún más preferiblemente durante 4 horas. De manera general, la persona experta en la técnica ajustará el tiempo de mezclado y la velocidad de rotación del mezclador para obtener una mixtura homogénea.

La ratio entre el vehículo esferonizado y el fármaco (el ingrediente activo) dependerá del tipo de dispositivo inhalador utilizado y la dosis requerida.

15 La mixtura del vehículo esferonizado con las partículas activas se preparará por mezcla de los componentes en mezcladores adecuados como los arriba consignados.

Ventajosamente, al menos 90% de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 6  $\mu\text{m}$ .

20 El al menos un ingrediente activo se encuentra preferiblemente en la forma de partículas activas. Las partículas activas a que se hace referencia a lo largo de la memoria descriptiva comprenderán una cantidad eficaz de al menos un agente activo que tiene actividad terapéutica cuando se suministra al pulmón. Las partículas activas están constituidas de modo esencialmente ventajoso por uno o más agentes terapéuticamente activos. Los agentes terapéuticamente activos adecuados pueden ser fármacos para uso terapéutico y/o profiláctico. Agentes activos que pueden incluirse en la formulación incluyen aquellos productos que se administran usualmente por vía oral mediante inhalación para el tratamiento de enfermedades tales como una enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas  $\beta$ .

25 Las partículas activas pueden comprender al menos un agonista  $\beta$ , por ejemplo uno o más compuestos seleccionados de terbutalina, salbutamol, salmeterol y formoterol. Si se desea, las partículas activas pueden comprender más de uno de dichos agentes activos, con tal que los mismos sean compatibles entre sí en las condiciones de almacenamiento y uso. Preferiblemente, las partículas activas son partículas de sulfato de salbutamol. Las referencias en esta memoria a cualquier agente activo debe entenderse que incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los agonistas  $\beta$  arriba mencionados, derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, con inclusión de sulfatos.

30

Las partículas activas pueden ser partículas de bromuro de ipratropio.

35 Las partículas activas pueden incluir un esteroide, que puede ser, por ejemplo fluticasona. El principio activo puede incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil. El principio activo puede incluir un antagonista de los receptores de leucotrienos.

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

40 Las partículas activas pueden comprender ventajosamente un agente terapéuticamente activo para uso sistémico con tal que dicho agente sea susceptible de ser absorbido en el sistema circulatorio por vía pulmonar. Por ejemplo, las partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como DNasa, leucotrienos o insulina (con inclusión de insulinas sustituidas y pro-insulinas), ciclosporina, interleuquinas, citoquinas, anti-citoquinas y receptores de citoquinas, vacunas (con inclusión de vacunas contra la gripe, el sarampión, anticuerpos 'anti-narcóticos', meningitis), hormona del crecimiento, leuprolida y análogos afines, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina, calcitonina y hormona paratiroidea. La formulación de la invención puede tener aplicación en particular en la administración de insulina a pacientes diabéticos, evitando así las técnicas de administración normalmente invasivas utilizadas para dicho agente.

45

50 Los polvos de la invención pueden estar destinados ventajosamente para uso en el alivio del dolor. Agentes analgésicos no opioides que pueden incluirse como agentes de alivio del dolor son, por ejemplo, alprazolam, amitriptilina, aspirina, baclofeno, benzodiazepinas, bisfosfonatos, cafeína, calcitonina, agentes de regulación del calcio, carbamazepina, clonidina, corticosteroides, dantroleno, dexametasona, pamidronato disódico, ergotamina, flecainida, hidroxizina, hioscina, ibuprofeno, quetamina, lignocaína, lorazepam, metotrimetoprima, metilprednisolona, mexiletina, mianserina, midazolam, NSAIDs, nimodipina, octreotida, paracetamol, fenotiazinas, prednisolona y somatostatina. Agentes analgésicos opioides adecuados son: hidrocloreto de alfentanil, hidrocloreto de alfaprodina, anileridina, bezitramida, hidrocloreto de buprenorfina, tartrato de butorfanol, citrato de carfentanil, ciramadol, codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, hidrocloreto de diamorfina, dihidrocodeína, hidrocloreto de dipipanona, enadolina, hidrobromuro de eptazocina, citrato de etoheptazina, hidrocloreto de etilmorfina, hidrocloreto de etorfina, citrato de

55

5 fentanil, hidrocodona, hidrocloreto de hidromorfona, quetobemidona, hidrocloreto de levometadona, acetato de levometadil, tartrato de levorfanol, hidrocloreto de meptazinol, hidrocloreto de metadona, morfina, hidrocloreto de nalbufina, hidrocloreto de nicomorfina, opio, hidrocloretos de alcaloides mixtos de opio, papaveretum, oxicodona, hidrocloreto de nicomorfina, pentamorfona, pentazocina, hidrocloreto de petidina, hidrobromuro de fenazocina, hidrocloreto de fenoperidina, hidrocloreto de picenadol, piritramida, fumarato de propiram, hidrocloreto de remifentanil, mesilato de espiradolina, citrato de sufentanil, hidrocloreto de tilidato, mesilato de tonazocina, hidrocloreto de tramadol, y trefentanil

10 La técnica podría utilizarse también para la administración local de otros agentes, por ejemplo para actividad anti-cáncer, anti-virales, antibióticos, relajantes musculares, antidepresivos, antiepilépticos, o para el suministro local de vacunas al tracto respiratorio.

En una forma de la invención, el ingrediente activo no es un ingrediente activo seleccionado del grupo constituido por budesonida y sus epímeros, formoterol, TA2005 y sus estereoisómeros, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

15 Las partículas activas tienen ventajosamente un diámetro aerodinámico mediano másico comprendido en el intervalo de hasta 15  $\mu\text{m}$ , por ejemplo desde 0,01 a 15  $\mu\text{m}$ , preferiblemente desde 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ , por ejemplo desde 1 a 8  $\mu\text{m}$ . Muy preferiblemente, el diámetro aerodinámico mediano másico de las partículas activas no excede de 5  $\mu\text{m}$ . Las partículas activas están presentes en una cantidad eficaz, por ejemplo, al menos 0,01% en peso, y pueden estar presentes en una cantidad de hasta 90% en peso basada en el peso total de las partículas de vehículo, materiales aditivos y partículas activas. Ventajosamente, las partículas activas están presentes en una cantidad que no excede del 60% en peso  
20 basada en el peso total de las partículas de vehículo, partículas de aditivo y partículas activas.

Se apreciará que la proporción de agente activo presente se seleccionará de acuerdo con la naturaleza del agente activo. En muchos casos, se preferirá que el agente activo constituya no más de 10%, más preferiblemente no más de 5%, y especialmente no más de 2% en peso basado en el peso total de las partículas de vehículo, partículas de aditivo y partículas activas.

25 El proceso de la invención se ilustra por los ejemplos siguientes.

**Ejemplo 1 – Formulación de pelets duros que contienen lactosa de grano grueso (CapsuLac 212-355  $\mu\text{m}$ ), una mixtura micronizada de mezcla previa lactosa/estearato de magnesio obtenida por molienda en chorro y fumarato de formoterol como ingrediente activo**

a) Preparación de la formulación

30 Se molieron juntos en un molino de chorro  $\alpha$ -lactosa monohidratada SpheroLac 100 (Meggler EP D30) con tamaño inicial de partícula de 50 a 400  $\mu\text{m}$  ( $d(v, 0,5)$  de aproximadamente 170  $\mu\text{m}$ ) y estearato de magnesio con tamaño inicial de partícula de 3 a 35  $\mu\text{m}$  ( $d(v, 0,5)$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ) en la ratio 98:2% en peso. Al final del tratamiento, se observó una reducción importante del tamaño de partícula (mezcla A).

35 Se echó 85% en peso de  $\alpha$ -lactosa monohidratada CapsuLac (212-355  $\mu\text{m}$ ) en un vaso de acero inoxidable de 240 ml, y se añadió a continuación 15% en peso de mezcla A. La mezcla se sometió a mezcladura en un mezclador Turbula durante 2 horas a 42 rpm (mezcla B).

40 Se añadió fumarato de formoterol micronizado a la mezcla B y se sometió a mezcladura en un mezclador Turbula durante 10 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12  $\mu\text{g}$  de ingrediente activo para 20 mg de vehículo; la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. La formulación final (formulación de pelets duros) se dejó en reposo durante 10 min y se transfirió luego a un frasco de vidrio de color ámbar.

b) Caracterización de la mixtura micronizada (mezcla A)

La mixtura micronizada (mezcla A) se caracterizó por análisis del tamaño de partícula (análisis Malvern), ángulo de contacto con el agua y grado de recubrimiento de la superficie molecular calculado de acuerdo con Cassie et al. en Transaction of the Faraday Society 40; 546, 1944).

45 Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla 1.

Tabla 1 - Mixtura micronizada (mezcla A)

Distribución de tamaños de partícula (pm)	Malvern
d (v, 0,1)	1,58
d (v, 0,5)	4,19
d (v, 0,9)	9,64
Ángulo de contacto con el agua	40°
Grado de recubrimiento	15% *

\* Ángulo de contacto con el agua de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada 12°; ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio 118°.

c) Caracterización química y tecnológica de la formulación de pelets duros.

La mixtura de formulación se caracterizó por sus parámetros de densidad/fluidez y uniformidad de distribución del ingrediente activo.

El volumen aparente y la densidad aparente se testaron de acuerdo con el método descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.).

Las mezclas de polvo (100 g) se vertieron en una probeta graduada de vidrio y se leyó el volumen aparente no sedimentado  $V_0$ ; la densidad aparente antes de la sedimentación ( $d_v$ ) se calculó dividiendo el peso de la muestra por el volumen  $V_0$ . Después de 1250 vibraciones con el aparato descrito, se leyó el volumen aparente después de la sedimentación ( $V_{1250}$ ) y se calculó la densidad aparente después de sedimentación ( $d_s$ ).

Las propiedades de fluidez se testaron de acuerdo con el método descrito en la Eur. Ph.

Las mezclas de polvo (aproximadamente 110 g) se vertieron en un embudo seco equipado con un orificio de diámetro adecuado que está cerrado por un medio adecuado. Se desbloquea la abertura de fondo del embudo y se registra el tiempo necesario para que la muestra total fluya fuera del embudo. La fluidez se expresa en segundos y décimas de segundos referida a 100 g de muestra.

La fluidez se evaluó también a partir del índice de Carr calculado de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\text{Índice de Carr (\%)} \quad \text{Iex (\%)} = \frac{d_s - d_v}{d_s} \times 100$$

Un índice de Carr menor que 25 se considera usualmente indicativo de buenas características de fluidez.

La uniformidad de distribución del ingrediente activo se evaluó tomando 10 muestras, equivalente cada una a aproximadamente una sola dosis, de diferentes partes de la mezcla. La cantidad de ingrediente activo de cada muestra se determinó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

Los resultados se consignan en la Tabla 2.

Tabla 2 - Parámetros Químicos y Tecnológicos de la Formulación de Pelets Duros

Volumen/densidad aparentes	
Volumen apar. ( $V_0$ ) antes de sedimentación	156 ml
Densidad apar. ( $d_v$ ) antes de sedimentación	0,64 g/ml
Volumen apar. ( $V_{1250}$ ) después de sedimentación	138 ml
Densidad apar. ( $d_s$ ) después de sedimentación	0,73 g/ml
Fluidez	
Régimen de flujo a través de 4 mm $\emptyset$	152 s/100g
Índice de Carr	12
Uniformidad de distribución del ingrediente activo	
Valor medio	12,1 $\mu$ g
RSD	2,2%

## d) Determinación de las eficiencias de aerosol.

Se cargó una cantidad de polvo para inhalación en un inhalador de polvo seco multidosis (Pulvinal® - Chiesi Pharmaceutical SpA, Italia).

5 La evaluación de las eficiencias de aerosol se realizó utilizando un aparato Colisionador de Dos Etapas, TSI (Aparato de Tipo A para la evaluación aerodinámica de partículas finas descrito en FU IX, 4º suplemento, 1996). El equipo consiste en dos elementos de vidrio diferentes, conectados mutuamente para formar dos cámaras capaces de separar el polvo para inhalación dependiendo de su tamaño aerodinámico; se hace referencia a las cámaras como cámara de separación superior (etapa 1) y cámara de separación inferior (etapa 2), respectivamente. Un adaptador de caucho asegura la conexión con el inhalador que contiene el polvo. El aparato está conectado a una bomba de vacío que produce un flujo de aire a lo largo de las cámaras de separación y el inhalador conectado. Al accionar la bomba, el flujo de aire transporta las partículas de la mezcla de polvo, haciendo que las mismas se depositen en las dos cámaras dependiendo de su diámetro aerodinámico. El aparato utilizado se modificó en el Chorro de la Etapa 1 a fin de obtener un valor límite del diámetro aerodinámico, *dae*, de 5 µm para un flujo de aire de 30 l/min, que está considerada como el régimen de flujo relevante para el dispositivo Pulvinal®. Las partículas con mayor *dae* se depositan en la etapa 1, y las partículas con menor *dae* en la etapa 2. En ambas etapas, se utiliza un volumen mínimo de disolvente (30 ml en la etapa 2 y 7 ml en la etapa 1) para impedir que las partículas se adhieran a las paredes del aparato y promover la recuperación de las mismas.

La determinación de las eficiencias de aerosol de la mezcla obtenida de acuerdo con el proceso de preparación a) se realizó con el TSI aplicando un régimen de flujo de 30 l/min durante 8 segundos.

20 Después de nebulización de 10 dosis, se desmontó el Colisionador de Dos Etapas y las cantidades de fármaco depositadas en las dos cámaras de separación se recuperaron por lavado con una mezcla de disolventes, y se diluyeron luego a un volumen de 100 y 50 ml en dos matraces aforados, uno para la etapa 1 y uno para la etapa 2, respectivamente. Las cantidades de ingrediente activo recogidas en los dos matraces aforados se determinaron luego por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Se calcularon los parámetros siguientes: *i*) el peso de descarga como media, expresado como valor medio y desviación estándar relativa (RSD); *ii*) la dosis de partículas finas (FPD), que es la cantidad de fármaco encontrada en la etapa 2 del TSI; *iii*) la dosis emitida, que es la cantidad de fármaco suministrada por el dispositivo recuperada en etapa 1 + etapa 2; *iv*) la fracción de partículas finas (FPF) que es el porcentaje de la dosis emitida que alcanza la etapa 2 del TSI.

Los resultados, en términos de eficiencias de aerosol, se consignan en la Tabla 3.

30 Tabla 3 - Eficiencias de aerosol

Peso de descarga mg (%)	Dosis emitida µg	FPD µg	FPF %
20,0 (7,8)	9,40	4,44	47,2

35 La formulación de la invención exhibe propiedades de flujo muy satisfactorias como se muestra por el índice de Carr; este parámetro es muy importante para obtener la consistencia de la dosis suministrada cuando se utiliza un inhalador de polvo seco multi-dosis con depósito de polvo. La eficiencia de aerosol de la formulación es también muy buena, alcanzando también aproximadamente 50% del fármaco la etapa 2 del TSI.

40 Ejemplo 2 - Formulación de pelets duros que contiene lactosa de grano grueso (CapsuLac 212-355 µm), una mezcla micronizada de mezcla previa lactosa/estearato de magnesio obtenida por molienda con bolas y fumarato de formoterol como ingrediente activo

Se preparó una mezcla A como se describe en el Ejemplo 1 pero utilizando α-lactosa monohidratada SorboLac 400 con tamaño inicial de partícula inferior a 30 µm (*d* (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) y realizando la co-micronización en un molino de bolas durante 2 horas.

45 Se preparó una mezcla B de acuerdo con el Ejemplo 1 pero después de mezclar durante 6 min y tamizar luego a través de un tamiz de 355 µm.

La formulación final de pelets duros se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1.

La distribución de tamaños de partícula, el ángulo de contacto con el agua y el grado de recubrimiento para la mezcla micronizada (mezcla A), y la uniformidad de distribución del ingrediente activo para la formulación final (mezcla B), determinados como se ha descrito anteriormente, se consignan en la Tabla 4.

50 Se obtuvieron los resultados análogos después de preparar la mezcla B por mezclado durante 4 horas sin clasificación a través de un tamiz.

Tabla 4 - Caracterización de las mezclas A y B

Mixtura micronizada (mezcla A)	
Distribución de tamaños de partícula ( $\mu\text{m}$ ) Malvern	
d (v, 0,1)	0,72 $\mu\text{m}$
d (v, 0,5)	2,69 $\mu\text{m}$
d (v, 0,9)	21,98 $\mu\text{m}$
Ángulo de contacto con el agua	52°
Grado de recubrimiento	25%
Formulación final (mezcla B)	
Uniformidad de distribución del ingrediente activo	ean = 11,84 $\mu\text{g}$ SD= 1,83 %

5

Las eficiencias *in vitro*, determinadas como se ha descrito anteriormente, se consignan en la Tabla 5.

10

Tabla 5 - Eficiencias de aerosol

Peso de descarga mg (%)	Dosis emitida $\mu\text{g}$	FPD $\mu\text{g}$	FPF %
20,8 (6,9)	8,57	4,28	49,9

15

Como puede apreciarse por los resultados, dicha formulación exhibe también características excelentes, tanto en términos de propiedades de fluidez como en términos de eficiencia de aerosol.

### Ejemplo 3 - Determinación de la cantidad adecuada de estearato de magnesio a añadir en la formulación

20

Se prepararon muestras de la mezcla previas como se describe en el Ejemplo 2 en un molino de bolas durante 2 horas utilizando  $\alpha$ -lactosa monohidratada SorboLac 400 (microtosa Meggle) con tamaño inicial de partícula inferior a 30  $\mu\text{m}$  (d (v, 0,5) de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ) y estearato de magnesio con tamaño inicial de partícula de 3 a 35  $\mu\text{m}$  (d (v, 0,5) de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ) en la ratio 98:2, 95:5 y 90:10% en peso (mezclas A). Se prepararon las mezclas B y la formulación final de pelets duros como se ha descrito anteriormente; la cantidad de estearato de magnesio en las formulaciones finales resulta ser 0,3, 0,75 y 1,5% en peso, respectivamente. La uniformidad de distribución del ingrediente activo y la eficiencia de aerosol *in vitro* se determinaron como se ha descrito anteriormente.

Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla 6.

25

Tabla 6 - Uniformidad de distribución y eficiencias de aerosol *in vitro*

Uniformidad de contenido	Estearato de Mg 0,3%	Estearato de Mg 0,75%	Estearato de Mg 1,5%
- Valor medio ( $\mu\text{g}$ )	11,84	-	-
- RSD (%)	1,83	-	-
Peso de descarga			
- Valor medio (mg)	20,8	24,7	23,0
	4,28		
	49,9		
- RSD (%)	6,9	6,5	2,4
Dosis emitida ( $\mu\text{g}$ )	8,57	10,1	11,1
FPD ( $\mu\text{g}$ )	4,28	3,5	3,6
FPF (%)	49,9	35	32

En todos los casos, se obtienen eficiencias satisfactorias en términos de dosis de partículas finas, en particular con 0,3% en peso de estearato de magnesio en la formulación final.

### Ejemplo 4 - Formulaciones de mezclas ordenadas de polvo (no conforme a la invención)

30

Se prepararon mezclas de polvo por mezcla de  $\alpha$ -lactosa monohidratada disponible comercialmente con diferente tamaño de partícula y fumarato de formoterol para obtener una ratio de 12  $\mu\text{g}$  de ingrediente activo para 20 mg de vehículo. La mezclado se realizó en un mortero de vidrio durante 30 min. La uniformidad de distribución del

ingrediente activo y las eficiencias de aerosol in vitro se determinaron como se ha descrito previamente. Los resultados se consignan en la Tabla 7.

Tabla 7 - Uniformidad de distribución y eficiencias de aerosol *in vitro*

	Spherolac 100 (63-90µm)	Spherolac 100 (90-150µm)	Spherolac 100 (150-250 µm)	Pharmatose 325M (30 -100 µm)
Uniformidad de contenido				
- Valor medio (µg)	11,89	11,81	12,98	11,90
- RSD (%)	3,88	2,17	9,03	10,10
Peso de descarga				
- Valor medio (mg)	25,28	25,23	22,02	22,40
- RSD (%)	7,73	3,39	6,93	22,00
Dosis emitida (µg)	11,10	10,30	8,50	7,80
FPD (µg)	1,40	0,70	0,60	1,20
FPF (%)	12,6	6,8	7,1	15,4

- 5 Los resultados indican que, después de la preparación de mezclas ordenadas que contienen fumarato de formoterol como ingrediente activo de acuerdo con la doctrina de la técnica anterior, la eficiencia de las formulaciones es muy pobre.

**Ejemplo 5 - Formulaciones de polvo que contienen cantidades diferentes de partículas finas de lactosa. (no conforme a la invención)**

- 10 Vehículo A - Se mezclaron α-lactosa monohidratada Spherolac 100 (90-150 µm) y SorboLac 400 con tamaño de partícula inferior a 30 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la ratio 95:5% en peso en un mortero durante 15 min.

Vehículo B - Se mezclaron α-lactosa monohidratada Spherolac 100 (90-150 µm) y lactosa micronizada (tamaño de partícula inferior a 5 µm) en la ratio 95:5 p/p en un mortero durante 15 min.

- 15 Vehículo C - Se mezclaron α-lactosa monohidratada Spherolac 100 (150-250 µm) y SorboLac 400 con tamaño de partícula inferior a 30 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la ratio 95:5% en peso en un mortero durante 30 min.

Vehículo D - Se mezclaron α-lactosa monohidratada Spherolac 100 (150-250 µm) y SorboLac 400 de tamaño de partícula inferior a 30 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la ratio 90:10% en peso en un mortero durante 30 min.

En el caso de todas las formulaciones testadas, los vehículos se mezclaron con fumarato de formoterol en un mortero durante 15 min para obtener una ratio de 12 µm de ingrediente activo para 25 mg de vehículo.

Los resultados, en términos de uniformidad de contenido y eficiencias de aerosol in vitro se consignan en la Tabla 8.

Tabla 8 - Uniformidad de contenido y eficiencias de aerosol *in vitro*

	Vehículo A	Vehículo B	Vehículo C	Vehículo D
Uniformidad de contenido				
- Valor medio (µg)	10,96	10,50	11,86	-
- RSD (%)	1,80	15,01	7,10	-
Peso de descarga				
- Valor medio (mg)	23,46	25,29	25,7	19,53
- RSD (%)	51,43	4,19	3,77	32,02
Dosis emitida (µg)	10,40	9,5	10,1	5,92
FPD (µg)	1,60	2,3	2,3	1,30
FPF (%)	15,8	24,4	22,68	21,6

- 25

Los resultados indican que las eficiencias de tales formulaciones en las condiciones de test son muy pobres.

**Ejemplo 6 - "Formulación de pelets duros que contiene lactosa de grano grueso (PrismaLac 40, fracción inferior a 355 µm) y lactosa fina" (no conforme a la invención)**

5 Se agitaron α-lactosa monohidratada PrismaLac 40 con tamaño de partícula inferior a 355 µm y SorboLac 400 con tamaño de partícula inferior a 30 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la ratio 60:40% en peso, en primer lugar manualmente durante 10 min para promover la agregación y se mezclaron luego en un mezclador Turbula durante 30 min a 42 rpm. Las partículas esferonizadas se mezclaron con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 15 mg de vehículo.

Los resultados, en términos de uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol in vitro se consignan en la Tabla 9.

10 Tabla 9 - Uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol in vitro

	Partículas esferonizadas
Uniformidad de contenido	
- Valor medio (µg)	11,90
- RD (%)	18,46
Peso de descarga	
- Valor medio (mg)	18,10
- RSD (%)	6,80
Dosis emitida (µg)	11,10
FPD (µg)	2,10
FPF (%)	18,9

La formulación sin estearato de magnesio tiene por consiguiente eficiencia pobre en las condiciones del test.

**Ejemplo 7 - Efecto de la adición de estearato de magnesio por mezcladura simple (no conforme a la invención)**

15 Formulación A - Se mezclaron α-lactosa monohidratada Pharmatose 325M (30-100 µm) y estearato de magnesio en la ratio 99,75:0,25% en peso en un mezclador Turbula durante dos horas a 42 rpm. La mezcla se sometió a mezcladura con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 25 mg de vehículo.

Formulación B - Como se ha consignado arriba, pero con α-lactosa monohidratada SpheroLac 100 (90-150 µm) en lugar de Pharmatose 325M.

20 Formulación C - Se mezclaron α-lactosa monohidratada PrismaLac 40 (con tamaño de partícula inferior a 355 µm) y lactosa micronizada con tamaño de partícula inferior a 5 µm en la ratio 40-60% en peso en un mezclador Turbula durante 60 min a 42 rpm. Se mezclaron 99,75% en peso de la mezcla resultante y 0,25% en peso de estearato de magnesio en un mezclador Turbula durante 60 min a 42 rpm. La mezcla resultante se mezcló finalmente con fumarato de formoterol en un mezclador Turbula durante 30 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 15 mg de vehículo.

25 Formulación D - Se mezclaron SorboLac 400 con tamaño de partícula inferior a 30 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) y estearato de magnesio en la ratio 98:2% en peso en un mezclador de cizallamiento alto durante 120 min (mezcla A). Se mezclaron 85% en peso de α-lactosa monohidratada CapsuLac (213-355 µm) y 15% en peso de mezcla A en Turbula durante 2 horas a 42 rpm (mezcla B); la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. Se echó fumarato de formoterol micronizado sobre la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 10 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 20 mg de vehículo.

30 Formulación E - Se mezclaron lactosa micronizada con tamaño de partícula inferior a 10 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 3 µm) y estearato de magnesio en la ratio 98:2% en peso en un mezclador Sigma Blade durante 60 min (mezcla A). Se mezclaron 85% en peso de α-lactosa monohidratada CapsuLac (212-355 µm) y 15% en peso de mezcla A en Turbula durante 2 horas a 42 rpm (mezcla B); la cantidad de estearato de magnesio en la formulación final es 0,3% en peso. Se echó fumarato de formoterol micronizado sobre la mezcla B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 10 min a 42 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 20 mg de vehículo.

Los resultados en términos de uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol in vitro se consignan en la Tabla 10.



Tabla 10 - Uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol *in vitro*

	Formulaciones A	Formulaciones B	Formulaciones C	Formulaciones D	Formulaciones E
Uniformidad de contenido					
- Valor medio ( $\mu\text{g}$ )	7,96	10,50	9,10	10,68	11,32
- RSD (%)	2,16	8,30	24,90	2,80	3,0
Peso de descarga					
- Valor medio (mg)	24,10	26,50	12,50	22,07	21,87
- RSD (%)	34,60	8,20	15,30	2,50	4,0
Dosis emitida ( $\mu\text{g}$ )	6,10	7,60	9,60	8,60	9,93
FPD ( $\mu\text{g}$ )	0,60	0,90	1,60	3,38	4,80
FP F (%)	9,8	11,8	16,7	39,3	48,37

Las formulaciones en las que se añade estearato de magnesio, por mezcladura simple, a la lactosa (formulaciones A-B) y sin la presencia de excipiente fino añadido exhiben una eficiencia muy pobre.

- 5 Las formulaciones en las que se añade estearato de magnesio por mezcladura de alta energía a una pequeña cantidad de lactosa fina (mezcla A de las formulaciones D y E) exhiben un aumento importante de eficiencia. Adicionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa fina utilizada tiene un efecto importante sobre las propiedades de desagregación de la formulación final; de hecho, la formulación E prepara utilizando una lactosa micronizada exhibe una eficiencia significativamente mejorada en comparación con la formulación D.

#### Ejemplo 8 - Efecto de la cantidad de mezcla previa micronizada en la formulación final

- 10 Se molieron conjuntamente  $\alpha$ -lactosa monohidratada SpheroLac 100 (Meggles EP D30) con tamaño inicial de partícula de 50 a 400  $\mu\text{m}$  (d (v, 0,5) de aproximadamente 170  $\mu\text{m}$ ) y estearato de magnesio con tamaño inicial de partícula de 3 a 35  $\mu\text{m}$  (d (v, 0,5) de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ) en la ratio 98:2% en peso en un molino de chorro (mezcla A). Se pusieron diferentes ratios de  $\alpha$ -lactosa monohidratada CapsuLac (212-355  $\mu\text{m}$ ) y mezcla A en un recipiente de acero inoxidable y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 4 horas a 32 rpm (mezclas B).
- 15 Se echó fumarato de formoterol micronizado sobre las mezclas B y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 min a 32 rpm para obtener una ratio de 12  $\mu\text{g}$  de ingrediente activo para 20 mg de mixtura total. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final está comprendida entre 0,05 y 0,6% en peso.

Los resultados en términos de uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol *in vitro* se consignan en la Tabla 11.

20 Tabla 11 - Uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol *in vivo*

	Ratio 97,5:2,5	Ratio 95:5	Ratio 92,5:7,5	Ratio 90:10	Ratio 80:20	Ratio 70:30
Uniformidad de contenido						
- Valor medio (g)	11,29	12,25	11,53	11,93	11,96	12,00
-RSD (%)	3,8	5,7	1,5	2,5	2,0	2,0
Peso de descarga						
- Valor medio (mg)	19,27	20,26	20,38	21,05	22,39	22,48
- RSD (%)	4,7	3,3	3,2	4,3	3,5	3,7
Dosis emitida ( $\mu\text{g}$ )	10,58	9,20	10,65	9,18	9,63	9,88
FPD ( $\mu\text{g}$ )	4,18	5,10	6,78	5,9	5,33	5,28
FPF (%)	39,4	55,4	63,6	64,3	55,3	53,4

Los resultados indican que las eficiencias de todas las formulaciones son satisfactorias.

**Ejemplo 9 - Formulación que contiene lactosa 90-150 µm, una mixtura de mezcla previa micronizada lactosa/estearato de magnesio obtenida en molino de chorro y formoterol como ingrediente activo**

5 Se molieron conjuntamente α-lactosa monohidratada SpheroLac 100 (Meggle EP D30) con tamaño inicial de partícula de 50 a 400 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 170 µm) y estearato de magnesio con tamaño inicial de partícula de 3 a 35 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 10 µm) en la ratio 98:2% en peso en un molino de chorro (mezcla A).

Se pusieron 92,5% en peso de α-lactosa monohidratada SpheroLac con tamaño inicial de partícula de 90 a 150 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 145 µm) y 7,5% en peso de mezcla A en un recipiente de acero inoxidable y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 4 horas a 32 rpm (mezclas B).

10 Se echó fumarato de formoterol micronizado sobre las mezclas D y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 min a 32 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 20 mg de mixtura total. La cantidad de estearato de magnesio en la formulación final era 0,15% en peso.

Los resultados en términos de uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol in vitro se consignan en la Tabla 12.

Tabla 12 - Uniformidad de distribución del ingrediente activo y eficiencias de aerosol in vitro

Uniformidad de contenido	
- Valor medio (µg)	11,75
- RSD (%)	1,50
Peso de descarga	
- Valor medio (mg)	-
- RSD (%)	-
Dosis emitida (µg)	-
FPD (µg)	5,71
FPF (%)	45,2

15

Por los resultados presentados puede apreciarse que, siempre que la fracción de partículas finas sea menor que 10% en peso, las eficiencias de una formulación que contiene lactosa estándar como fracción de vehículo grueso y una fracción de excipiente en partículas finas obtenida por molienda conjunta o por mezcladura conjunta, son muy satisfactorias.

20 Ejemplo 10 - Efecto del tiempo de mezcladura (no conforme a la invención)

Se prepararon diferentes mezclas mezclando conjuntamente CapsuLac 212-355 µm, lactosa micronizada con tamaño de partícula inferior a 10 µm (d (v, 0,5) de aproximadamente 3 µm) y estearato de magnesio en la ratio 89,8:10:0,2% en peso, en un mezclador Turbula (32 rpm) con tiempo de mezcladura creciente (1, 2 y 4 horas).

25 Se echó fumarato de formoterol micronizado sobre cada mezcla y se mezcló en un mezclador Turbula durante 30 min a 32 rpm para obtener una ratio de 12 µg de ingrediente activo para 20 mg de mezcla total.

Los resultados en términos de fracción de partículas finas (FPF) se consignan en la Tabla 13.

Tabla 13 - Efecto del tiempo de mezcladura sobre la FPF

Tiempo de mezcladura	Fracción de partículas finas (%)
1 hora	21,0
2 horas	34,2
4 horas	40,5

30

Los resultados indican que se consiguen eficiencias satisfactorias en términos de la fracción de partículas finas después de mezcladura durante al menos 2 horas.

35 **Ejemplo 11**

40 Se combinaron 20 g de lactosa Microfina (Borculo-MMAD, aproximadamente 8 µm) y 0,4 g de L-leucina (Ajinomoto) y se pusieron en un molino de bolas de acero inoxidable, lleno con bolas de acero inoxidable de diámetro variable hasta aproximadamente 50% del volumen del molino. El molino se mantuvo en rotación a aproximadamente 60 rpm durante aproximadamente 120 minutos. El material molido (MMAD aproximadamente 5 µm) se recuperó luego del molino y de la superficie de las bolas, haciéndose referencia en lo sucesivo al mismo como los finos.

Se pesaron 8 g de lactosa PrismaLac tamizada en un vaso de vidrio. La lactosa PrismaLac (marca comercial) se vende en el Reino Unido por Meggle para uso en la fabricación de tabletas. La lactosa, como se adquirió, se había tamizado en una pila de tamices a fin de recuperar la fracción tamizada que pasaba a través de un tamiz de 600  $\mu\text{m}$  de malla, pero que no pasaba a través de un tamiz de 355  $\mu\text{m}$  de malla. En lo sucesivo se hace referencia a dicha fracción como 375-600 PrismaLac y tiene una densidad media con vibración de 0,49  $\text{g}/\text{cm}^3$  y una densidad aparente tal como se mide por porosimetría de intrusión de mercurio de 0,47  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

Se añadió 1 g de los finos obtenidos como se ha descrito arriba, y 1 g de sulfato de salbutamol micronizado (MMAD  $\sim$  2  $\mu\text{m}$ ) a PrismaLac 355-600 en el vaso de vidrio. Se selló el vaso de vidrio y se introdujo el vaso en un mezclador de tambor "Turbula". El vaso y su contenido se voltearon en tambor durante aproximadamente 30 minutos a una velocidad de 42 rpm.

La formulación así obtenida se cargó en cápsulas de gelatina de tamaño 3 a 20 mg por cápsula. Las cápsulas cargadas se dejaron en reposo durante un periodo de 24 horas. Se lanzaron luego secuencialmente 3 cápsulas contra un Colisionador de Dos Etapas con un régimen de flujo de 60 litros por minuto, con un chorro modificado en la etapa 1 de 12,5 mm de diámetro interior, que se estimó producía un diámetro límite de 5,  $\mu\text{m}$ . El funcionamiento del Colisionador de Dos Etapas se describe en WO 95/11666. La modificación de un Colisionador de Dos Etapas convencional, con inclusión del uso de chorros de etapa 1 modificados, ha sido descrita por Halworth y Westmoreland (J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39:966-972).

Tabla 14

	Ejemplo 1		Comparación 1	Comparación 2
Lactosa PrismaLac 355-600	8g	80%	8g	4g
Sulfato de salbutamol	1g	10%	1g	0,5g
Lactosa microfina	0,9804g	9,804%	-	0,5g
Leucina	0,0196g	0,196%		-
Fracción de partículas finas	50%		10%	40%

La composición de la formulación se resume en la Tabla 14 anterior.

Como se muestra en la Tabla 14, la fracción de partículas finas mejora en presencia de lactosa fina añadida (Comparación 2) comparada con una formulación que no contiene cantidad alguna de lactosa fina añadida (Comparación 1). La eficiencia óptima se obtiene por la formulación de acuerdo con la invención, que contiene leucina además de lactosa fina. Cuando se omitió la PrismaLac de los ingredientes del Ejemplo 11, se encontró que la formulación tenía propiedades de flujo muy deficientes, impidiendo una dosificación fiable y reproducible. Como resultado, se encontró que la fracción de partículas finas era muy variable.

#### Ejemplo 12

Se repitió el Ejemplo 11 utilizando lactosa PrismaLac que se había tamizado, recuperándose las fracciones de tamiz de 212 a 355  $\mu\text{m}$  (con densidad media con vibración 0,65  $\text{g}/\text{cm}^3$  y una densidad aparente tal como se midió por porosimetría de intrusión de mercurio de 0,57  $\text{g}/\text{cm}^3$ ), y utilizándose en lugar de la lactosa PrismaLac 335-600 utilizada en el Ejemplo 11. Una vez más, se obtuvo una fracción de partículas finas de aproximadamente 50%.

#### Ejemplo 13

Se repitió el Ejemplo 11 reemplazando la leucina por uno de los compuestos siguientes: lecitina, estearilamina, estearato de magnesio, y estearil-fumarato de sodio.

Los resultados se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15

Aditivo	Fracción de partículas finas
Lecitina	50%
Estearilamina	50%
Fosfatidilcolinas purificadas	35%
Estearil-fumarato de sodio	40%

**Ejemplo 14**

5 Se pusieron 95 g de lactosa Microfina (Borculo) en un vaso de molienda de cerámica (fabricado por la Pascall Engineering Company). Se añadieron 5 g de material aditivo (L-leucina) y las bolas de molienda cerámicas. El molino de bolas se mantuvo en rotación a 60 rpm durante 5 horas. El polvo se recuperó por tamizado para retirar las bolas de molienda.

10 Se mezclaron a mano en un mortero 0,9 g de las partículas compuestas de excipiente así obtenidas, que contenían 5% de L-leucina en lactosa Microfina con 0,6 g de budesonida. Esta mezcla podría realizarse también, por ejemplo, en un mezclador de cizallamiento alto, o en un molino de bolas o en un molino centrífugo. Se mezclaron 20 partes en peso de una muestra de este polvo con 80 partes en peso de una lactosa vehículo de grano grueso (PrismaLac fraccionada por tamizado - fracción de 355 a 600  $\mu\text{m}$ ) por volteo en tambor. El polvo se lanzó desde un Cyclohaler a un régimen de flujo de 60 l/minuto contra un Colisionador de líquido multietápico. La fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) era 45%.

**Ejemplo 15**

15 Se pusieron 98 g de lactosa Microfina (MMAD aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ ) (fabricada por Borculo) en un vaso de molienda de acero inoxidable. Se añadieron 300 g de bolas de molienda de acero inoxidable que variaban de 10 a 3 mm de diámetro. Se añadieron 2 g de lecitina y se introdujo el vaso en un Molino Centrífugo Retsch S100. El polvo se molió durante 30 minutos a 580 rpm y se tamizó luego para separar las bolas de molienda.

20 Se añadió 1 g de sulfato de salbutamol a 1 g de las partículas de excipiente compuesto así obtenidas que contenían 2% de lecitina, y a 8% de lactosa PrismaLac fraccionada por tamizado (fracción de 355 a 600  $\mu\text{m}$ ). La mixtura se volteó en tambor durante 30 minutos a 42 rpm. El polvo resultante se lanzó desde un Cyclohaler a un régimen de flujo de 60 litros minuto contra un colisionador de dos etapas, produciendo una fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de aproximadamente 44%. Un ejemplo similar con un precursor que contenía 2% de leucina dio una fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de 52%.

25 Otros materiales aditivos que pueden utilizarse en lugar de lecitina para formar partículas de excipiente compuesto como las arriba descritas son: estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de litio, ácido esteárico, estearilamina, lecitina de soja, estearil-fumarato de sodio, 1-leucina, 1-iso-leucina, ácido oleico, almidón, difosfatidil-colina, ácido behénico, behenato de glicerilo, y benzoato de sodio. Pueden utilizarse también ácidos grasos farmacéuticamente aceptables y derivados, ceras y aceites.

**Ejemplo 16**

30 Se combinaron 100 g de lactosa Microfina (Borculo) con 1 g de estearato de magnesio y 10  $\text{cm}^3$  de ciclohexano. Se añadieron 50 g de bolas de 5 mm y la mixtura se molió durante 90 minutos. Se recuperó el polvo dejando la pasta en una vitrina de humos durante una noche para evaporar el ciclohexano y se molió luego en un molino de bolas durante 1 minuto.

35 Se añadieron 0,5 g de sulfato de salbutamol a 0,5 g de las partículas de excipiente compuesto así obtenidas, que contenían estearato de magnesio, y a 4 g de lactosa PrismaLac fraccionada por tamizado (fracción de 355-600  $\mu\text{m}$ ). Se volteó en tambor el todo durante 30 minutos a 62 rpm. El polvo resultante se lanzó desde un Cyclohaler a un régimen de flujo de 60 litros por minuto contra un colisionador de dos etapas, produciendo una fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de 57%. Se repitió el experimento utilizando partículas de excipiente compuesto que contenían 20% de estearato de magnesio y se obtuvieron resultados similares.

**Ejemplo 17**

40 Se combinaron 10 g de lactosa Microfina (Borculo) con 1 g de leucina y 10  $\text{cm}^3$  de ciclohexano. Se añadieron 50 g de bolas de 5 mm y la mixtura se molió durante 90 minutos. Se recuperó el polvo dejando la pasta en una vitrina de humos durante una noche para evaporar el ciclohexano y se molió luego en molino de bolas durante 1 minuto.

45 Se combinaron como un todo 0,5 g de sulfato de salbutamol, 0,25 g de partículas de excipiente compuesto producidas como se describe en el Ejemplo 16 que contenían estearato de magnesio, 0,25 g de partículas de excipiente compuesto producidas como se ha descrito arriba que contenían leucina, y 4 g de PrismaLac fraccionado por tamizado (fracción de 355-600  $\mu\text{m}$ ). La mixtura se volteó en tambor durante 30 minutos a 62 rpm. El polvo resultante se lanzó desde un Cyclohaler a un régimen de flujo de 60 litros por minuto contra un colisionador de dos etapas, produciendo una fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de ~ 65%.

**Ejemplo 18**

50 Se combinaron 10 g de lactosa Microfina (Borculo) con 1 g de lecitina y 10  $\text{cm}^3$  de ciclohexano. Se añadieron 50 g de bolas de 5 mm y la mixtura se molió durante 90 minutos. Se recuperó el polvo dejando la pasta en una vitrina de humos durante una noche para evaporar el ciclohexano y se molió luego en molino de bolas durante 1 minuto.

Se añadieron 0,5 de sulfato de salbutamol a 0,25 g de las partículas de excipiente compuesto así obtenidas que contenían lecitina, 0,25 g de partículas de excipiente compuesto producidas como se describe en el Ejemplo 17 que contenían leucina, y 4 g de lactosa PrismaLac fraccionado por tamizado (fracción de 355-600  $\mu\text{m}$ ). La mixtura se volteó en tambor durante 30 minutos a 62 rpm. El polvo resultante se lanzó desde un Cyclohaler a un régimen de flujo de 60 litros por minuto contra un colisionador de dos etapas, produciendo una fracción de partículas finas (< aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de 68%.

#### Ejemplo 19

Se combinaron 95 g de SorboLac 400 (Meggler) con 5 g de estearato de magnesio y 50 ml de diclorometano y se molieron en un molino centrífugo Retsch S100 con 620 g de bolas de acero inoxidable de 5 mm en un vaso de acero inoxidable durante 90 minutos a 500 rpm. Se recuperó el polvo después de la evaporación del diclorometano por molienda breve (1 minuto) y tamizado subsiguiente. Se añadieron 10 g de las partículas excipiente compuesto/aditivo así obtenidas a 89,5 g de lactosa PrismaLac fraccionada por tamizado (fracción de 355-600  $\mu\text{m}$ ). La mixtura se volteó en tambor durante 30 minutos a 60 rpm, se añadieron luego 0,5 g de budesonida y se continuó el volteo en tambor durante 30 minutos más a 60 rpm. El polvo se lanzó desde un Cyclohaler a 60 l/minuto contra un colisionador de dos etapas, produciéndose una fracción de partículas finas (<aprox. 5  $\mu\text{m}$ ) de aproximadamente 80%.

#### Ejemplo 20

(a) Se preparó una mezcla previa por molienda de un material aditivo y lactosa Microfina (< 20 micrómetros) juntos en un molino de bolas. Se mezclaron luego 1 g de la mezcla previa, 1 g de sulfato de salbutamol y 8 g de lactosa de grano grueso (PrismaLac 355-600) en un vaso de vidrio en un mezclador Turbula a 42 rpm para producir la formulación final. Se llenaron cápsulas de tamaño 2 con 20 mg de la formulación. Para cada test, se lanzaron 3 cápsulas a un 'TSI rápido' desde un Cyclohaler, dando una dosis suministrada total de 6 mg de sulfato de salbutamol por test. El material aditivo se seleccionó de estearato de litio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, estearil-fumarato de sodio, leucina, lecitina y estearilamina.

(b) Se repitió el método de (a) anterior utilizando leucina, excepto que la mezcla previa se mezcló con la lactosa de grano grueso en un vaso de vidrio agitado a mano.

El "TSI rápido" es una metodología modificada basada en un TSI convencional. En el TSI rápido, la segunda etapa del colisionador se reemplaza por un filtro de fibra de vidrio (Gelman A/E, 76 mm). Esto permite que la fracción de partículas finas de la formulación (es decir las partículas con un MMAD < aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ ) se recojan sobre un filtro para su análisis. El análisis se realizó por sonicación del filtro en una solución de NaOH 0,06 M y se analizó a 295 nm en un espectrofotómetro UV (Spectronic 601). La fracción de partículas finas corresponde sustancialmente a la fracción respirable de la formulación.

Detalles adicionales de las formulaciones y el % de fracción de partículas finas estimado utilizando el método "TSI rápido" arriba descrito se dan a continuación en la Tabla 16, en la cual  $\text{SaSO}_4$  se refiere a sulfato de salbutamol.

No se ha observado segregación en las formulaciones anteriores, ni siquiera en aquellas que comprenden 10 y 20% de estearato de magnesio (es decir hasta 2% en la composición final).

Los procesos anteriores se han aplicado a una diversidad de materiales activos. Cuando el material activo es una proteína, la molienda puede ir precedida por liofilización (secado por congelación previa) de la proteína, sea pura o en combinación con un material aditivo y/o un estabilizador polímero. El secado por congelación previa puede hacer la proteína más quebradiza y de molienda más fácil. La molienda puede precisarse realizarse en condiciones criogénicas (frío) para aumentar la fragilidad del material.

Tabla 16

Material Aditivo ("AM")	% AM en la mezcla previa	% AM en la formulación	Masa (mg) de SaSO <sub>4</sub>	FPF % Estimada	Método de molienda de la mezcla previa
Estearato de Litio	2	0,2	2,549	42	30 mins
			2,763	46	
Estearato de Calcio	2	0,2	2,721	45	1 hora
			2,633	44	
Estearato de magnesio	2	0,2	2,108	35	1 hora
			2,336	39	
Estearato de sodio	2	0,2	3,218	54	30 mins
			3,153	53	
Estearil-fumarato de sodio	2	0,2	2,261	38	30 mins
			2,113	35	
Leucina	2	0,2	2,429	40	2 horas
			2,066	34	
Leucina [12(b)]	2	0,2	2,136	36	2 horas
			2,600	43	
Leucina	5	0,5	2,782	46	30 mins
			3,000	50	
Leucina	5	0,5	2,772	46	5 horas
			2,921	49	
Estearato de magnesio	5	0,5	2,438	41	30 mins
			2,721	45	
Lecitina	2	0,2	3,014	50	30 mins
			2,884	48	
Estearilamina	2	0,2	2,847	47	30 mins
			3,037	51	

**Ejemplo 21**

5 Se mezclaron 10 g de las partículas de excipiente compuesto que contenían 5% de estearato de magnesio, obtenidas de acuerdo con el Ejemplo 19 con 89,5 g de lactosa de grano grueso (PrismaLac; fracción de 355-600 µm) en un mezclador Turbula durante 30 minutos. Se añadieron 0,5 g de mesilato de dihidroergotamina micronizado y se continuó la mezcladura en el Turbula durante 30 minutos más. El polvo se lanzó desde un Cyclohaler contra un Colisionador Multietápico de Líquido (aparato C, Farmacopea Europea, Método 5.2.9.18, Suplemento 2000), y se obtuvo una fracción de partículas finas (< aprox. 5 µm) de aproximadamente 60%.

**10 Ejemplo 22**

15 Se fabricaron partículas de excipiente compuesto por molienda de 95 de lactosa fina (SorboLac 400 - Meggle) con 5 g de estearato de magnesio y 50 ml de diclorometano en un molino centrífugo Retsch S100 con 620 g de bolas de acero inoxidable de 5 mm en un vaso de acero inoxidable durante 90 minutos a 500 rpm. Se recuperó el polvo después de evaporación del diclorometano por molienda breve (1 minuto) y tamizado subsiguiente. Se añadieron 10 g de las partículas excipiente compuesto/aditivo así obtenidas a 89,5 g de lactosa PrismaLac fraccionada por tamizado (fracción de 355-600 µm). La mezcla se volteó en tambor en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 60 rpm, se añadieron luego 0,5 g de citrato de fentanilo y se continuó el volteo en tambor durante 30 minutos más a 60 rpm. El polvo así obtenido se lanzó desde un Cyclohaler a 60 l/min contra un colisionador de dos etapas, y se obtuvo una fracción de partículas finas (< aprox. 5 µm) de aproximadamente 50%.

**20 Ejemplo 23**

Diversas formulaciones, cada una de las cuales combinaba 89,5 g de PrismaLac, 10 g de partículas del excipiente compuesto y 0,5 g de budesonida de acuerdo con el método del Ejemplo 19. Se midieron luego sus parámetros de fluidez utilizando un aparato de ensayos FLODEX (marca comercial), fabricado por Hanson Research. El FLODEX proporciona un índice de fluidez de los polvos en una escala de 4 a 40 mm. El análisis se realizó poniendo 50 g de

- 5 formulación en la cámara de retención del FLODEX mediante un embudo, dejando en reposo la formulación durante 1 minuto, y abriendo luego la puerta de la trampilla del FLODEX para abrir un orificio en la base de la cámara de retención. Se utilizaron diámetros de orificio de 4 a 34 mm para medir el índice de fluidez. La fluidez de una formulación dada viene determinada por el diámetro mínimo de orificio a través del cual el flujo de la formulación es uniforme. Los resultados se presentan en la Tabla 17. Se proporcionan datos de comparación para una formulación producida mezclando durante 30 minutos en un mezclador Turbula 45 g de lactosa Pharmatose 325 M (una lactosa utilizada en ciertas formulaciones convencionales) y 5 g de lactosa Microfina.

Tabla 17

Partículas de vehículo	Partículas de material compuesto	Fluidez
PrismaLac 355-600	Leucina:SorboLac400 1:9	<4mm
PrismaLac 355-600	Leucina:SorboLac400 1:9	<4mm
PrismaLac 355-600	Estearato de magnesio: SorboLac400 1:19	<4mm
PrismaLac 355-600	Estearato de magnesio:lactosa microfina 1:19	<4mm
Pharmatose 325M	Lactosa microfina	>34mm

- 10 Los resultados de la Tabla 17 ilustran la excelente fluidez de las formulaciones que utilizan lactosa fisurada.

#### Ejemplo de Comparación 1

Se voltearon en tambor 99,5 g de PrismaLac fraccionada por tamizado (fracción de 355-600  $\mu\text{m}$ ) con 0,5 g de budesonida durante 30 minutos a 60 rpm. El polvo, lanzado desde un Cyclohaler a 90 litros por minuto contra un Colisionador Multietápico de Líquido produjo una fracción de partículas finas (< 5  $\mu\text{m}$ ) de aproximadamente 30%.

## REIVINDICACIONES

1. Un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, caracterizado por comprender el polvo:
  - i) una fracción de tamaño de partícula fina constituida por una mezcla preparada por comicronización de un excipiente fisiológicamente aceptable y un aditivo, teniendo la mezcla un tamaño medio de partícula inferior a 35  $\mu\text{m}$ ;
- 5       ii) una fracción de partículas gruesas constituidas por un vehículo fisiológicamente aceptable que tienen un diámetro de al menos 100  $\mu\text{m}$  y
  - iii) al menos un ingrediente activo que tiene un tamaño de partícula inferior a 10  $\mu\text{m}$ ;
 caracterizada por estar compuesta dicha mezcla (i) por hasta 99% en peso de partículas del excipiente y al menos 1% en peso de aditivo, y estando comprendida la relación entre las partículas finas de excipiente y las partículas gruesas de vehículo entre 1:99 y 40:60% en peso, y en donde el aditivo recubre parcialmente las superficies tanto del excipiente como de las partículas gruesas.
- 10       2. Un polvo de acuerdo con la reivindicación 1, que se encuentra en forma de 'pelets duros', que son unidades esféricas o semiesféricas cuyo núcleo está constituido por partículas gruesas.
- 15       3. Un polvo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque en el mismo la mezcla (i) está compuesta por 90 a 99% en peso de las partículas de excipiente y 1 a 10% en peso de aditivo.
4. Un polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el mismo la relación entre la fracción con tamaño de partícula fino y la fracción de partículas gruesas es al menos 10:90.
5. Un polvo de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque en el mismo la relación entre la fracción con tamaño de partícula fino y la fracción de partículas gruesas está comprendida entre 15:85 y 30:70% en peso.
- 20       6. Un polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el mismo la fracción de partículas gruesas está constituida por un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un tamaño de partícula de 10 a 400  $\mu\text{m}$ .
7. Un polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en el mismo el tamaño de partícula de la mezcla (i) es menor que 15  $\mu\text{m}$ .
- 25       8. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo la fracción con tamaño de partícula fino está compuesta por 98% en peso del excipiente fisiológicamente aceptable y 2% en peso del aditivo, y la relación entre la fracción con tamaño de partícula fino y la fracción de partículas gruesas es 10:90% en peso.
9. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo las partículas gruesas de vehículo tienen una densidad con vibración que no excede de 0,7  $\text{g}/\text{cm}^3$ .
- 30       10. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo las partículas gruesas de vehículo tienen una densidad aparente tal como se mide por porosimetría de mercurio que no excede de 0,6  $\text{g}/\text{cm}^3$ .
11. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aditivo se selecciona de las clases de lubricantes, antiadherentes o deslizantes.
- 35       12. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el aditivo es estearato de magnesio.
13. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el excipiente fisiológico aceptable es uno o más azúcares cristalinos.
- 40       14. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el excipiente fisiológico aceptable es  $\alpha$ -lactosa monohidratada.
15. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el ingrediente activo tiene un tamaño de partícula menor que 6  $\mu\text{m}$ .
- 45       16. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el aditivo es estearato de magnesio y el o los ingredientes activos no se selecciona(n) de budesonida y sus epímeros, formoterol, TA2005 y sus estereoisómeros, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.



17. Un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el mismo comprende más de 5%, preferiblemente más de 10% en peso, basado en el peso total de la formulación, de partículas de diámetro aerodinámico menor que 20  $\mu\text{m}$ , teniendo la formulación un índice de fluidez de 12 mm o menos, en donde la fluidez se evalúa utilizando un aparato de ensayos FLODEX (marca comercial registrada).
- 5 18. Un proceso para fabricación de un polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque en dicho proceso se incluyen los pasos de:
- a) co-micronización de las partículas de excipiente y las partículas de aditivo a fin de reducir significativamente su tamaño de partícula;
  - b) esferonización por mezcladura de la mixtura resultante con las partículas gruesas de vehículo de tal modo que las partículas de la mixtura se adhieren a la superficie de las partículas gruesas de vehículo;
  - c) adición por mezcladura de las partículas de ingrediente activo a las partículas esferonizadas.
- 10 19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18 caracterizado porque en el mismo el paso a) se realiza por molienda, preferiblemente utilizando un molino de chorro.
- 15 20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, caracterizado porque en el mismo las partículas de aditivo recubren al menos parcialmente la superficie de las partículas del excipiente.

**Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para comodidad del lector únicamente. No forma parte del documento de la patente europea. Aun cuando se tuvo gran cuidado al reunir las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes (EPO) declina toda responsabilidad a este respecto.

**Los documentos de patente citados en la descripción**

- WO 0053157 [0021]
- 10 • WO 9524889 A [0024]
- GB 1520247 A [0024]
- WO 9831353 A [0024]
- WO 9831351 A [0027] [0035]
- EP 441740 A [0028] [0031]
- 15 • GB 1242211 A [0029]
- GB 1381872 A [0029]
- GB 1571629 A [0029]
- WO 8705213 A [0029]
- WO 9602231 A [0029]
- 20 • EP 0663815 A [0029]
- WO 9511666 A [0029] [0145]
- WO 9623485 A [0029] [0040] [0041] [0059]
- WO 0028979 A [0029]
- WO 0033789 A [0029]
- 25 • WO 9703649 A [0046]

**Literatura no de patentes citada en la descripción**

- Hancock et al. *J. Pharm. Sci.*, 1997, vol.86, 1-12 [0017]
- 30 • A.E.Hawkins, *The Shape of Powder-Particle Outlines*. Wiley [0037]
- *J. Pharm.Pharmacol.*,1987, vol. 39, 966-972 [0145]