

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 236**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01998328 .7**

96 Fecha de presentación: **30.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1337240**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54

Título: **PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE PARTÍCULAS PARA SU USO EN UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA.**

30

Prioridad:
30.11.2000 GB 0029261
19.12.2000 GB 0030946
09.04.2001 WO PCT/GB01/01606
05.10.2001 GB 0124010

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73

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

72

Inventor/es:
STANIFORTH, John, Nicholas;
GREEN, Matthew, Michael, James y
MORTON, David, Alexander, Vodden

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 236 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

Procedimiento de fabricación de partículas para su uso en una composición farmacéutica

La presente invención se refiere a partículas y a procedimientos de fabricación de partículas. En particular, la invención se refiere a procedimientos de fabricación de partículas activas compuestas que comprenden un material farmacéuticamente activo para inhalación.

Se conoce la administración a pacientes de fármacos en forma de partículas finas (partículas activas). Por ejemplo, en administración pulmonar una composición de medicamento particulada es inhalada por el paciente. La administración pulmonar es particularmente adecuada para medicamentos que pretenden la cura o el alivio de afecciones respiratorias tales como asma y para medicamentos que no son adecuados para ingestión por vía oral tales como ciertas macromoléculas biológicas. Los dispositivos conocidos para la administración de fármacos al aparato respiratorio incluyen inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) e inhaladores de polvo seco (DPI).

El tamaño de las partículas activas es de gran importancia en la determinación del sitio de absorción. Con el fin de que las partículas sean profundamente transportadas a los pulmones, las partículas deben ser muy finas, por ejemplo, tener una mediana del diámetro aerodinámico másico inferior a 10 μm . Es probable que las partículas que tienen diámetros aerodinámicos superiores a 10 μm impacten con las paredes de la garganta y generalmente no lleguen al pulmón. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de 5 μm a 0,5 μm se depositarán generalmente en los bronquiolos respiratorios, mientras que es probable que partículas más pequeñas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de 2 a 0,05 μm se depositen en los alveolos.

Sin embargo, tales partículas pequeñas son termodinámicamente inestables debido a su alta relación de área superficial con respecto a volumen que proporciona un exceso significativo de energía libre superficial y fomenta que las partículas se aglomeren. En el inhalador, la aglomeración de partículas pequeñas y la adherencia de las partículas a las paredes del inhalador son problemas que hacen que las partículas activas abandonen el inhalador como grandes aglomerados o que no puedan abandonar el inhalador y queden adheridas al interior del inhalador.

En un intento por mejorar esa situación, los polvos secos para su uso en inhaladores de polvo seco frecuentemente incluyen partículas de un material de excipiente mezclado con las partículas finas de materiales activos. Tales partículas de material de excipiente pueden ser gruesas, por ejemplo, tener medianas del diámetro aerodinámico másico superiores a 90 μ (tales partículas gruesas se denominan en lo sucesivo partículas de vehículo) o pueden ser finas.

La etapa de dispersar las partículas activas de otras partículas activas y de partículas de material de excipiente, si está presente, para formar un aerosol de partículas activas finas para inhalación es significativa en la determinación de la proporción de la dosis de material activo que llega al sitio de absorción deseado en los pulmones. Con el fin de mejorar la eficiencia de esa dispersión se conoce incluir en la composición materiales aditivos. Se cree que tales materiales aditivos reducen las fuerzas de atracción entre las partículas, promoviendo así su dispersión. Las composiciones que comprenden partículas activas finas y materiales aditivos se desvelan en el documento WO 97/03649.

Las partículas finas de material activo adecuadas para administración pulmonar se han preparado frecuentemente por molienda, por ejemplo, molienda a chorro. Sin embargo, una vez que las partículas alcanzan un tamaño mínimo denominado en lo sucesivo el tamaño crítico, se recombinan a la misma tasa que se fracturan, o no se fracturan eficazmente y, por tanto, el tamaño no se reduce adicionalmente.

Por tanto, la fabricación de partículas finas por molienda puede requerir mucho esfuerzo y hay factores que, por consiguiente, ponen límites al tamaño mínimo de partículas de material activo que puede lograrse en la práctica por tales procedimientos de molienda.

El documento WO/27363 desvela operaciones de molienda presurizadas y no presurizadas que pueden usarse para formar partículas de fármaco que tienen un modificador superficial sobre la superficie de las mismas.

La patente de EE.UU. nº 5.506.203 desvela composiciones de polvo seco que contienen insulina y un compuesto potenciador. El polvo puede prepararse micronizando los compuestos activos, por ejemplo, por molienda a chorro, pero los compuestos deberían micronizarse por separado cuando tienen propiedades físicas diferentes tales como la dureza.

La presente invención proporciona en un primer aspecto un procedimiento para la preparación de partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica para administración pulmonar, comprendiendo el procedimiento una etapa de molienda en la que las partículas de material activo se muelen en presencia de partículas de un material aditivo de manera que se garantiza una rotura suficiente de los aglomerados de tanto material activo como material aditivo, una dispersión y distribución homogénea del material aditivo sobre el material activo, y de manera que las partículas de material aditivo se fusionen con la superficie de las partículas de material activo, siendo el material aditivo adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la descarga de un inhalador, implicando la etapa de molienda:

- (a) hacer pasar una mezcla de partículas de material aditivo y partículas de material activo, en un líquido, a través de un estrechamiento a presión;
- (b) usar un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las partículas es obligado a pasar a través de una válvula de alta presión que produce condiciones de alto cizallamiento y turbulencia;
- (c) comprimir una mezcla de las partículas activas y las partículas de aditivo en un espacio de anchura predeterminada;
- (d) moler con bolas; o
- (e) moler con chorro de aire partículas de material aditivo con partículas de material activo,

5 en el que, cuando la etapa de molienda es (e), moler con chorro de aire, el material aditivo incluye uno o más de: un aminoácido o derivado del mismo; un péptido o derivado del mismo; un fosfolípido o derivado del mismo; un estearato metálico o derivado del mismo; benzoato sódico, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio, almidón; un material tensioactivo que incluye un material que es tensioactivo en el estado sólido que puede ser soluble o insoluble en agua, lecitina que incluye lecitina de soja; un ácido graso en estado sólido que incluye ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúxico, ácido behénico o derivados (incluyendo ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo, fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, ácido láurico y sus sales que incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos que incluyen Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar.

10 Las partículas activas compuestas son partículas muy finas de material activo que tienen sobre sus superficies una cantidad del material aditivo. El material aditivo está preferentemente en forma de un recubrimiento sobre las superficies de las partículas de material activo. El recubrimiento puede ser un recubrimiento discontinuo. El material aditivo puede estar en forma de partículas que se adhieren a las superficies de las partículas de material activo. Como se explica más adelante, al menos algunas de las partículas activas compuestas pueden estar en forma de aglomerados.

20 Cuando las partículas activas compuestas están incluidas en una composición farmacéutica, el material aditivo promueve la dispersión de las partículas activas compuestas tras la administración de esa composición a un paciente mediante descarga de un inhalador (“Descarga de un inhalador” se refiere al procedimiento durante el cual una dosis de polvo se saca de su posición de descanso en el inhalador. Esa etapa tiene lugar después de que el polvo haya sido cargado en el inhalador listo para su uso). Se ha encontrado que la eficacia de esa promoción de la dispersión es potenciada en comparación con una composición preparada por simple mezcla de partículas de tamaño similar de material activo con material aditivo.

La presencia del material aditivo sobre las superficies de las partículas de material activo puede conferir propiedades de liberación controlada o retardada y puede proporcionar una barrera a la humedad.

35 También se ha encontrado que la molienda de las partículas de material activo en presencia de un material aditivo produce partículas significativamente más pequeñas y/o requiere menos tiempo y menos energía que el procedimiento equivalente llevado a cabo en ausencia del material aditivo. Usando el procedimiento de la invención ha sido posible producir partículas activas compuestas que tienen una mediana del diámetro aerodinámico másico (MMAD) o un diámetro medio volumétrico (VMD) inferior a 1 µm. Frecuentemente no es posible preparar tales partículas pequeñas por otros procedimientos de molienda.

40 Se sabe que un procedimiento de molienda tenderá a generar y aumentar el nivel de material amorfo sobre las superficies de las partículas molidas haciéndolas más cohesivas. A diferencia, las partículas activas compuestas de la invención se encontrarán frecuentemente menos cohesivas después del tratamiento de molienda.

45 La palabra “molienda” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier procedimiento mecánico que aplica fuerza suficiente a las partículas de material activo que puede romper partículas gruesas (por ejemplo, partículas de diámetro aerodinámico medio másico superior a 100 µm) a partículas finas de mediana del diámetro aerodinámico másico no superior a 50 µm o que aplica una fuerza compresiva relativamente controlada como se describe más adelante en relación con los procedimientos de Mecano-Fusion y Ciclo mezclado. Se ha encontrado que procedimientos tales como la mezcla que no aplican un alto grado de fuerza no son eficaces en el procedimiento de la invención. Se cree que es debido a que se requiere un alto grado de fuerza para separar las partículas individuales del material activo y para romper aglomerados fuertemente unidos de las partículas activas de forma que se logre el mezclado eficaz y la aplicación eficaz del material aditivo a las superficies de aquellas partículas. Se cree que un aspecto especialmente deseable del procedimiento de molienda es que el material aditivo puede deformarse en la molienda y se embadurna de o se fusiona con las superficies de las partículas activas. Sin embargo, debe entenderse que en el caso en el que las partículas de material activo ya sean finas, por ejemplo, que tengan una mediana del diámetro aerodinámico másico inferior a 20 µ antes de la etapa de molienda, el tamaño de aquellas partículas no puede reducirse significativamente. Lo que es importante es que el procedimiento de molienda aplica un grado de fuerza o energía suficientemente alto a las partículas.

El procedimiento de la invención implica generalmente poner las partículas de aditivo en estrecho contacto con las superficies de las partículas activas. Con el fin de lograr partículas recubiertas se requiere un grado de mezcla

intensiva para garantizar una rotura suficiente de aglomerados de ambos constituyentes, dispersión y distribución homogénea de aditivo sobre las partículas activas huésped.

5 Si las partículas de aditivo son muy pequeñas (normalmente < 1 micrómetro), generalmente se requiere menos trabajo, en primer lugar ya que no se requiere romper o deformar, sino sólo desaglomerar, distribuir e incorporar las partículas de aditivo sobre la partícula activa y en segundo lugar debido a las energías superficiales naturalmente altas de tales partículas de aditivo pequeñas. Se sabe que cuando se mezclan dos componentes en polvo y los dos componentes se diferencian en tamaño hay una tendencia a que las partículas pequeñas se adhieran a las partículas grandes (para formar las llamadas 'mezclas ordenadas'). Las interacciones de van der Waals de intervalo pequeño para tales componentes muy finos pueden ser suficientes para garantizar la adhesión. Sin embargo, cuando tanto las partículas aditivas como activas son muy finas (por ejemplo, menos de 5 micrómetros), se requerirá un grado sustancial de mezclado para garantizar una rotura suficiente de aglomerados de ambos constituyentes, dispersión y distribución homogénea de partículas de aditivo sobre las partículas activas como se observa anteriormente. En algunos casos puede ser insuficiente una simple adhesión por contacto y se requiere una incorporación más fuerte o fusión de partículas de aditivo sobre partículas activas para evitar la segregación, o para potenciar la estructura y la funcionalidad del recubrimiento.

10 Si las partículas de aditivo no son tan pequeñas como para adherirse suficientemente por fuerzas de van der Waals solas, o cuando hay ventajas para distorsionar e/o incorporar las partículas de aditivo sustancialmente sobre la partícula activa huésped, se requiere un mayor grado de energía de la molienda. En este caso, las partículas de aditivo deberían experimentar una fuerza suficiente para ablandar y/o romper, para distorsionar y para aplanarlas. Estos procedimientos son potenciados por la presencia de las partículas activas relativamente más duras que actúan de medio de molienda, además de un medio desaglomerante para tales procedimientos. Como consecuencia de este procedimiento, las partículas de aditivo pueden involucrarse alrededor de la partícula activa de núcleo para formar un recubrimiento. Estos procedimientos también son potenciados por la aplicación de una fuerza compresiva como se ha mencionado anteriormente.

20 Como consecuencia de la etapa de molienda pueden formarse recubrimientos completos o parciales, continuos o discontinuos, porosos o no porosos. Los recubrimientos se originan a partir de una combinación de partículas activas y de aditivo. No son recubrimientos tales como aquellos formados por procedimientos en húmedo que requieren la disolución de uno o ambos componentes. En general es probable que tales procedimientos de recubrimiento en húmedo sean más costosos y requieran más tiempo que el procedimiento de molienda de la invención y también sufren la desventaja de que es menos fácil de controlar la localización y la estructura del recubrimiento.

25 Son adecuados una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda para su uso en el procedimiento de la invención. Las condiciones de molienda, por ejemplo, intensidad y duración de la molienda, deberían seleccionarse para proporcionar el grado requerido de fuerza. La molienda con bolas es un procedimiento preferido. La molienda centrífuga y planetaria con bolas son procedimientos especialmente preferidos. Alternativamente puede usarse un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las partículas es obligado a pasar a través de una válvula de alta presión que produce condiciones de alto cizallamiento y turbulencia. Las fuerzas de cizallamiento sobre las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de las máquinas u otras partículas y la cavitación debida a la aceleración del fluido pueden todos contribuir a la fractura de las partículas y también pueden proporcionar una fuerza compresiva. Tales homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para su uso en preparaciones a gran escala de las partículas activas compuestas. Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de presiones de hasta 4000 bar (400 MPa), homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (que son capaces de presiones de hasta 2000 bar (200 MPa)) y microfluidizadores Microfluidics (presión máxima 2750 bar (275 MPa)). La etapa de molienda puede implicar alternativamente un molino de medios de alta energía o un molino de perlas agitador, por ejemplo, el molino de medios de alta energía Netzch, o el molino DYNO (Willy A. Bachofen AG, Suiza). Alternativamente, la molienda puede ser un procedimiento de alta energía de recubrimiento en seco tal como un sistema Mecano-Fusión (Hosokawa Micron Ltd) o un Hybridizer (Nara). Otros dispositivos de molienda posibles incluyen molinos de chorro de aire, molinos de púas, molinos de martillos, molinos de cuchillas, molinos ultracentrífugos y molinos de pistilo y mortero.

30 Procedimientos especialmente preferidos son aquellos que implican los instrumentos Mecano-Fusión, Hybridiser y Ciclo mezclado.

Preferentemente, la etapa de molienda implica la compresión de la mezcla de partículas activas y de aditivo en un espacio (o ranura) de anchura predeterminada fija (por ejemplo, como se describe más adelante en los procedimientos con Mecano-Fusión y Ciclo mezclado).

55 Algunos procedimientos de molienda preferidos se describirán ahora en mayor detalle.

Mecano-Fusión:

Como sugiere el nombre, este procedimiento de recubrimiento en seco está diseñado para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo material. El primer material es generalmente más pequeño y/o más blando que

el segundo. Los principios de trabajo de Mecano-Fusión y Ciclo mezclado son distintos de las técnicas de molienda alternativas en que tienen una interacción particular entre el elemento interno y la pared del recipiente y se basan en proporcionar energía por una fuerza compresiva controlada y sustancial.

5 Las partículas activas finas y las partículas de aditivo se alimentan al recipiente accionado por Mecano-Fusión en el que se son sometidas a una fuerza centrífuga y son presionadas contra la pared interna del recipiente. El polvo es comprimido entre el espacio fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvo con alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvo forman juntos un espacio o ranura en el que las partículas se presionan juntas. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizallamiento muy altas y tensiones compresivas muy fuertes ya que son atrapadas entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una mayor curvatura que la pared interna del tambor). Las partículas colisionan violentamente entre sí con energía suficiente para calentar y ablandar localmente, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de aditivo alrededor de la partícula de núcleo para formar un recubrimiento. La energía es generalmente suficiente para romper aglomerados y puede producirse algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes. La incorporación y la fusión de partículas de aditivo sobre las partículas activas puede producirse, y puede facilitarse, por las diferencias relativas en la dureza (y opcionalmente tamaño) de los dos componentes. Tanto el recipiente externo como el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El espacio entre estas superficies es relativamente pequeño, y es normalmente inferior a 10 mm y es preferentemente inferior a 5 mm, más preferentemente inferior a 3 mm. Este espacio es fijo y, por consiguiente, conduce a un mejor control de la energía compresiva que se proporciona en algunas otras formas del molino tales como molinos de bolas y de medios. Por tanto, en general, no está presente el impacto de las superficies de medios de molienda, de manera que se minimizan el desgaste y, por consiguiente, la contaminación. La velocidad de rotación puede estar en el intervalo de 200 a 10.000 rpm. Un rascador también puede estar presente para romper cualquier formación de material endurecido en la superficie del recipiente. Esto es particularmente ventajoso si se usan materiales de partida cohesivos finos. La temperatura local puede controlarse usando una camisa de calentamiento/refrigeración ensamblada en las paredes del recipiente de tambor. El polvo puede recircularse por el recipiente.

Procedimiento con Ciclo mezclado (Hosokawa Micron):

El Ciclo mezclado comprende un recipiente cónico estacionario con un eje de rápida rotación con paletas que se mueven próximas a la pared. Debido a la alta velocidad rotacional de las paletas, el polvo es conducido hacia la pared, y como resultado la mezcla experimenta fuerzas de cizallamiento y tensiones compresivas muy altas entre la pared y la paleta. Tales efectos son similares a la Mecano-Fusión como se ha descrito anteriormente y pueden ser suficientes para calentar y ablandar localmente, para romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de aditivo alrededor de las partículas activas para formar un recubrimiento. La energía es suficiente para romper aglomerados y también puede producirse algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes dependiendo de las condiciones y del tamaño y la naturaleza de las partículas.

Procedimiento con Hybridiser:

Éste es un procedimiento en seco que puede describirse como una incorporación de producto o formación de película de un polvo sobre otro. Las partículas activas finas y las partículas de aditivo finas o ultrafinas se alimentan a un sistema de premezcla de mezcladora convencional de alto cizallamiento para formar una mezcla ordenada. Entonces, este polvo se alimenta al Hybridiser. El polvo se somete a impacto a velocidad ultra-alta, compresión y cizallamiento ya que es impactado por las cuchillas en un rotor de alta velocidad dentro de un recipiente del estátor, y es recirculado dentro del recipiente. Las partículas activas y de aditivo colisionan entre sí. Velocidades típicas de rotación están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm. Las partículas de aditivo finas relativamente blandas experimentan una fuerza de impacto suficiente para ablandar, romper, distorsionar, aplanar y envolverse alrededor de la partícula activa para formar un recubrimiento. También puede haber algún grado de incorporación en la superficie de las partículas activas.

Otros procedimientos preferidos incluyen molinos de bolas y de medios de alta energía que también pueden proporcionar la alta fuerza de cizallamiento deseada y tensiones compresivas entre superficies, aunque como el espacio no está controlado, el procedimiento de recubrimiento puede estar menos bien controlado que para la molienda con Mecano-Fusión y pueden producirse algunos problemas tales como un grado de reaglomeración no deseado. Estos molinos de medios pueden ser de naturaleza rotacional, vibratoria, agitacional, centrífuga o planetaria.

Se ha observado en algunos casos que cuando las partículas activas con material aditivo se muelen con bolas no se produce un polvo fino. En su lugar, el polvo se compactó sobre las paredes del molino por la acción del molino. Esto ha inhibido la acción de molienda y ha prevenido la preparación de las partículas activas compuestas. Ese problema se produjo particularmente cuando se usaron ciertos materiales aditivos, en casos en los que el material aditivo estaba presente en pequeñas proporciones (normalmente <2%), en casos en los que las bolas de molienda eran relativamente pequeñas (normalmente <3 mm), en casos en los que la velocidad de molienda era demasiado lenta y cuando las partículas de partida eran demasiado finas. Para evitar que se produzca esto es ventajoso moler con bolas en un medio líquido. El medio líquido reduce la tendencia a la compactación, ayuda en la dispersión del material aditivo y mejora cualquier acción de molienda.

Se ha encontrado que es preferible usar un gran número de bolas de molienda finas en vez de menos bolas pesadas. Las bolas más finas realizan una acción de comolienda más eficiente. Preferentemente, las bolas tienen un diámetro inferior a 5 mm, ventajosamente inferior a 2 mm. Se prefieren medios líquidos que no disuelven el material activo y que evaporan rápidamente y completamente, por ejemplo, líquidos no acuosos tales como éter dietílico, acetona, ciclohexano, etanol, isopropanol o diclorometano. Se prefieren medios líquidos que son no inflamables, por ejemplo, diclorometano e hidrocarburos fluorados, especialmente hidrocarburos fluorados que son adecuados para su uso como propulsores en inhaladores.

Los molinos de pistilo y mortero son otros molinos que también proporcionan una fuerza de cizallamiento muy alta y tensiones compresivas entre superficies.

- 10 También pueden usarse molinos Mecano-Micros y Micros fabricados por Nara (en los que las partículas son comprimidas girando anillos de trituración). También pueden usarse molinos denominados mezcladoras por impacto, molinos de desgaste, molinos de púas y molinos de disco.

- 15 La mediana del diámetro aerodinámico másico de las partículas de material activo puede reducirse sustancialmente durante la etapa de molienda, especialmente cuando el material activo esté en forma de partículas gruesas antes de la etapa de molienda. La mediana del diámetro aerodinámico másico (MMAD) de las partículas de material activo puede reducirse al menos el 10%, al menos el 50% o al menos el 70% durante la etapa de molienda dependiendo de las condiciones de molienda y la MMAD de las partículas activas antes de la etapa de molienda.

Ventajosamente, después de la etapa de molienda, la MMAD de las partículas activas es inferior a 9 μm , preferentemente inferior a 4 μm y más preferentemente inferior a 2 μm .

- 20 De un modo similar, cuando el material aditivo está en forma de partículas gruesas antes de la etapa de molienda, su MMAD se reducirá sustancialmente durante la etapa de molienda. La MMAD de las partículas de material aditivo puede reducirse al menos el 10%, al menos el 50% o al menos el 70% durante la etapa de molienda, dependiendo de las condiciones de molienda y de la MMAD de las partículas de material aditivo antes de la etapa de molienda. El tamaño de las partículas de aditivo después de la etapa de molienda es preferentemente significativamente inferior al tamaño de las partículas activas para permitir que los materiales aditivos recubran más eficazmente las superficies de las partículas activas. En la práctica es probable que esa diferencia de tamaño entre las partículas activas y las partículas de aditivo se logre como consecuencia de la molienda debido a que el material aditivo se fracturará o deformará normalmente más fácilmente que el material activo y así se romperá en partículas más pequeñas que el material activo. Como se observa anteriormente, las partículas de material aditivo se fusionan con las superficies de las partículas de material activo, formándose así un recubrimiento que puede ser sustancialmente continuo o discontinuo. Si el recubrimiento es discontinuo, cubre preferentemente, en promedio, al menos el 50% (es decir, al menos el 50% del área superficial total de las partículas activas se cubrirá por el material aditivo), más ventajosamente al menos el 70% y lo más preferentemente al menos el 90% de las superficies de las partículas activas. El recubrimiento es preferentemente en promedio inferior a 1 μm , más preferentemente inferior a 0,5 μm y lo más preferentemente inferior a 200 nm de espesor.

La etapa de molienda puede llevarse a cabo en un recipiente cerrado, por ejemplo, en un molino de bolas o un dispositivo de Mecano-Fusión. El uso de un recipiente cerrado evita la pérdida de partículas ultrafinas o vapor del material aditivo que se ha encontrado que se produce en la molienda a chorro u otros procedimientos abiertos.

- 40 La molienda puede ser molienda en húmedo, es decir, la etapa de molienda puede llevarse a cabo en presencia de un líquido. Ese medio líquido puede tener alta o baja volatilidad y de cualquier contenido de sólido en tanto que no disuelva las partículas activas a ningún grado significativo y su viscosidad no sea tan alta que evite la molienda eficaz. El medio líquido es preferentemente no acuoso. El líquido es preferentemente uno en el que el material aditivo es sustancialmente insoluble, pero puede ser aceptable algún grado de solubilidad siempre que haya suficiente material aditivo presente de forma que queden partículas de material aditivo sin disolver. La presencia de un medio líquido ayuda a evitar la compactación de las partículas de material activo en las paredes del recipiente y también puede permitir la extensión más uniforme del material aditivo sobre la superficie de las partículas de material activo con respecto a la molienda en seco.

- 50 Se ha encontrado que las técnicas de Mecano-Fusión y Ciclo mezclado citadas anteriormente proporcionan frecuentemente las partículas activas compuestas como partículas activas compuestas individuales, es decir, sin aglomerar. Esto es a diferencia de procedimientos menos controlados tales como la molienda con bolas, que se ha encontrado que frecuentemente produce las partículas activas compuestas en forma de partículas activas compuestas aglomeradas.

- 55 La mediana del diámetro aerodinámico másico de las partículas activas compuestas es preferentemente no más de 10 μm , y ventajosamente de no más de 5 μm , más preferentemente no más de 3 μm y lo más preferentemente no más de 1 μm . Por consiguiente, ventajosamente al menos el 90% en peso de las partículas activas compuestas tienen un diámetro de no más de 10 μm , ventajosamente de no más de 5 μm , preferentemente de no más de 3 μm y más preferentemente de no más de 1 μm . Ventajosamente, después de la etapa de molienda, las partículas activas serán de un tamaño adecuado para inhalación a la parte deseada del pulmón, por ejemplo, teniendo una MMAD en

el intervalo de 3 a 0,1 μm para la absorción en el pulmón profundo, 5 a 0,5 μm para la absorción en los bronquiolos respiratorios, 10 a 2 μm para la administración al aparato respiratorio superior y 2 a 0,05 μm para la administración a los alveolos. Por consiguiente, ventajosamente, el diámetro de al menos el 90% en peso de las partículas activas compuestas tiene un diámetro aerodinámico en el intervalo de 3 a 0,1 μm , preferentemente de 5 a 0,5 μm , ventajosamente de 10 a 2 μm , y especialmente ventajosamente de 2 a 0,05 μm . La MMAD de las partículas activas no será normalmente inferior a 0,01 μm .

Como se ha mencionado anteriormente, las partículas activas compuestas producidas después de la etapa de molienda pueden ser de un tamaño adecuado para la administración a la parte deseada del aparato respiratorio.

Sin embargo, las partículas activas compuestas pueden ser más pequeñas que el tamaño adecuado o al menos algunas de las partículas activas compuestas pueden estar, después de la etapa de molienda, en forma de aglomerados que son mayores que el tamaño adecuado. Por tanto, el procedimiento también comprende, después de la etapa de molienda, una etapa de procesamiento en la que se cambia el grado de aglomeración de las partículas activas compuestas. La etapa de procesamiento puede ser una de etapa aglomeración en la que las partículas de material activo se aglomeran para formar partículas activas compuestas aglomeradas. De esta forma pueden producirse aglomerados de un tamaño adaptado al requisito. Aunque puede usarse cualquier procedimiento de aglomeración, por ejemplo, granulación, preferentemente, las partículas activas compuestas se aglomeran en una etapa de secado (como se describe más adelante) para formar partículas activas compuestas aglomeradas. Preferentemente, la etapa de aglomeración es una etapa de secado por pulverización. Las condiciones de secado por pulverización pueden seleccionarse para producir gotitas que tienen un tamaño deseado en el intervalo de 1000 μm a 0,5 μm . El tamaño de los aglomerados producidos dependerá en gran parte de la concentración de las partículas activas compuestas en la alimentación del spray y el tamaño de gotitas. En la alimentación del spray pueden incluirse otros materiales, por ejemplo, aglutinantes. Si la etapa de molienda implica molienda en húmedo, la suspensión puede secarse por pulverización directamente después de la etapa de molienda. La aglomeración también puede realizarse en una secadora o granulador de lecho fluidizado.

Si, después de la etapa de molienda, al menos algunas de las partículas activas compuestas están en forma de aglomerados y se desea romper aquellos aglomerados o reducir su tamaño, la etapa de procesamiento puede ser una etapa de desaglomeración. La etapa de desaglomeración puede implicar la rotura mecánica de los aglomerados no deseados, por ejemplo, haciendo que pasen a través de un tamiz o sometidos a un tratamiento en un lecho fluidizado en seco, un molino de chorro, un molino de bolas u otra forma de dispositivo de molienda. La intensidad y/o la duración de esa etapa de tratamiento será, en general, menor que la etapa de molienda. La etapa de desaglomeración también puede ser una etapa de secado por pulverización debido a que, aunque el secado por pulverización como etapa de secado es particularmente útil en la preparación de partículas activas compuestas aglomeradas, mediante un control apropiado de las condiciones es posible producir las partículas activas compuestas en gran parte como partículas individuales en vez de como aglomerados.

La expresión "partículas activas compuestas aglomeradas" se refiere a partículas que consisten en más de una partícula activa compuesta, estando aquellas partículas activas compuestas adheridas entre sí. Si las partículas aglomeradas son para inhalación tendrán preferentemente una MMAD que hace que sean adecuadas para la deposición en la parte deseada del pulmón.

Preferentemente, el procedimiento comprende, después de la etapa de molienda, una etapa de secado en la que una mezcla de las partículas activas compuestas y un líquido se seca para eliminar el líquido. La mezcla puede estar en forma de una suspensión. Durante la etapa de secado, especialmente cuando se usa secado por pulverización, el grado de aglomeración de las partículas activas compuestas puede cambiar, en cuyo caso la etapa de secado es la misma etapa que la etapa de procesamiento mencionada anteriormente. Sin embargo, la etapa de secado puede incluirse por otros motivos, por ejemplo, cuando la molienda es molienda en húmedo y se desea producir partículas activas compuestas como un polvo seco.

La etapa de secado puede implicar filtración seguida de secado, o evaporación del líquido. Preferentemente, la etapa de secado es una etapa de secado por pulverización. Alternativamente, el líquido puede evaporarse lentamente o la etapa de secado puede ser una etapa de liofilización.

La molienda es preferentemente en seco, es decir, no hay líquido presente durante la molienda y la mezcla que va a molerse está en forma de una partícula seca. En ese caso puede añadirse líquido después de la etapa de molienda, normalmente con el fin de usar una etapa de secado para formar partículas activas compuestas aglomeradas, como se ha descrito anteriormente.

Ventajosamente, la etapa de molienda se lleva a cabo a una temperatura reducida, por ejemplo, inferior a 10°C y preferentemente inferior a 0°C. Tales condiciones de temperatura baja pueden aumentar la eficiencia de la etapa de molienda y/o reducir la descomposición del material activo.

La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo y de la naturaleza del material activo y/o material de excipiente. En general, la cantidad de material aditivo en las partículas compuestas no será superior al 60% en peso, basado en el peso del material activo y/o material de

excipiente. Sin embargo, se cree que para la mayoría de los materiales aditivos la cantidad de material aditivo debería estar en el intervalo del 40% al 0,25%, preferentemente del 30% al 0,5%, más preferentemente del 20% al 2%, basado en el peso total del material aditivo y el material activo que se muele. En general, la cantidad de material aditivo es al menos el 0,01% en peso basado en el peso del material activo.

- 5 Las expresiones "partículas de aditivo" y "partículas de material aditivo" se usan indistintamente en el presente documento. Las partículas de aditivo comprenden uno o más materiales aditivos. Preferentemente, las partículas de aditivo consisten esencialmente en el material aditivo.

10 Ventajosamente, el material aditivo es un material antiadherente y tenderá a disminuir la cohesión entre las partículas activas compuestas y entre las partículas activas compuestas y cualquier otra partícula presente en la composición farmacéutica.

Ventajosamente, el material aditivo es un agente antifricción (deslizante) y dará una mejor fluidez de la composición farmacéutica en, por ejemplo, un inhalador de polvo seco que conducirá a una mejor reproducibilidad de la dosis.

15 Cuando se hacer referencia a un material antiadherente, o a un agente antifricción, la referencia es para incluir aquellos materiales que pueden disminuir la cohesión entre las partículas, o que tenderán a mejorar la fluidez del polvo en un inhalador, aún cuando no puedan denominarse normalmente en lo sucesivo material antiadherente o agente antifricción. Por ejemplo, la leucina es un material antiadherente como se define en el presente documento y generalmente se cree que es un material antiadherente, pero la lecitina también es un material antiadherente como se define en el presente documento, aún cuando generalmente no se cree que sea un antiadherente, debido a que
20 tenderá a disminuir la cohesión entre las partículas activas compuestas y entre las partículas activas compuestas y cualquier otra partícula presente en la composición farmacéutica.

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

Se apreciará que la composición química del material aditivo es de particular importancia. Preferentemente, el material aditivo es una sustancia animal o vegetal que se produce naturalmente.

25 Ventajosamente, el material aditivo incluye uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos y péptidos y derivados de los mismos. Los aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son fisiológicamente aceptables y dan liberación aceptable de las partículas activas con la inhalación.

30 Es particularmente ventajoso que el material aditivo comprenda aminoácidos. El material aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. Preferentemente, las partículas de aditivo consisten sustancialmente en un aminoácido, más preferentemente en leucina, ventajosamente L-leucina. También pueden usarse las formas D y DL. Como se indica anteriormente, se ha encontrado que la leucina da una dispersión particularmente eficiente de las partículas activas con la inhalación.

35 El material aditivo puede incluir una o más sustancias solubles en agua. Esto ayuda en la absorción de la sustancia por el cuerpo si el aditivo llega al pulmón inferior. El material aditivo puede incluir iones dipolares, que pueden ser iones dipolares.

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

40 Preferentemente, el material aditivo comprende un estearato metálico o un derivado del mismo, por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearil-lactilato de sodio. Ventajosamente, el material aditivo comprende un estearato metálico. Por ejemplo, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio. Preferentemente, el material aditivo comprende estearato de magnesio.

45 El material aditivo puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en el 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 oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcido, ácido behénico o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo. Ejemplos específicos de tales materiales son: fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general.

50 Otros materiales aditivos posibles incluyen benzoato sódico, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón.

El material aditivo comprende preferentemente uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, lecitinas, fosfolípidos, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo y estearatos metálicos (especialmente estearato de magnesio).

Las expresiones “partículas activas” y “partículas de material activo” se usan indistintamente en el presente documento. Las partículas activas citadas a lo largo de toda la memoria descriptiva comprenderán uno o más agentes farmacológicamente activos. Las partículas activas consisten ventajosamente esencialmente en uno o más agentes farmacológicamente activos. Agentes farmacológicamente activos adecuados pueden ser materiales para uso terapéutico y/o profiláctico. Los agentes activos que pueden incluirse en la formulación incluyen aquellos productos que normalmente se administran oralmente por inhalación para el tratamiento de enfermedad tal como enfermedad respiratoria, por ejemplo, β -agonistas.

Las partículas activas pueden comprender al menos un β_2 -agonista, por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados de terbutalina, salbutamol, salmeterol y formeterol. Si se desea, las partículas activas pueden comprender más de uno de aquellos agentes activos, siempre que sean compatibles entre sí en condiciones de almacenamiento y uso. Preferentemente, las partículas activas son partículas de sulfato de salbutamol. Debe entenderse que las referencias en el presente documento a cualquier agente activo incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los β_2 -agonistas mencionados anteriormente, los derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, que incluyen sulfatos.

Las partículas activas pueden ser partículas de bromuro de ipatropio.

Las partículas activas pueden incluir un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser fluticasona. El principio activo puede incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromilo. El principio activo puede incluir un antagonista del receptor de leucotrieno.

Las partículas activas pueden incluir un hidrato de carbono, por ejemplo, heparina.

Las partículas activas pueden comprender ventajosamente un agente farmacológicamente activo para uso sistémico y ventajosamente pueden absorberse en el aparato circulatorio por los pulmones. Por ejemplo, las partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos tales como ADNsa, leucotrienos o insulina. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener en particular aplicación en la administración de insulina a pacientes diabéticos, preferentemente evitando técnicas de administración normalmente invasivas usadas para ese agente. Las partículas activas compuestas también podrían usarse para la administración local de otros agentes, por ejemplo, para el alivio de dolor (por ejemplo, analgésicos tales como tantanilo o dihidroergotamina que se usa para el tratamiento de migraña), actividad anticancerosa, antivíricos, antibióticos o la administración local de vacunas al tracto respiratorio.

Aunque frecuentemente se deseará obtener las partículas activas compuestas en forma seca como se ha descrito anteriormente, cuando la composición farmacéutica es una que comprenda un líquido, por ejemplo, como propulsor, puede ser preferible que las partículas activas se muelan en presencia de ese líquido y omitir la etapa de secado, usando simplemente la suspensión de las partículas activas compuestas en el líquido como componente en la composición farmacéutica. Por tanto, por ejemplo, si la composición farmacéutica es para su uso en un pMDI, las partículas activas y el material aditivo pueden molerse en presencia de propulsor líquido (a presión o por debajo de la temperatura ambiente si fuera necesario). La suspensión resultante puede usarse directamente en un pMDI o pueden añadirse materiales adicionales, por ejemplo, más propulsor, tensioactivos o codisolventes.

Por consiguiente, la invención también proporciona en una realización un procedimiento de preparación de partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento una etapa de molienda en la que partículas de material activo se muelen en presencia de un líquido y un material aditivo que es adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la descarga de un dispositivo de administración.

Preferentemente, el líquido comprende un propulsor adecuado para su uso en un pMDI. Propulsores adecuados incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (difluoroclorometano), HCFC-123 (diclorotrifluoroetano), HCFC-124 (clorotetrafluoroetano), éter dimetílico, propano, n-butano, isobutano, HFA-125 (pentafluoroetano) y HFA-152 (difluoroetano).

Sin embargo, si se desean aislar las partículas activas compuestas secas (o aglomerados de las mismas), el procedimiento también puede incluir una etapa de secado, preferentemente una etapa de secado por pulverización. Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona un procedimiento de preparación de partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento

una etapa de molienda en húmedo en la que las partículas de material activo se muelen en presencia de un líquido y un material aditivo que es adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la descarga de un dispositivo de administración; y una etapa de secado en la que el líquido se elimina.

Como se ha explicado anteriormente, las condiciones de la etapa de secado, que es preferentemente una etapa de secado por pulverización, pueden elegirse tanto para proporcionar partículas activas compuestas aglomeradas de un tamaño deseado como para proporcionar partículas sustancialmente sin aglomerar, es decir, partículas activas compuestas individuales.

En algunos casos puede ser preferible realizar la etapa de molienda en ausencia de líquido (molienda en seco). Las partículas activas compuestas pueden entonces aglomerarse mezclando con un líquido y secarse para dar partículas activas compuestas aglomeradas. Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona un procedimiento de preparación de partículas activas compuestas aglomeradas para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento:

una etapa de molienda en seco en la que partículas de material activo se muelen en presencia de un material aditivo que es adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la descarga de un dispositivo de administración; y

una etapa de aglomeración en la que las partículas activas compuestas se mezclan con un líquido y la mezcla se seca para eliminar el líquido.

La invención también proporciona partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica para inhalación, más preferentemente un polvo para un inhalador de polvo seco.

La invención también proporciona partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo cada partícula activa compuesta una partícula de material activo y material aditivo sobre la superficie de esa partícula de material activo, teniendo las partículas activas compuestas una mediana del diámetro aerodinámico másico no superior a $2\ \mu\text{m}$, siendo el material aditivo adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la descarga de un dispositivo de administración. Preferentemente, las partículas activas compuestas tienen una MMAD no superior a $1\ \mu\text{m}$, especialmente ventajosamente no superior a $0,5\ \mu\text{m}$. Como se observa anteriormente, las partículas compuestas pueden estar en forma de partículas compuestas aglomeradas.

La MMAD puede determinarse usando un impactador, por ejemplo, un impactador de líquido de múltiples etapas. Los diámetros medios volumétricos y las mediciones de la proporción de partículas que tienen un diámetro inferior a un cierto valor pueden determinarse por el procedimiento de dispersión de luz láser de Malvern.

De forma ventajosa, las partículas activas compuestas no comprenden cantidades significativas (más del 10% en peso) de un polímero de un tipo que haría que las partículas se volvieran pegajosas. Tales polímeros incluyen polímeros de un ácido alfa-hidroxicarboxílico, por ejemplo, ácido poliláctico, copolímeros de ácido láctico y copolímeros de bloque tales como copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno o poloxaminas.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende partículas activas compuestas. Preferentemente, la composición farmacéutica es un polvo seco y es adecuada para su uso en un inhalador de polvo seco. Tales composiciones farmacéuticas pueden comprender esencialmente sólo las partículas activas compuestas o pueden comprender componentes adicionales tales como partículas de vehículo y aromatizantes. Las partículas de vehículo pueden ser de cualquier material de excipiente aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas de vehículo pueden estar compuestas por uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar, polioles y azúcares cristalinos. Otros vehículos adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y carbonato cálcico, sales orgánicas tales como lactato sódico y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. Ventajosamente, las partículas de vehículo son de un poliol. En particular, las partículas de vehículo pueden ser partículas de azúcar cristalina, por ejemplo, manitol, dextrosa o lactosa. Preferentemente, las partículas de vehículo son de lactosa.

Ventajosamente, sustancialmente todas las partículas de vehículo (en peso) tienen un diámetro que se encuentra entre $20\ \mu\text{m}$ y $1000\ \mu\text{m}$, más preferentemente $50\ \mu\text{m}$ y $1000\ \mu\text{m}$. Preferentemente, el diámetro de sustancialmente todas las partículas de vehículo (en peso) es inferior a $355\ \mu\text{m}$ y se encuentra entre $20\ \mu\text{m}$ y $250\ \mu\text{m}$. Preferentemente, al menos el 90% en peso de las partículas de vehículo tiene un diámetro entre $60\ \mu\text{m}$ y $180\ \mu\text{m}$. El diámetro relativamente grande de las partículas de vehículo mejora la oportunidad de que otras partículas más pequeñas se unan a las superficies de las partículas de vehículo y se proporcionen buenas características de fluidez y de arrastre y liberación mejorada de las partículas activas en las vías respiratorias para aumentar la deposición de las partículas activas en el pulmón inferior.

La relación a la que las partículas de vehículo (si están presentes) y las partículas activas compuestas se mezclan dependerá, por supuesto, del tipo de dispositivo de inhalador usado, del tipo de partícula activa usada y de la dosis requerida. Las partículas de vehículo pueden estar presentes en una cantidad de al menos el 50%, más preferentemente del 70%, ventajosamente del 90% y lo más preferentemente del 95% basado en el peso combinado de las partículas activas compuestas y las partículas de vehículo.

Si las partículas de vehículo están incluidas en la composición farmacéutica, esa composición también incluye preferentemente partículas de excipiente pequeñas que tienen, por ejemplo, un tamaño de partícula entre $5\ \mu\text{m}$ y $20\ \mu\text{m}$. Preferentemente, las partículas de excipiente pequeñas están presentes en una cantidad del 1% al 40%, más preferentemente del 5% al 20% basado en el peso de las partículas de vehículo.

Las composiciones para su uso en un inhalador de polvo seco que incluyen partículas de vehículo incluirán preferentemente al menos el 2%, más preferentemente al menos el 5% y lo más preferentemente al menos el 10%

5 en peso de las partículas activas compuestas basado en la masa total de la composición. Las partículas activas compuestas son especialmente adecuadas para composiciones de polvo seco que no incluyen cantidades significativas de partículas de vehículo y en tales composiciones las partículas activas compuestas estarán preferentemente presentes en una proporción de al menos el 60%, más preferentemente de al menos el 80% en peso basado en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede comprender un propulsor y ser adecuado para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida.

10 La invención también proporciona el uso de un material aditivo como una ayuda de molienda en la molienda de partículas de material activo. El término ayuda de molienda debería entenderse para referirse a una sustancia que reduce la cantidad de energía requerida para moler las partículas de material activo y/o material de excipiente.

Ahora se describirán realizaciones de la invención para los fines de ilustración sólo con referencia a las figuras en las que:

15 Las Figuras 1 y 2 son micrografías electrónicas de barrido de las partículas activas compuestas del Ejemplo 1;
 la Figura 3 es una micrografía electrónica de barrido de las partículas activas compuestas del Ejemplo 1a;
 la Figura 4 es una micrografía electrónica de barrido de las partículas compuestas del Ejemplo 2;
 la Figura 5 es una micrografía electrónica de barrido de la misma muestra de partículas mostrada en la Figura 4 pero a un mayor aumento;
 20 la Figura 6 es una micrografía electrónica de barrido de las partículas compuestas del Ejemplo 3;
 la Figura 7 es una micrografía electrónica de barrido de la misma muestra de partículas mostrada en la Figura 6 pero a un mayor aumento;
 la Figura 8 es un dibujo esquemático de parte de una máquina de Mecano-Fusión; y
 las Figuras 9 y 10 son electromicrografías de partículas activas compuestas según la invención que comprenden sulfato de salbutamol y estearato de magnesio en una relación de 19:1 (Ejemplo 4).

25 Todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique en contra.

Ejemplo 1

5 g de sulfato de salbutamol micronizado (distribución del tamaño de partícula: 1 a 5 μm) y 0,5 g de estearato de magnesio se añadieron a un recipiente de molienda de acero inoxidable de 50 cm^3 junto con 20 cm^3 de diclorometano y 124 g de bolas de acero inoxidable de 3 mm. La mezcla se molió a 550 rpm en un molino centrífugo Retsch S100 durante 5 horas. El polvo se recuperó secando y tamizando para eliminar las molas del molino. En la Figura 1 se muestra una micrografía electrónica del polvo. Esto se repitió 3 veces usando leucina en lugar del estearato de magnesio y en la Figura 2 se muestra una micrografía electrónica del polvo. Los polvos mostrados en las Figuras 1 y 2 parecen tener partículas en el intervalo de tamaño de 0,1 a 0,5 μm .

Ejemplo 1a

35 Se combinaron sulfato de salbutamol micronizado y estearato de magnesio como partículas en una suspensión en la relación 10:1 en propanol. Esta suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 durante 5 pases secuenciales a través del sistema a 25.000 psi (172,4 MPa). Entonces, este material seco se recuperó evaporando el propanol. Las partículas se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 2

40 Se encontró que, al secar, el polvo preparado en el Ejemplo 1 que incluía estearato de magnesio como material aditivo formaba ensamblajes de partículas primarias que eran difíciles de desaglomerar. Una muestra de este polvo se volvió a dispersar por molienda con bolas durante 90 minutos a 550 rpm en una mezcla de etanol, polivinilpirrolidona (PVPK30) y propulsor líquido HFA227 para dar la siguiente composición:

0,6% peso/peso	Partículas compuestas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio
0,2% peso/peso	PVPK30
5,0% peso/peso	Etanol
94,2% peso/peso	HFA 227

(La PVP se incluyó para estabilizar la suspensión de las partículas compuestas en el etanol/HFA227).

45 La suspensión pudo usarse directamente como en un pMDI. Sin embargo, en este ejemplo, la composición se pulverizó de una lata presurizada a través de un orificio de ~0,4 mm de diámetro para producir partículas activas compuestas secas de sulfato de salbutamol y estearato de magnesio con PVP. Aquellas partículas (mostradas en las Figuras 4 y 5) se recogieron y se examinaron y se encontró que estaban en el intervalo de tamaño aerodinámico

de 0,1 a 4 μm .

Ejemplo 3

El procedimiento del Ejemplo 2 se repitió, excepto que la composición fue del siguiente modo:

3% peso/peso	Partículas compuestas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio
1% peso/peso	PVPK30
3% peso/peso	Etanol
93% peso/peso	HFA 227

Las partículas producidas se muestran en las Figuras 6 y 7.

5 Ejemplo 4 Mezclas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio

a) Estearato de magnesio homogeneizado

Se suspendieron 240 g de estearato de magnesio (Riedel de Haen, tamaño de partícula por difracción láser de Malvern: $d_{50} = 9,7 \mu\text{m}$) en 2150 g de dicloroetano. Entonces, esa suspensión se mezcló durante 5 minutos en una mezcladora de alto cizallamiento Silverson. Entonces, la suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C₅₀ equipado con un intercambiador de calor a 10000 psi (68,9 MPa) durante 20 minutos en modo de circulación (300 cm^3/min) durante 20 minutos. Entonces, la suspensión se circuló a presión atmosférica durante 20 minutos dejando que se enfriara. Al día siguiente, la suspensión se procesó en modo de circulación (260 cm^3/min) a 20000 psi (137,9 MPa) durante 30 minutos. El dicloroetano se eliminó mediante evaporación rotatoria seguido de secado en un horno a vacío a 37°C durante la noche. La torta resultante de material se rompió moliendo con bolas durante 1 minuto. El estearato de magnesio homogeneizado tuvo un tamaño de partícula inferior a 2 μm .

b) Se preparó una mezcla 9:1 en peso de sulfato de salbutamol y estearato de magnesio homogeneizado que tenía un tamaño de partícula inferior a 2 μm mezclando los dos materiales con una espátula. Una micrografía electrónica del material mezclado mostró que la mayoría de la mezcla estaba en forma de partículas aglomeradas, teniendo los aglomerados diámetros de 50 μm y superiores. Entonces, la mezcla se procesó en un molino Mecano-Fusión (Hosokawa) del siguiente modo:

Datos de la máquina:	Hosokawa Mecano-Fusión:	AMS-Mini
	Accionamiento:	2,2 kW
	Carcasa:	Acero inoxidable
	Rotor:	Acero inoxidable
	Rascador:	Ninguno
	Refrigeración:	Agua
	Purga con gas:	Ninguna

El dispositivo Mecano-Fusión (véase la Figura 8) comprende un tambor 1 cilíndrico que tiene una pared 2 interna. En uso, el tambor gira a alta velocidad. El polvo 3 de las partículas activas y de aditivo es lanzado por la fuerza centrífuga contra la pared 2 interna del tambor 1. Un brazo 4 fijo sobresale del interior del tambor en una dirección radial. En el extremo del brazo más próximo a la pared 2 el brazo está provisto de un miembro 5 que presenta una superficie 6 arqueada, de radio de curvatura inferior al de la pared 2 interna, hacia esa pared interna. Como el tambor 1 gira, lleva el polvo 3 al espacio entre la superficie 6 arqueada y la pared 2 interna para así comprimir el polvo. El espacio es de una anchura predeterminada fija. Puede proporcionar un rascador (no mostrado en la Figura 8) para rascar el polvo comprimido de la pared del tambor.

Todas las muestras se premezclaron durante 5 minutos funcionando la máquina a 1000 rpm. Entonces, la velocidad de la máquina se aumentó a 5050 rpm durante 30 minutos. El procedimiento se repitió para sulfato de salbutamol/estearato de magnesio en las siguientes relaciones de peso: 19:1, 3:1, 1:1.

Las micrografías electrónicas del material procesado a 19:1 se muestran en las Figuras 9 y 10 e indican que el material estuvo principalmente en forma de pequeñas partículas simples de diámetro inferior a 5 μm o en aglomerados muy sueltos de tales partículas siendo sólo visible un aglomerado del tipo original.

Entonces, las mezclas a 3:1 y 19:1 se cargaron cada una en una cápsula de 20 mg y se calcinaron a partir de un impactador de dos fases. También se calcinó una muestra de sulfato de salbutamol sin procesar a partir del TSI para proporcionar una comparación.

Entonces se calcularon las fracciones de partículas finas y se facilitan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la fracción de partículas finas para mezclas de sulfato de salbutamol

Composición	Fracción de partículas finas en %
Sulfato de salbutamol	28
Sulfato de salbutamol/estearato de magnesio 19:1	66
Sulfato de salbutamol/ estearato de magnesio 3:1	66

Ejemplo 5:

5 Se combinaron glicopirrolato micronizado y estearato de magnesio homogeneizado (como se describe en el Ejemplo 4) en una relación de peso de 75:25. Entonces, esta mezcla (~20 g) se molió en el sistema Mecano-Fusión AMS-Mini del siguiente modo. El polvo se premezcló durante 5 minutos a ~900 rpm. Entonces, la velocidad de la máquina se aumentó a -4.800 rpm durante 30 minutos. Durante el tratamiento de molienda, la máquina Mecano-Fusión operó con un espacio de 3 mm entre el elemento y la pared del recipiente y se aplicó refrigeración con agua. Entonces, el polvo de partículas activas compuestas se recuperó del recipiente del tambor.

10 El experimento se repitió usando el mismo procedimiento, pero la partícula activa y el estearato de magnesio homogeneizado se combinaron en la relación 95:5 y se molieron durante 60 minutos a 4.800 rpm.

15 Este procedimiento anterior se repitió usando el mismo procedimiento con una muestra de salicilato de sodio como fármaco modelo y el estearato de magnesio homogeneizado en la relación 90:10, en el que el salicilato de sodio había sido producido como esferas de tamaño aproximadamente micrométrico por secado por pulverización a partir de una secadora por pulverización Buchi 191.

Se realizó que la forma esférica de estas partículas podría ser ventajosa en el procedimiento de recubrimiento. La molienda fue durante 30 minutos a 4.800 rpm.

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica para administración pulmonar, comprendiendo el procedimiento una etapa de molienda en la que partículas de material activo se muelen en presencia de partículas de un material aditivo de manera que se garantiza una rotura suficiente de los aglomerados de tanto el material activo como el material aditivo, una dispersión y distribución homogénea del material aditivo sobre el material activo, y de manera que las partículas de material aditivo se fusionan con la superficie de las partículas de material activo, siendo el material aditivo adecuado para la promoción de la dispersión de las partículas activas compuestas tras la actuación de un inhalador, implicando la etapa de molienda:
- (a) hacer pasar una mezcla de partículas de material aditivo y partículas de material activo, en un líquido, a través de un estrechamiento a presión;
- (b) usar un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las partículas es obligado a pasar a través de una válvula de alta presión que produce condiciones de alto cizallamiento y turbulencia;
- (c) comprimir una mezcla de las partículas activas y las partículas de aditivo en un espacio de anchura predeterminada;
- (d) moler con bolas; o
- (e) moler con chorro de aire partículas de material aditivo con partículas de material activo, en el que, cuando la etapa de molienda es (e), moler con chorro de aire, el material aditivo incluye uno o más de: un aminoácido o derivado del mismo; un péptido o derivado del mismo; un fosfolípido o derivado del mismo; un estearato metálico o derivado del mismo; benzoato sódico, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio, almidón; un material tensioactivo que incluye un material que es tensioactivo en el estado sólido que puede ser soluble o insoluble en agua, lecitina que incluye lecitina de soja; un ácido graso en estado sólido que incluye ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcico, ácido behénico o derivados (incluyendo ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo, fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, ácido láurico y sus sales que incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos que incluyen Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que el espacio no es superior a 10 mm de ancho.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la etapa de molienda implica Mecano-Fusión o Ciclo mezclado.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la etapa de molienda implica hibridación.
5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, en el que la mediana del diámetro aerodinámico másico (MMAD) de las partículas de material activo y/o de las partículas de material aditivo se reduce sustancialmente durante la etapa de molienda.
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que después de la etapa de molienda la mediana del diámetro aerodinámico másico de las partículas activas compuestas no es superior a 10 μm .
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que también comprende, después de la etapa de molienda, una etapa de procesamiento en la que se cambia el grado de agregación de las partículas activas compuestas.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la etapa de procesamiento es una etapa de aglomeración o una etapa de desaglomeración.
9. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que después de la etapa de molienda se añade líquido, seguido de una etapa de secado en la que la mezcla de las partículas activas compuestas y el líquido se seca para eliminar el líquido.
10. Un procedimiento según la reivindicación 9 durante el cual, en la etapa de secado, las partículas activas compuestas se aglomeran para formar partículas activas compuestas aglomeradas.
11. Un procedimiento según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la etapa de secado es una etapa de secado por pulverización o una etapa de liofilización.
12. Un procedimiento según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que en la etapa de secado el líquido se evapora lentamente.
13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material aditivo comprende un aminoácido, un fosfolípido o un estearato metálico.
14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el estearato metálico es estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio.

15. Partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica obtenible mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Partículas activas compuestas según la reivindicación 15 que están en forma de partículas activas compuestas aglomeradas.
- 5 17. Partículas activas compuestas según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en las que las partículas de aditivo forman un recubrimiento sobre las superficies de las partículas de material activo, preferentemente en las que el recubrimiento es un recubrimiento discontinuo y/o en las que el recubrimiento no es superior a 1 μm de espesor.
- 10 18. Una composición farmacéutica que comprende partículas activas compuestas como se fabrican mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o partículas activas compuestas según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17.
19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18 que es un polvo seco y es adecuada para su uso en un inhalador de polvo seco, o que comprende un propulsor y es adecuada para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida.



Fig 1

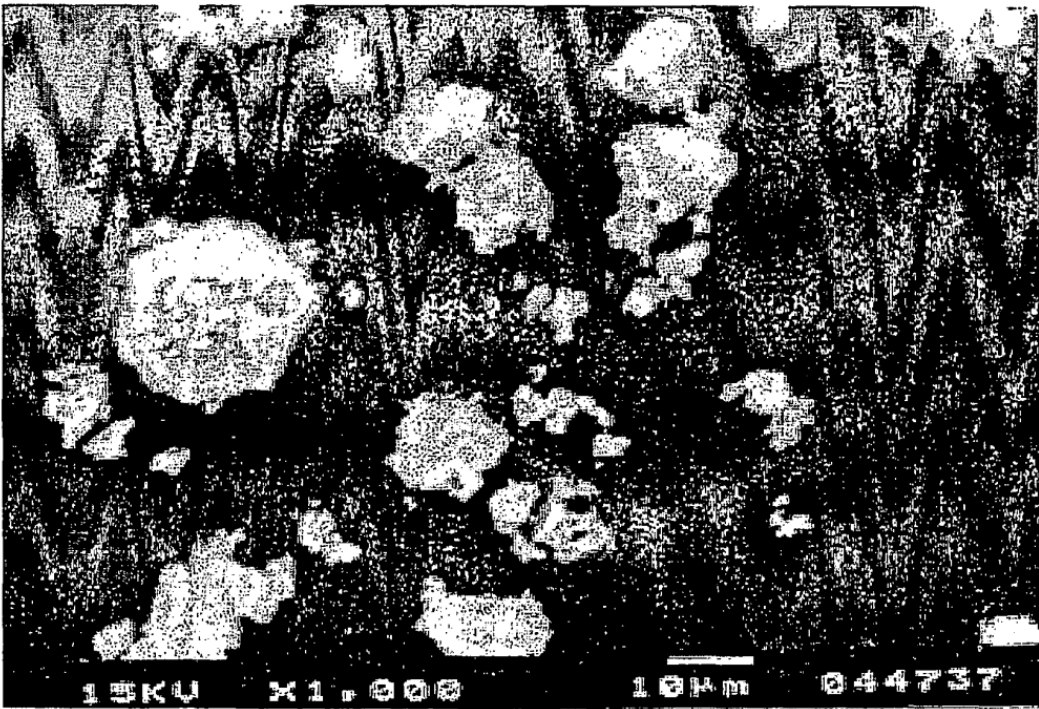


Fig 2



Fig 3

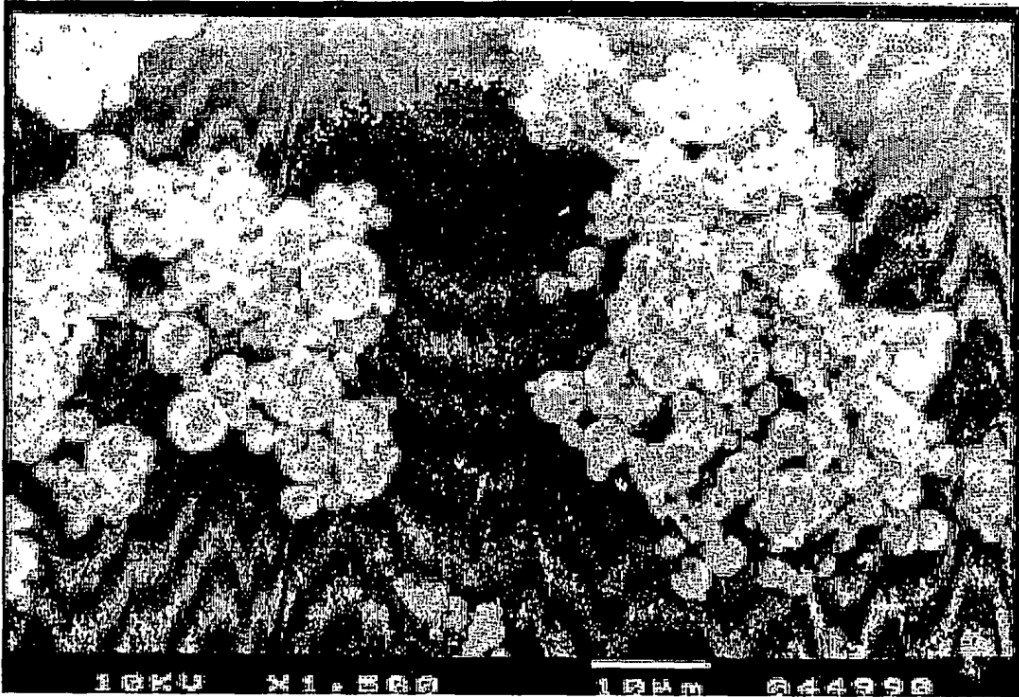


Fig 4

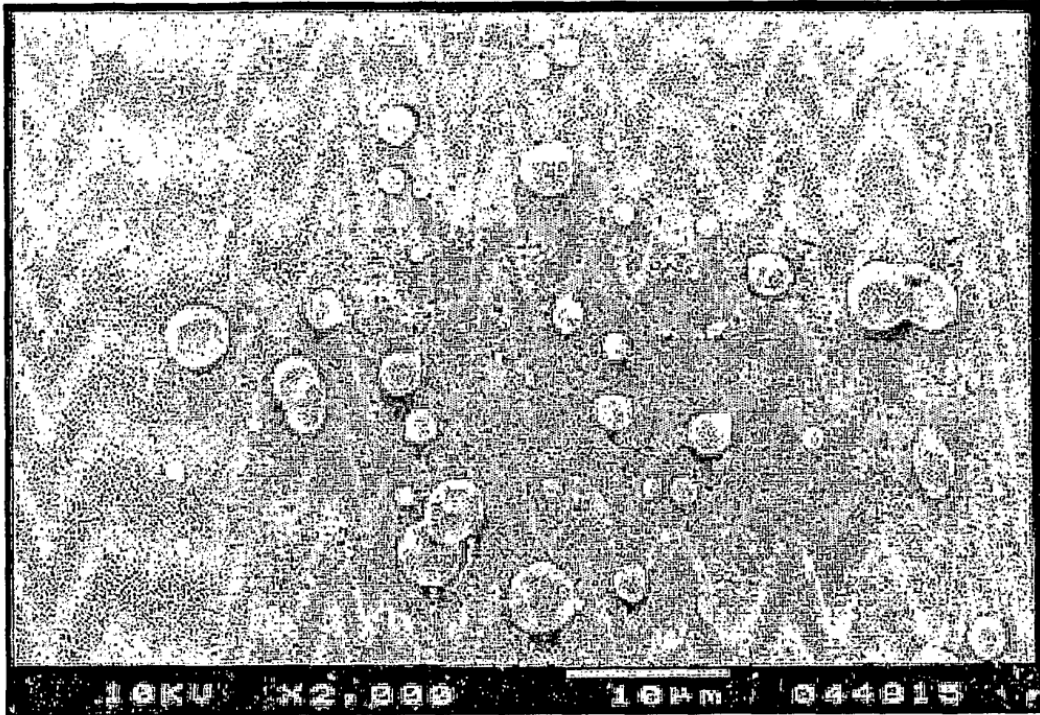


Fig 6

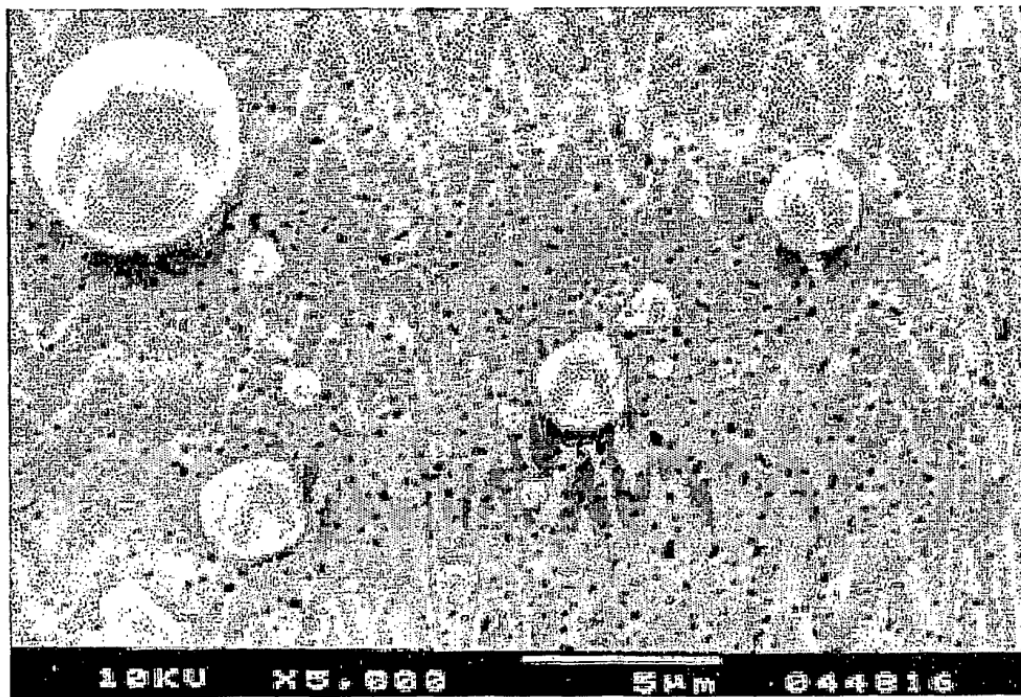
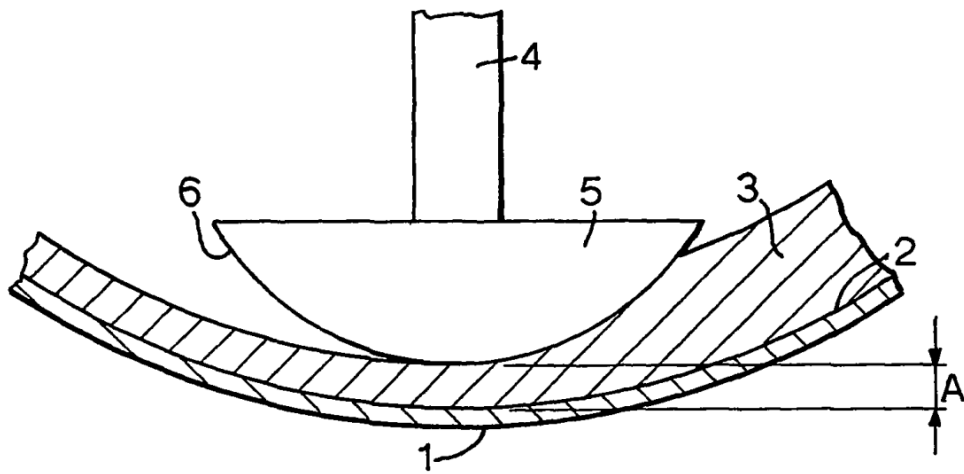


Fig 7

Fig.8.



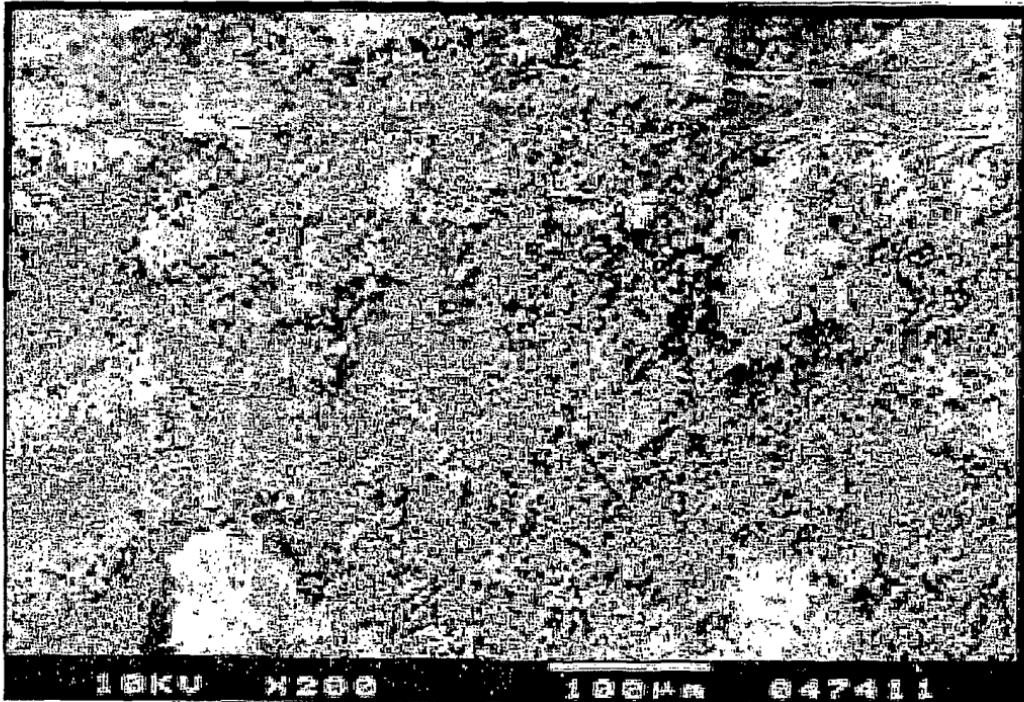


Fig 9



Fig 10