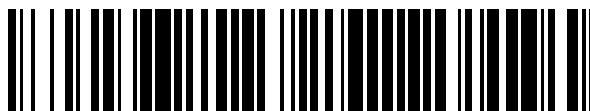


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 007**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06004066 .4**

96 Fecha de presentación: **31.01.1996**

97 Número de publicación de la solicitud: **1666023**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **MEJORAS EN Y RELATIVAS A PARTÍCULAS PORTADORAS PARA SU USO EN INHALADORES DE POLVO SECO.**

30 Prioridad:
26.10.1995 GB 9521937
31.01.1995 GB 9501841

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

72 Inventor/es:
Staniforth, John

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

74 Agente: **Campello Estebaranz, Reyes**

ES 2 375 007 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

Mejoras en y relativas a partículas portadoras para uso en inhaladores de polvo seco.

5 Esta invención se refiere a partículas portadoras para uso en inhaladores de polvo seco. Más particularmente, la invención se refiere a un método de producción de tales partículas, a un polvo seco que incorpora las partículas y a las partículas propiamente dichas.

Los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administración de productos farmacéuticos al tracto respiratorio por inhalación. Los inhaladores se utilizan ampliamente, en particular en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio.

10 Existen varios tipos de inhalador disponibles actualmente. El tipo más utilizado es un inhalador presurizado de dosis medidas (MDI) que utiliza un propelente para expeler gotitas que contienen el producto farmacéutico al tracto respiratorio. Dichos dispositivos son desventajosos por motivos ambientales dado que utilizan a menudo propelentes CFC, y por motivos clínicos relacionados con las características de inhalación de los dispositivos.

15 Un dispositivo alternativo al MDI es el inhalador de polvo seco. El suministro de partículas de polvo seco de productos farmacéuticos al tracto respiratorio presenta ciertos problemas. El inhalador debería suministrar la proporción máxima posible de las partículas activas expelidas a los pulmones, con inclusión de una proporción significativa al pulmón inferior, preferiblemente a las bajas capacidades de inhalación a las que se ven limitados algunos pacientes, especialmente los asmáticos. Sin embargo, se ha encontrado que, cuando se utilizan los dispositivos inhaladores de polvo seco disponibles actualmente, en muchos casos sólo aproximadamente 10% de las partículas activas que salen del dispositivo durante la inhalación se depositan en el pulmón inferior. Inhaladores
20 de polvo seco más eficientes proporcionarían beneficios clínicos.

El tipo de inhalador de polvo seco utilizado tiene una importancia significativa para la eficiencia de suministro en un intervalo de condiciones de flujo de aire de las partículas activas al tracto respiratorio. Asimismo, las propiedades físicas de las partículas activas utilizadas afectan tanto a la eficiencia y reproducibilidad de suministro de las partículas activas como al sitio de deposición en el tracto respiratorio.

25 A la salida del dispositivo inhalador, las partículas activas deberían formar un aerocoloide física y químicamente estable que se mantiene en suspensión hasta que alcanza un bronquiolo conductor o una ramificación más pequeña del árbol pulmonar u otro sitio de absorción preferiblemente en el pulmón inferior. Una vez en el sitio de absorción, la partícula activa debería ser susceptible de recogida eficiente por la mucosa pulmonar sin que partícula activa alguna sea exhalada del sitio de absorción.

30 El tamaño de las partículas activas es importante. Para el suministro eficaz de partículas activas en la parte profunda de los pulmones, las partículas activas deben ser pequeñas, con un diámetro aerodinámico equivalente comprendido sustancialmente en el intervalo de 0,1 a 5 µm, aproximadamente esféricas y monodispersas en el tracto respiratorio. Las partículas pequeñas son, sin embargo, termodinámicamente inestables debido a su alta ratio de superficie a volumen, que proporciona un exceso significativo de energía libre superficial y favorece la aglomeración de las partículas. En el inhalador, la aglomeración de las partículas pequeñas y la adherencia de las partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas activas abandonen el inhalador como aglomerados grandes o sean incapaces de salir del inhalador y se mantengan adheridas al interior del inhalador.

40 La incertidumbre en cuanto al grado de aglomeración de las partículas entre cada actuación del inhalador y también entre diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una reproducibilidad deficiente de la dosis. Se ha encontrado que los polvos son reproduciblemente fluidizables, y por consiguiente extraíbles fiablemente de un dispositivo inhalador, cuando las partículas tienen un diámetro mayor que 90 µm.

Por consiguiente, para proporcionar el aerosol de polvo seco más eficaz, las partículas deberían ser grandes mientras se encuentran en el inhalador, pero pequeñas cuando llegan al tracto respiratorio.

45 En un intento de conseguir dicha situación, un tipo de polvo seco para uso en inhaladores de polvo seco puede incluir partículas portadoras a las cuales se adhieren las partículas activas finas mientras se encuentran en el dispositivo inhalador, pero que se dispersan de las superficies de las partículas portadoras durante la inhalación en el tracto respiratorio para dar una suspensión fina. Las partículas portadoras son a menudo partículas grandes de tamaño mayor que 90µm de diámetro para dar propiedades satisfactorias de flujo como se ha indicado arriba. Las
50 partículas pequeñas con un diámetro inferior a 10µm pueden depositarse en la pared del dispositivo inhalador y tener propiedades de flujo y arrastre deficientes, conduciendo a una uniformidad deficiente de la dosis.

La eficiencia incrementada de redispersión de las partículas activas finas de los aglomerados o de las superficies de las partículas portadoras durante la inhalación se considera como un paso crítico en la mejora de la eficiencia de los inhaladores de polvo seco.

Es sabido que las propiedades de superficie de una partícula portadora son importantes. La forma y la textura de la partícula portadora deberían ser tales que proporcionen una fuerza de adhesión suficiente para retener las partículas activas en la superficie de la partícula portadora durante la fabricación del polvo seco y en el dispositivo de suministro antes del uso, pero dicha fuerza de adhesión debería ser suficientemente baja para permitir la dispersión de las partículas activas en el tracto respiratorio.

Con objeto de reducir la fuerza de adhesión entre las partículas portadoras y las partículas activas, se ha propuesto añadir un componente ternario. En particular, utilizando partículas portadoras de lactosa y partículas activas de salbutamol, se ha propuesto añadir partículas de estearato de magnesio o Aerosil 200 (nombre comercial de Degussa para dióxido de silicio coloidal) en una cantidad de 1,5% en peso basada en el peso de las partículas portadoras a una mixtura lactosa-salbutamol.

La conclusión de dicha propuesta, sin embargo, fue que, aunque la adhesión entre las partículas portadoras y las partículas activas se reducía por la presencia de las partículas del aditivo, la adición de las partículas del aditivo era indeseable.

WO 87/05213 describe un excipiente que puede utilizarse en la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de polvos para inhalación, constituidos por microgránulos de un conglomerado de uno o más diluyentes sólidos solubles en agua y un lubricante.

GB 2269992 describe una composición de polvo para inhalación que comprende al menos un fármaco microfino y un portador, en la cual al menos una porción de dicho portador comprende un agente antiestático tal como un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán, dioctil-sulfosuccinato de sodio o una sal de amina grasa de un ácido alquilarilsulfónico.

WO 95/00127 describe una preparación terapéutica para inhalación que comprende insulina y una sustancia que mejora la absorción de insulina en el tracto respiratorio inferior.

Nuha Kassem (tesis PhD, 1990, Department of Pharmacy, King's College, Universidad de Londres), describe la producción de nebulizaciones profundamente inspirables de mezclas de polvo seco.

Es un objeto de la invención proporcionar un método para producir un polvo para uso en inhaladores de polvo seco, y proporcionar un polvo que mitiga los problemas mencionados anteriormente.

Se ha encontrado que, contrariamente a la doctrina de la técnica anterior a que se ha hecho referencia arriba, la presencia de partículas de aditivo que se fijan a las superficies de las partículas portadoras para promover el desprendimiento de las partículas activas de las partículas portadoras es ventajosa con la condición de que las partículas de aditivo no se añadan en una cantidad tal que las partículas activas se segreguen de las superficies de las partículas portadoras durante la fabricación del polvo seco y en el dispositivo de suministro antes del uso. Adicionalmente, se ha encontrado que la cantidad requerida de las partículas de aditivo es sorprendentemente pequeña y que, si se añade una mayor cantidad, no se producirá beneficio adicional alguno en términos de eficiencia de inhalación, y en cambio se verá afectada desfavorablemente la capacidad para procesar la mixtura. La cantidad requerida de partículas de aditivo varía de acuerdo con la composición de las partículas - en el caso de que las partículas de aditivo sean de estearato de magnesio (siendo éste un material que puede utilizarse pero no se prefiere), los autores de la invención han encontrado que una cantidad de 1,5% en peso basada en el peso total del polvo es demasiado grande y causa segregación prematura de las partículas activas con respecto a las partículas portadoras. Los autores de la invención creen que las mismas consideraciones son aplicables en el caso de Aerosil 200.

La presente invención proporciona un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, como se expone en la reivindicación 1.

"Actuación del inhalador" se refiere al proceso durante el cual se retira una dosis del polvo de su posición de reposo en el inhalador, siendo usualmente inhalada por un paciente. Dicho paso tiene lugar después que el polvo se ha cargado en el inhalador listo para ser utilizado.

En esta memoria descriptiva se dan muchos ejemplos de polvos para los cuales la cantidad del material aditivo es tan pequeña que las partículas activas no tienen tendencia a desprenderse de las partículas portadoras antes de la actuación del inhalador, pero se desprenden durante el uso del inhalador. Si se desea testar si las partículas activas de un polvo tienen tendencia a desprenderse o no de las partículas portadoras antes de la actuación del inhalador puede realizarse un test. Un test adecuado se describe al final de esta memoria descriptiva; un polvo cuya homogeneidad después de vibración medida como coeficiente de variación porcentual, después de ser sometido al test descrito, es menor que aproximadamente 5% puede considerarse como aceptable. En un ejemplo de la invención descrito más adelante, el coeficiente es aproximadamente 2%, valor excelente, mientras que en un ejemplo descrito también más adelante y empleando 1,5% en peso de estearato de magnesio, el coeficiente es aproximadamente 15%, valor inaceptable.

La superficie de una partícula portadora no es usualmente lisa sino que tiene asperezas y hendiduras en su superficie. Se cree que el sitio de una aspereza o de una hendidura es un área de alta energía superficial. Las partículas activas se ven atraídas preferentemente a dichos sitios de alta energía y se adhieren más fuertemente a los mismos, causando una deposición desigual y reducida de las partículas activas en la superficie del portador. Si una partícula activa se adhiere a un sitio de alta energía, la misma se ve sometida a una fuerza de adhesión mayor que una partícula en un sitio de menor energía de la partícula portadora, y por consiguiente tendrá menos probabilidad de abandonar la superficie de la partícula portadora durante la actuación del inhalador y dispersarse en el tracto respiratorio. Por consiguiente sería sumamente ventajoso reducir el número de dichos sitios de alta energía disponibles para las partículas activas.

El material aditivo se ve atraído a y se adhiere a los sitios de alta energía en las superficies de las partículas portadoras. En la introducción de las partículas activas, muchos de los sitios de alta energía están ya ocupados, y las partículas activas ocupan por consiguiente los sitios de menor energía en las superficies de las partículas portadoras. Ello da como resultado un desprendimiento más fácil y más eficiente de las partículas activas en la corriente de aire creada por la inhalación, proporcionando con ello una deposición incrementada de las partículas activas en los pulmones.

Sin embargo, como se ha indicado arriba, se ha encontrado que la adición de más de una pequeña cantidad de material aditivo es desventajosa debido al efecto adverso sobre la capacidad para procesar la mixtura durante la fabricación comercial.

Es también ventajoso que una cantidad lo más pequeña posible del material aditivo llegue a los pulmones durante la inhalación del polvo. Aunque el material aditivo será muy ventajosamente uno cuya inhalación en los pulmones ofrece seguridad, se prefiere sin embargo que sólo una proporción muy pequeña, si acaso, del material aditivo alcance el pulmón, en particular el pulmón inferior. Las consideraciones que se aplican cuando se selecciona el material aditivo y otras características del polvo son por consiguiente distintas de las consideraciones cuando se añade un tercer componente al portador y el material activo por ciertas otras razones, por ejemplo a fin de mejorar la absorción del material activo en el pulmón, en cuyo caso sería ventajoso por supuesto que la mayor cantidad posible del material aditivo contenido en el polvo alcanzara el pulmón.

En el caso presente, como se ha indicado arriba, existirá una cantidad óptima de material aditivo, cantidad que dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo. La cantidad de material aditivo en el polvo no es mayor que 2%.

Las partículas portadoras pueden estar compuestas de cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inerte que sea aceptable para inhalación. Ventajosamente, las partículas portadoras se componen de uno o más azúcares cristalinos; las partículas portadoras pueden estar compuestas de uno o más alcoholes-azúcar o polioles. Con preferencia, las partículas portadoras son partículas de lactosa.

De modo ventajoso, sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas portadoras tienen un diámetro que está comprendido entre 20 μm y 1000 μm más preferiblemente 50 μm y 100 μm . Con preferencia, el diámetro de sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas portadoras es menor que 35 μm y está comprendido entre 20 μm y 250 μm . Con preferencia, al menos 90% en peso de las partículas portadoras tienen un diámetro comprendido entre 60 μm y 180 μm . El diámetro relativamente grande de las partículas portadoras mejora la oportunidad para que otras partículas más pequeñas lleguen a fijarse a las superficies de las partículas portadoras y proporcionen características satisfactorias de flujo y arrastre así como un desprendimiento mejorado de las partículas activas en las vías aéreas para aumentar la deposición de las partículas activas en el pulmón inferior.

Debe entenderse que, en todos los casos, el diámetro de las partículas a que se hace referencia es el diámetro aerodinámico de las partículas.

El material aditivo se añadirá a menudo en forma particulada, pero puede añadirse en forma líquida o sólida y, para algunos materiales, especialmente donde pueda no ser fácil formar partículas del material y/o donde dichas partículas deban ser especialmente pequeñas, puede ser preferible 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.

En los casos en que el material aditivo del polvo acabado se encuentra en forma particulada, la naturaleza de las partículas puede ser importante. Las partículas de aditivo pueden tener forma distinta de la esférica. En los Ejemplos comparativos 1 a 3 siguientes, las partículas de aditivo son partículas semejantes a laminillas. Alternativamente, las partículas de aditivo pueden ser angulares, por ejemplo prismáticas, o de forma dendrítica. Las partículas de aditivo que no tienen forma esférica pueden ser más fáciles de desprender de las superficies de las partículas portadoras que las partículas esféricas, no angulares, y las partículas semejantes a laminillas pueden proporcionar interacción superficial y acción deslizando mejoradas entre las partículas portadoras.

Se cree que también es 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

m^2g^{-1} . En muchos casos, se ha encontrado que es preferible material aditivo que comprenda partículas pequeñas semejantes a laminillas.

5 Ventajosamente, al menos 95% en peso de las partículas de aditivo tienen un diámetro menor que $150\mu\text{m}$, más ventajosamente menor que $100\mu\text{m}$, preferiblemente menor que $50\mu\text{m}$. Con preferencia, el diámetro mediano másico de las partículas de aditivo no es mayor que aproximadamente $10\mu\text{m}$. Las partículas de aditivo tienen preferiblemente un diámetro mediano másico menor que el diámetro mediano másico de las partículas portadoras y tendrán usualmente un diámetro mediano másico comprendido entre aproximadamente una décima y una centésima del de las partículas portadoras. El diámetro de las partículas puede calcularse por difracción láser o por otro método por el cual pueda determinarse el diámetro aerodinámico de las partículas.

10 La ratio en la que se mezclan las partículas portadoras, el material aditivo y las partículas activas dependerá, por supuesto, del tipo de dispositivo inhalador utilizado, el tipo de partículas activas utilizadas y la dosis requerida. Como se ha indicado arriba, la cantidad de material aditivo es de particular importancia. Ventajosamente, la cantidad está comprendida en el intervalo de 0,1 a 10% en peso del material aditivo basado en el peso de las partículas portadoras. Para los ejemplos que se dan más adelante, el polvo consiste preferiblemente en no menos de 0,1% en peso de material aditivo basado en el peso de las partículas portadoras y el polvo está constituido preferiblemente por al menos 0,1% en peso de partículas activas basado en el peso del polvo. Adicionalmente, las partículas portadoras están presentes preferiblemente en una cantidad de al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, en peso basado en el peso del polvo.

20 Los cálculos convencionales de la extensión de la cobertura de la superficie de las partículas portadoras por el material aditivo demuestran que para las partículas portadoras preferidas y los materiales aditivos preferidos mezclados en sus cantidades preferidas, la cantidad de material aditivo es mucho mayor que la necesaria para proporcionar un revestimiento monocapa de la partícula portadora. Por ejemplo, en el caso del Ejemplo comparativo 1 descrito más adelante, el cálculo demuestra que una pequeña fracción de porcentaje de leucina en peso es suficiente para proporcionar un revestimiento monocapa, en tanto que se emplea 1% en peso de leucina. Adicionalmente, se ha encontrado que incluso con 1% de leucina no existe "revestimiento" alguno de las partículas portadoras en el sentido en el que dicho término se utiliza normalmente en la técnica, a saber, para hacer referencia a una envoltura continua alrededor de la partícula portadora; por el contrario, la inspección de las partículas portadoras bajo un microscopio electrónico muestra que gran parte de la superficie de cada partícula de lactosa queda al descubierto, cubriendo las partículas de leucina sólo porciones limitadas de cada partícula de lactosa y formando una cubierta discontinua sobre cada partícula de lactosa. Se cree que la presencia de dicha cubierta discontinua, en oposición a un "revestimiento" es una característica importante y ventajosa.

35 Preferiblemente, el material aditivo, si bien proporciona sólo una cubierta discontinua para las partículas portadoras, satura de hecho la superficie de las partículas portadoras en el sentido de que incluso si se proporcionara más material aditivo se conseguiría sustancialmente el mismo grado de recubrimiento de las partículas portadoras. Algunas de las partículas de aditivo, sea individualmente o en forma de aglomerados, pueden actuar como portadores de partículas activas y pueden estar separadas o pueden separarse de las superficies de las partículas portadoras con partículas activas fijadas a sus superficies. Las dimensiones de la partícula activa combinada y la partícula de aditivo pueden estar todavía dentro de los valores óptimos para una deposición satisfactoria en el pulmón inferior. Se cree que las partículas activas que se adhieren a las partículas de aditivo sobre las partículas portadoras pueden desprenderse preferentemente en algunos casos de las superficies de las partículas portadoras y depositarse después en el pulmón inferior sin las partículas de aditivo.

45 Ventajosamente, el diámetro mediano másico de las partículas activas no es mayor que $10\mu\text{m}$, preferiblemente no mayor que $5\mu\text{m}$. Las partículas proporcionan por tanto una suspensión satisfactoria en la redispersión de las partículas portadoras y son suministradas profundamente al interior del tracto respiratorio. En los casos en que las partículas activas no son esféricas, el diámetro de las partículas puede calcularse por difracción láser u otro método por el cual pueda determinarse el diámetro aerodinámico de las partículas.

50 El material activo a que se hace referencia a todo lo largo de la memoria descriptiva será un material de un solo producto farmacéutico o una mixtura de los mismos. Se entenderá que el término "material activo" incluye material que es biológicamente activo, en el sentido de que es capaz de aumentar o disminuir la velocidad de un proceso en un ambiente biológico. Los productos farmacéuticos incluyen aquellos productos que se administran usualmente por vía oral por inhalación para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades del tracto respiratorio, v.g., agonistas β , salbutamol y sus sales, salmeterol y sus sales. Otros productos farmacéuticos que podrían administrarse utilizando un inhalador de polvo seco incluyen péptidos y polipéptidos, tales como DNasa, leucotrienos e insulina.

55 Las partículas activas pueden incluir un agonista β_2 que puede ser terbutalina, una sal de terbutalina, por ejemplo sulfato de terbutalina, o una combinación de los mismos, o puede ser salbutamol, una sal de salbutamol o una combinación de los mismos. Salbutamol y sus sales son utilizados extensamente en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Las partículas activas pueden ser partículas de sulfato de salbutamol. Las partículas activas pueden ser partículas de bromuro de ipratropio.

Las partículas activas pueden incluir un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser Fluticasona. 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.

- 5 De acuerdo con la invención, se proporciona también un método de producción de un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, como se expone en la reivindicación 2.

El material aditivo, que comprende partículas de aditivo, o aglomerados de partículas de aditivo, puede introducirse en una muestra de partículas portadoras, que pueden haber sido tratadas como se describe a continuación, y la mixtura mezclarse para permitir que el material aditivo llegue a fijarse a las superficies de las partículas portadoras.

- 10 Como se ha indicado arriba, la ratio exacta en la que se mezclan las partículas portadoras y las partículas de aditivo dependerá, por supuesto, del tipo de dispositivo y el tipo de partículas activas utilizado. Como se ha indicado también arriba, la proporción del material aditivo en el polvo es particularmente importante.

- El tamaño de las partículas portadoras es un factor importante en la eficiencia del inhalador, y preferiblemente se selecciona un intervalo de tamaño de partículas óptimo o cuasi-óptimo. Por esta razón, el método incluye adicionalmente de modo ventajoso el paso de seleccionar de una muestra de partículas portadoras un intervalo ventajoso de tamaño de partículas portadoras antes del paso de mezclado y, en el caso en que el material aditivo se encuentra en forma de partículas cuando se mezcla con las partículas portadoras, incluye preferiblemente también el paso de seleccionar de una muestra de partículas de aditivo un intervalo ventajoso de tamaño de partículas de aditivo antes del paso de mezclado. El paso de seleccionar un intervalo de tamaños ventajoso puede ser un paso de tamizado.

Ventajosamente, el material aditivo y las partículas portadoras se mezclan durante un tiempo comprendido entre 0,1 horas y 0,5 horas. Las partículas pueden mezclarse utilizando un mezclador de tambor (por ejemplo un Mezclador Turbula).

- 25 Ventajosamente, el método incluye además el paso de tratar las partículas portadoras para desalojar los granos pequeños de las superficies de las partículas portadoras, sin cambiar sustancialmente el tamaño de las partículas portadoras durante el tratamiento.

- Como se ha indicado arriba, la superficie de una partículas portadora no es usualmente lisa sino que tiene asperezas y hendiduras en la superficie. Como resultado, las superficies tienen áreas de alta energía superficial a las cuales se fijan preferentemente las partículas activas. Una partícula activa en un sitio de alta energía tiene menos probabilidad de poder abandonar la superficie y dispersarse en el tracto respiratorio que una partícula activa en un sitio de menor energía superficial. Durante el tratamiento a que se hace referencia inmediatamente arriba, las asperezas se eliminan como granos pequeños, eliminando así los sitios activos asociados con las asperezas.

- 30 Ventajosamente, el paso de mezclado es anterior al paso de tratamiento. El material aditivo puede añadirse por tanto en forma de grandes partículas que se rompen en partículas menores durante el tratamiento. Alternativamente, el tratamiento puede llevarse a cabo antes de la adición del material aditivo o, alternativamente, después de la adición del material aditivo y de las partículas activas.

- 40 Ventajosamente, los granos pequeños se fijan de nuevo a las superficies de las partículas portadoras. El objeto del tratamiento de las partículas portadoras es reducir el número de sitios de alta energía en las superficies de las partículas portadoras, permitiendo así una deposición uniforme de partículas activas adheridas en la superficie con una fuerza de adhesión tal que la dispersión de las partículas activas durante la inhalación sea eficiente. Si bien la eliminación de las asperezas en forma de granos pequeños elimina aquellos sitios de alta energía asociados con las asperezas, las superficies de la partícula portadora tienen otros sitios de alta energía, por ejemplo en el sitio de las hendiduras, sitios que no se eliminan necesariamente cuando se eliminan las asperezas. Es sumamente ventajoso reducir el número de sitios de alta energía.

- 45 Los granos eliminados de la superficie son pequeños y termodinámicamente inestables, y son atraídos y se adhieren a los sitios de alta energía remanentes en la superficie de las partículas portadoras. Adicionalmente, en el caso en que el material aditivo se encuentra en forma de partículas, las partículas de aditivo son atraídas por los sitios de alta energía que, por consiguiente, pueden llegar a saturarse. Dicha situación es sumamente preferible como se ha descrito arriba. En la introducción de las partículas activas, muchos de los sitios de alta energía están ya ocupados, y las partículas activas ocupan por tanto los sitios de menor energía en la superficie de la partícula portadora, o en la superficie de las partículas de aditivo. Ello da como resultado un desprendimiento más eficiente de las partículas activas en la corriente de aire creada por la inhalación, proporcionando con ello una deposición incrementada de las partículas activas en los pulmones.

Se comprenderá que el término "partículas portadoras" hace referencia a las partículas en las cuales llegan a fijarse los granos pequeños. Las referencias anteriores a partículas portadoras, por ejemplo en lo que respecta a tamaño de partícula, no incluyen por consiguiente dichos granos pequeños.

5 Ventajosamente, el paso de tratamiento es un paso de molienda. La molienda causa asperezas en las superficies de las partículas portadoras que se desprenden en forma de granos pequeños. Muchos de dichos granos pequeños llegan a fijarse de nuevo en las superficies de las partículas portadoras en áreas de alta energía como se ha descrito arriba.

10 Preferiblemente, el paso de molienda se realiza en un molino de bolas. Las partículas pueden molerse utilizando bolas de plástico, o pueden molerse utilizando bolas metálicas. Las bolas hechas de material de polipropileno proporcionan una molienda menos agresiva, mientras que las bolas de acero confieren una acción más agresiva. El molino puede hacerse girar a una velocidad de aproximadamente 60 revoluciones por minuto. Alternativamente, el molino puede hacerse girar a una velocidad menor que 60 revoluciones por minuto, por ejemplo a una velocidad inferior a aproximadamente 20 revoluciones por minuto, o por ejemplo a una velocidad de aproximadamente 6 revoluciones por minuto. Esto es una velocidad lenta para la molienda con bolas y da como resultado una separación suave de los granos de las superficies de las partículas y poca fractura de las partículas. Una fractura extensa de las partículas, que ocurre con condiciones de molienda agresivas, o durante tiempos de molienda largos, puede dar como resultado aglomerados de las partículas fracturadas de material portador.

20 Ventajosamente, las partículas se muelen durante al menos 0,25 horas, moliéndose preferiblemente las partículas durante no más de aproximadamente 6 horas. Se ha encontrado que dicho tiempo es adecuado cuando se realiza una molienda con bolas hechas de material plástico. Cuando se utilizan bolas más densas, o materiales alternativos, pueden utilizarse tiempos de molienda más cortos. Alternativamente, puede utilizarse una técnica de molienda diferente, por ejemplo la utilización de un molino de chorro de baja potencia con recirculación, u otro método que dé como resultado la eliminación de los granos de las superficies de las partículas, por ejemplo tamizado, o tratamiento en ciclón.

25 Como se ha indicado arriba, el tamaño de las partículas es importante y el método puede incluir adicionalmente el paso de seleccionar un intervalo ventajoso de tamaño de partículas antes del paso de tratamiento.

30 Donde se hace referencia al tamaño de las partículas portadoras que se mantiene sustancialmente inalterado durante el tratamiento, se entenderá por supuesto que se producirá algún cambio en el tamaño de las partículas portadoras debido a que porciones de la partícula se desprenden en forma de granos pequeños durante el tratamiento. Sin embargo, dicho cambio de tamaño no será tan grande como el que se obtiene cuando las partículas se muelen de una manera convencional más agresiva. La molienda suave utilizada en el tratamiento se denomina "corrasión".

35 Puede obtenerse también un polvo seco satisfactorio por mezcladura de las partículas activas, el material aditivo y las partículas portadoras en un solo paso. Alternativamente, las partículas portadoras pueden mezclarse en primer lugar con las partículas activas, seguido por mezcladura con el material aditivo.

Pueden obtenerse también polvos secos satisfactorios por una secuencia de pasos alternativa. Por ejemplo, pueden mezclarse las partículas portadoras, el material aditivo y las partículas activas, seguido por un paso de molienda. Alternativamente, las partículas portadoras pueden molerse primeramente antes de la adición del material aditivo y las partículas activas.

40 La invención proporciona también un método de producción de un polvo para uso en inhaladores de polvo seco, incluyendo el método los pasos de producir partículas como se ha descrito arriba y mezclar las partículas con partículas activas de tal modo que las partículas activas se adhieran a las superficies de las partículas portadoras y/o el material aditivo.

45 Se describirán a continuación, a modo de ejemplo, realizaciones de la invención con referencia a los dibujos que se acompañan, de los cuales:

Figura 1 muestra una vista en sección de una partícula portadora que incluye partículas de aditivo en sus superficies;

Figura 2 es una vista en perspectiva de un inhalador de polvo seco;

Figura 3 es un diagrama en sección de un impactador de etapas gemelas; y

50 Figuras 4a y 4b muestran el efecto de un tratamiento de molienda sobre la partícula portadora de la Figura 1.

Ejemplo comparativo 1

Se prepararon partículas portadoras por el método siguiente. Se utilizó lactosa Meggle EP D30 (una α -lactosa monohidratada: azúcar de leche cristalino puro). La lactosa EP D30 tiene un intervalo de tamaños de partícula útil y propiedades de flujo aceptables.

(a) La lactosa se tamizó por el método siguiente para dar muestras que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 μm a 125 μm . Muestras sucesivas de aproximadamente 500 g de lactosa se tamizaron mecánicamente durante 40 minutos utilizando sucesivamente tamices de tela metálica de acero inoxidable con diámetros de abertura de 63 μm , 90 μm y 125 μm . La malla se ~~v~~iba a alta velocidad sobre un volteador rotativo Boulton para reducir la fijación de las partículas de lactosa a la malla del tamiz. Para tratar de mejorar la eficiencia del proceso de tamizado, después de 20 minutos de dicho proceso se interrumpió el tamizado y se retiró el tamiz, se retiró el polvo que quedaba sobre el tamiz, se cepilló el tamiz y se repuso el polvo en el tamiz del que se había retirado. Se repuso luego nuevamente el tamiz y se reanudó el tamizado.

Se tomaron muestras de 200 g de la lactosa EP D30 de las partículas que habían pasado a través del tamiz de 125 μm de malla pero que habían quedado retenidas sobre el tamiz de 90 μm . Podía considerarse que dichas partículas tenían un diámetro comprendido entre 90 μm y 125 μm .

(b) Las muestras de las partículas de lactosa obtenidas en el paso (a) anterior se trataron por mezcla de las partículas de lactosa con partículas de aditivo. Se añadieron 2 g de leucina (L-leucina, ácido α -aminoisocaproico) a 198 g de las partículas de lactosa y se mezclaron en un Mezclador Turbula durante aproximadamente 15 minutos.

Las partículas de leucina utilizadas eran de un tamaño tal que el 95% en peso de las partículas tenían un diámetro inferior a 150 μm . La mezcla obtenida contenía aproximadamente 1% de leucina en peso.

La Figura 1 muestra una representación de una partícula 1 que tiene asperezas 2 y hendiduras 3. Las partículas de aditivo 4 han quedado fijadas a la superficie de la partícula, en su mayoría en los sitios activos de la superficie. Como puede verse por Fig. 1, las partículas de aditivo 4 cubren únicamente parte de la superficie de la partícula, quedando otras partes de la superficie al descubierto.

(c) Muestras de las partículas que incluían partículas de aditivo (obtenidas en el paso (b)) se mezclaron con las partículas activas. Se añadieron 0,132 g de dipropionato de beclometasona (BDP) (diámetro mediano másico 1,13 μm) a 29,868 g de las partículas en un mortero de vidrio. Se mezclaron luego íntimamente cada 30 g de la mezcla.

El proceso de mezcla íntima con 0,132 g de BDP se repitió para una muestra de 29,868 g de partículas de lactosa que tenían un diámetro comprendido entre 90 μm y 125 μm (obtenido en el paso (a)), pero que no se habían mezclado con las partículas de aditivo, para dar un ejemplo comparativo.

(d) Un día después, se tomaron varias muestras, cada una de 25 mg de mezcla, del recipiente que contenía las partículas que incluían las partículas de aditivo y se tomaron varias muestras, cada una de 25 mg, del recipiente que contenía las partículas que no se habían mezclado con las partículas de aditivo. Cada muestra se utilizó para llenar una cápsula respectiva de cierto número de cápsulas de tamaño tres (cápsulas transparentes de tamaño 3 obtenidas de Davcaps de Hitchen, Herts., Inglaterra). Las cápsulas llenas se dejaron en reposo durante un día para permitir la extinción de cualquier carga eléctrica acumulada.

(e) El efecto de la mezcla de las partículas de lactosa con partículas de aditivo se comprobó utilizando un dispositivo inhalador de polvo seco y un aparato de la farmacopea, para evaluación in vitro de la eficiencia del inhalador.

(e)(i) La Figura 2 muestra una vista de un inhalador de polvo seco conocido como Rotahaler (marca comercial de Glaxo). El inhalador comprende un tambor cilíndrico exterior 11 y un tambor cilíndrico interior 12 de radio similar de tal modo que el tambor interior 12 es justamente capaz de adaptarse al interior del tambor exterior 11. Una malla 13 está fijada a través de un extremo del tambor interior 12 y una boquilla 14 está fijada alrededor de dicha sección extrema del tambor interior 12. El tambor exterior 11 está cerrado en un extremo por una sección extrema 15 que contiene rendijas de entrada 16 y una abertura 17. El tambor interior 12 contiene también una aleta 18 a lo largo de una longitud del tambor interior en el extremo abierto, extendiéndose la aleta radialmente hacia el interior desde la superficie interna del tambor interior 12.

Para accionar el dispositivo, el tambor interior 12 se inserta en el extremo abierto del tambor exterior 11 de tal modo que la boquilla se encuentra con el tambor exterior 11 y el extremo abierto del tambor interior se encuentra en la sección extrema 15. La cápsula 19 que contiene la mezcla de partículas portadoras y partículas activas se inserta en la abertura 17 de tal modo que una porción de la cápsula 19 queda retenida en la sección extrema 15, y una porción de la cápsula 19 se extiende en el tambor interior 12. El tambor exterior 11 se hace girar con relación al tambor interior 12 y de este modo la aleta 18 entra en contacto con la cápsula y la rompe. Un paciente inhala a través de la boquilla 14, el aire es aspirado en el interior del Rotahaler a través de las rendijas de entrada 16, y el contenido de la cápsula se descarga en el tambor interior como una nebulización de polvo y es inhalado a través de la boquilla 14. La malla 13 evita la inhalación de partículas grandes o de la cápsula rota.

(e)(ii) La Figura 3 muestra una disposición diagramática de un impactador de doble etapa (TSI). El TSI es un dispositivo de separación en dos etapas utilizado en la evaluación de dispositivos de inhalación oral. La etapa 1 del aparato se muestra a la derecha de la línea AB en la Figura 3 y es una simulación del tracto respiratorio superior. A la izquierda de dicha línea se encuentra la etapa 2 que es una simulación del tracto respiratorio inferior.

El TSI comprende una boca 21 que comprende un adaptador de polidimetilsiloxano, moldeado para aceptar la boquilla del dispositivo inhalador, un tubo superior 22 y un impactador superior 23 que simulan el tracto respiratorio superior, conteniendo el impactador superior un líquido 24, y un tubo inferior 25 y un impactador inferior 26 que simulan el tracto respiratorio inferior, conteniendo el impactador inferior un líquido 27. El impactador inferior 26 está conectado por un tubo de salida 28 a una bomba 29 que aspira aire a través del aparato TSI a un régimen predeterminado. La base del tubo inferior 25 se encuentra por debajo del nivel del líquido 27, por lo que todo el aire aspirado a través del TSI borbotea a través del líquido inferior 27. El líquido utilizado en ambos impactadores superior e inferior es un disolvente adecuado para el fármaco a testar.

Durante el uso, el inhalador se coloca en la boca 21 del TSI. Se hace fluir aire a través del aparato por medio de una bomba 29 que está conectada a la etapa 2 del TSI. El aire se aspira a través del aparato desde la boca 21, fluye a través del tubo superior 22 pasando por el impactador superior 23 y el tubo inferior 25 al impactador inferior 26 donde borbotea a través del líquido 27 y sale del aparato por el tubo de salida 28. El líquido 24 en el impactador superior 23 atrapa cualquier partícula con un tamaño tal que sea incapaz de alcanzar la etapa 2 del TSI. Las partículas finas, que son partículas capaces de penetrar en los pulmones del tracto respiratorio, pueden pasar a la etapa 2 del TSI fluyendo así hasta el líquido 27 del impactador inferior.

(f) Se pusieron 30 ml de disolvente en el impactador inferior 26 y se pusieron 7 ml de disolvente en el impactador superior 23. El tubo inferior 25 se dispuso de tal modo que su extremo inferior se encontraba por debajo del nivel de disolvente en el impactador inferior 26. La bomba 29 se ajustó para dar un caudal de aire de 60 litros por minutos en el aparato.

El Rotahaler se pesó en vacío. Una de las cápsulas preparadas se insertó en la abertura 17 y el inhalador se pesó de nuevo. La boquilla 14 del inhalador se conectó a la boca 21 del TSI, el tambor exterior 11 se hizo girar para romper la cápsula 19 y la bomba se conectó y se mantuvo en marcha durante un período de 10 segundos. Se paró entonces la bomba y el Rotahaler se separó del TSI, se pesó nuevamente y se calculó la cantidad de polvo perdida por el inhalador.

El polvo que quedaba en el inhalador se pasó por lavado a un matraz para análisis y se completó hasta 25 ml con disolvente. Las secciones del aparato que constituían la etapa 1 del TSI se lavaron recogiendo el contenido en un segundo matraz y se completaron hasta 50 ml con disolvente. Las secciones que constituían la segunda etapa del TSI se lavaron y se pasó su contenido a un tercer matraz que se completó hasta 50 ml con disolvente. Las otras cápsulas se testaron del mismo modo en un orden aleatorio predeterminado.

Los contenidos de los matraces que contenían los lavados de las etapas del TSI se ensayaron utilizando análisis por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) respecto al contenido de BDP y se compararon contra soluciones estándar que contenían 0,5 µg/ml y 1 µg/ml de BDP.

El porcentaje de BDP en cada etapa del TSI se calculó a partir de la respuesta estándar para cada cápsula y pudo calcularse el valor medio para las muestras tratadas y las muestras sin tratar.

(g) La Tabla 1 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como valor medio para las muestras del material tratado y sin tratar. La fracción respirable (calculada como el porcentaje de la cantidad total de fármaco emitida por el dispositivo, que alcanza la etapa 2 del TSI) da una indicación de la proporción de partículas activas que alcanzarían el pulmón profundo en un paciente. Los números entre paréntesis indican el coeficiente de variación para cada valor.

40

Tabla 1

	Sin adición de partículas de aditivo	Con adición de 1% de leucina
Dispositivo	11,3 (19,7)	26,8 (6,8)
Etapas 1	88,0 (4,7)	63,6 (3,1)
Etapas 2	1,3 (40,5)	7,5 (9,0)
Fracción respirable (%)	1,4 (37,5)	10,5 (6,8)

Los resultados muestran que ha habido un aumento en la deposición de partículas activas en la etapa 2 del TSI ello indica una deposición incrementada en el pulmón profundo para las muestras que contienen leucina.

Adicionalmente, el coeficiente de variación de cada valor para las muestras tratadas se redujo, lo que indicaba una reproducibilidad incrementada de los resultados (correspondiente a una uniformidad mejorada de la dosis del fármaco administrado).

45

Ejemplo comparativo 2

(a) Se prepararon muestras de partículas de lactosa que tenían partículas con un intervalo de diámetros desde 90 µm a 125 µm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

5 (b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en la paso (a) se trataron por mezclado de las partículas de lactosa con partículas de aditivo. Se añadieron 4 g de leucina (que tenía 95% en peso de partículas que tenían un diámetro menor que 150µm) a 196 g de partículas de lactosa y se mezclaron íntimamente como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (b). La mixtura obtenida contenía aproximadamente 2% de leucina en peso.

10 (c) las muestras de las partículas obtenidas en el paso (b) que incluían las partículas de aditivo se mezclaron con partículas activas como se ha descrito arriba para el Ejemplo comparativo 1 (c) y las muestras se realizaron como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

(d) La Tabla 2 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como un valor medio para las muestras que incluían las partículas de aditivo, y la fracción respirable. Las cifras para las muestras del Ejemplo comparativo 1 a las que no se añadieron partículas de aditivo se muestran para comparación.

Tabla 2

	Sin adición de partículas de aditivo	Con adición de 2% de leucina
Dispositivo	11,3 (19,7)	24,2 (7,0)
Etapa 1	88,0 (4,7)	61,9 (2,0)
Etapa 2	1,3 (40,5)	6,2 (14,9)
Fracción respirable (%)	1,4 (37,5)	9,0 (11,9)

15

Ejemplo comparativo 3

(a) Se prepararon muestras de partículas portadoras que comprendían lactosa y 1% en peso de partículas de leucina como se describe en los pasos (a) y (b) del Ejemplo comparativo 1.

20 (b) Varias muestras de las partículas portadoras se molieron cada una en un molino de bolas de porcelana (Pascall Engineering Company) con 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm.

Las muestras (A), de las cuales había varias, se molieron a 60 rpm durante 3 horas.

Las muestras (B) se molieron a 60 rpm durante 6 horas.

Las muestras (C) y (D) se molieron a 40 rpm durante 2 horas y 4 horas respectivamente.

25 (c) Las muestras se mezclaron con partículas activas como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c) para las partículas que incluían las partículas de aditivo y se analizaron como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

(d) La Tabla 3 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como un valor medio para las muestras molidas (A) a (D), y la fracción respirable. La cifra para las muestras sin moler (con 1% de leucina añadido) del Ejemplo comparativo 1 se muestran para comparación.

30 Los resultados muestran que se ha producido un aumento significativo en la fracción respirable, lo que indica una deposición incrementada en el pulmón profundo para las muestras molidas.

Tabla 3

Lactosa con 1% de leucina y DBP

	Sin moler	(A)	(B)	(C)	(D)
Dispositivo	26,8 (6,8)	32,1 (9,9)	36,1 (12,8)	33,7 (10,1)	36,2 (7,2)
Etapa 1	63,6 (3,1)	48,8 (7,2)	35,7 (6,7)	52,5 (4,8)	41,2 (4,5)
Etapa 2	7,5 (9,0)	21,8 (14,9)	30,8 (7,6)	13,6 (10,6)	22,1 (16,9)
Fracción	10,5	30,8	46,3	20,5	34,8

respirable (%) (6,8) (11,2) (4,7) (6,5) (10,5)

5 Las Figuras 4a y 4b muestran el efecto del paso de molienda. Las áreas sombreadas 5 de la partícula 1 representan las secciones desprendidas de la superficie de la partícula como granos pequeños durante la molienda. Como se muestra en la Figura 4b, los granos pequeños 6 se han unido de nuevo a la superficie de la partícula, en su mayoría en sitios activos.

Se investigó el efecto sobre las características de flujo de las partículas molidas de la presencia de leucina.

Se midió el índice de Carr para las muestras de lactosa (diámetro 90 µm a 125 µm) (X), (Y) y (Z) donde:

(X) contenía partículas de lactosa molidas

(Y) contenía partículas de lactosa a las cuales se había añadido 1% de leucina antes de la molienda

10 (Z) contenía partículas de lactosa molidas a las cuales se había añadido 1% de leucina.

En todos los casos, la molienda se realizó en un molino de bolas de porcelana con 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. El molino se hizo girar a 60 rpm durante 6 horas.

15 El índice de Carr para un peso (W) de cada muestra se determinó por medida del volumen (V_{suelto}) del peso (W) vertido en una probeta graduada de 250 cm³ y haciendo vibrar suavemente la probeta hasta obtener un volumen constante de la muestra (V_{vibrado}). La densidad suelta y la densidad después de vibración se calculan como W/V_{suelto} y W/V_{vibrado} respectivamente y el índice de Carr se calcula a partir de la densidad vibrada y la densidad suelta por la fórmula

$$\text{Índice de Carr, \%} = \frac{\text{Vibrado} - \text{suelto}}{\text{Vibrado}} \times 100$$

20 El índice de Carr determinado para cada muestra se da a continuación en la Tabla 4. Un índice de Carr inferior a 25 se toma usualmente para indicar características de flujo satisfactorias; un índice de Carr mayor que 40 indica características de flujo deficientes.

Tabla 4

Muestra	Índice de Carr
X	36,4
Y	32,1
Z	35,6

25 Los resultados indican que las características de flujo se mejorarán por la adición de leucina antes de la molienda (es decir fluidez mejor).

Ejemplo comparativo 4

30 (a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas con un intervalo de diámetros de 90 µm a 125 µm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en (a) se trataron por mezcladura de las partículas de lactosa con partículas de aditivo. Se añadió 1 g de partículas de lecitina de soja a 199 g de las partículas de lactosa y se mezclaron en un Mezclador Turbula durante 15 minutos. La mixtura obtenida contenía aproximadamente 0,5% de lecitina de soja en peso.

35 (c) Varias muestras de las partículas preparadas en el paso 4 (b) anterior se molieron cada una en un molino de bolas de porcelana (Pascall Engineering Company) con 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. Las muestras se molieron cada una a 60 rpm durante 6 horas.

40 (d) Las muestras molidas obtenidas en el paso 4 (c) anterior y las muestras sin moler obtenidas en el paso 4 (b) anterior se mezclaron cada una con partículas activas como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c) para las partículas tratadas y se analizaron como se describe en los pasos (d) a (f) para Ejemplo comparativo 1.

(e) La Tabla 5 siguiente muestra el contenido de BDP (en μg) recuperado de cada etapa del TSI como un valor medio para las muestras molidas y para las muestras sin moler, y la fracción respirable.

Tabla 5

Lactosa con 0,5% de lecitina de soja y BDP

	Sin moler	Molida
Dispositivo	22,9 (10,1)	29,5 (10,7)
Etapa 1	71,9 (3,5)	45,2 (12,5)
Etapa 2	3,4 (11,4)	24,5 (11,1)
Fracción respirable (%)	4,4 (8,4)	35,3 (14,5)

5

Los resultados muestran un aumento importante en la fracción respirable, lo que indicaba una deposición incrementada en el pulmón profundo, para las muestras molidas.

Ejemplo comparativo 5

10 (a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 μm a 125 μm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en (a) se trataron por mezcladura de las partículas de lactosa con partículas de aditivo. Se añadieron 2 g de partículas de aspartamo a 198 g de las partículas de lactosa y se mezclaron en un Mezclador Turbula durante 15 minutos. La mixtura obtenida contenía aproximadamente 1% de aspartamo en peso.

15 (c) Varias muestras de las partículas preparadas en el paso 5 (b) anterior se molieron cada una en un molino de bolas de porcelana (Pascall Engineering Company) con 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. Las muestras se molieron cada una a 60 rpm durante 6 horas.

20 (d) Las muestras molidas obtenidas en el paso 5 (c) anterior y las muestras sin moler obtenidas en el paso 5 (b) anterior se mezclaron cada una con partículas activas como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c) para las partículas que incluían el aditivo y se analizaron como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

(e) La Tabla 6 siguiente muestra el contenido de BDP (en μg) recuperado de cada etapa del TSI como un valor medio para las muestras molidas y para las muestras sin moler, y la fracción respirable.

Tabla 6

Lactosa con 1 % de aspartamo y BDP

	Sin moler	Molida
Dispositivo	29,1 (16,0)	36,5 (10,7)
Etapa 1	67,0 (8,2)	41,4 (10,9)
Etapa 2	4,6 (20,6)	19,8 (5,2)
Fracción respirable (%)	6,4 (13,6)	32,4 (6,1)

25

Los resultados muestran un aumento significativo en la fracción respirable, lo que indica una deposición incrementada en el pulmón profundo para las muestras molidas.

Ejemplo comparativo 6

35 (a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 a 125 μm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en 6 (a) se trataron por adición de partículas de aditivo a las partículas de lactosa y molienda de la mixtura de partículas lactosa-aditivo.

40 Cinco series diferentes de muestras que contenían cinco aminoácidos diferentes como materiales aditivos se prepararon cada una como sigue:

Se añadieron 2 g de partículas de aditivo a 198 g de las partículas de lactosa (obtenidas en 6 (a)) en un tarro de porcelana de 2,5 l que contenía 120 ml de bolas de plástico de 20 mm. El tarro se introdujo en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

Los cinco aminoácidos eran leucina, lisina, metionina, fenilalanina y valina.

- 5 (c) Las partículas molidas obtenidas en 6 (b) se mezclaron con partículas activas. Se añadieron 0,132 g de dipropionato de beclometasona (BDP) a 29,868 g de las partículas en un mortero de vidrio. Cada mixtura de 30 g se mezcló íntimamente.
- (d) Las muestras de polvo obtenidas en 6 (c) se analizaron utilizando el TSI como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.
- 10 (e) La Tabla 7 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como valor medio para las muestras de cada uno de los cinco materiales aditivos diferentes, y la fracción respirable. Para comparación, se analizó también una formulación de control, preparada como se describe en los pasos (a) a (c) anteriores pero sin incluir material aditivo alguno, como en el paso (d) anterior.

Tabla 7

15

	Control	Leucina	Lisina	Metionina	Fenilalanina	Valina
Dispositivo	33,0	36,1	33,9	31,5	31,0	40,8
Etapa 1	51,1	35,7	52,1	45,1	46,7	46,9
Etapa 2	17,5	30,8	23,6	25,6	23,8	19,6
Fracción	25,5	46,3	31,0	36,2	33,8	29,5
respirable (%)	(11,0)	(4,7)	(11,6)	(1,7)	(5,6)	(7,7)

Ejemplo comparativo 7

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 a 125 µm, como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

- 20 (b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en 7 (a) se trataron por adición de partículas de aspartamo a las partículas de lactosa y molienda de la mixtura como sigue:

Se añadieron 2 g de partículas de aspartamo a 198 g de las partículas de lactosa (obtenidas en 7 (a)) en un tarro de porcelana de 2,5 l que contenía 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. El tarro se introdujo en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

- 25 (c) Las partículas molidas obtenidas en 7 (b) se mezclaron con partículas activas como se describe en el paso (c) del Ejemplo comparativo 6.

(d) Las muestras de polvo obtenidas se analizaron utilizando el TSI como se describe en los pasos (d) a (f) del Ejemplo comparativo 1.

- 30 (e) La Tabla 8 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como valor medio para las muestras, y la fracción respirable. Los resultados del control (como en el Ejemplo comparativo 6) se muestran para comparación.

Tabla 8

	Control	Con adición de aspartamo
Dispositivo	33,0	36,5
Etapa 1	51,1	41,4
Etapa 2	17,5	19,8
Fracción	25,5	32,4
respirable (%)	(11,0)	(6,1)

35

Ejemplo comparativo 8

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 a ~~125~~, como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en 8 (a) se trataron por adición de partículas de lecitina de soja a las partículas de lactosa y molienda de la mixtura como sigue:

5 Se añadió 1 g de lecitina de soja a 199 g de las partículas de lactosa (obtenidas en 8 (a)) en un tarro de porcelana de 2,5 l que contenía 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. El tarro se introdujo en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

(c) Las partículas molidas obtenidas en 8 (b) se mezclaron con BDP como se describe en el paso (c) del Ejemplo comparativo 6.

10 (d) Las muestras de polvo obtenidas se analizaron utilizando el TSI como se describe en los pasos (d) a (f) del Ejemplo comparativo 1.

(e) La Tabla 9 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como valor medio para las muestras, y la fracción respirable. Los resultados del control (como en el Ejemplo comparativo 6) se muestran para comparación.

15 Tabla 9

	Control	Con adición de lecitina
Dispositivo	33,0	44,8
Etapa 1	51,1	37,5
Etapa 2	17,5	23,4
20 Fracción	25,5	38,3
respirable (%)	(11,0)	(4,3)

Ejemplo comparativo 9

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 a ~~125~~, como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

25 (b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en 9 (a) se trataron por molienda de una mixtura de partículas de lactosa y partículas de almidón de trigo. Las muestras molidas de lactosa y las partículas de almidón se prepararon como sigue:

30 Se añadió 1 g de partículas de almidón de trigo a 199 g de las partículas de lactosa en un tarro de porcelana de 2,5 l que contenía 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. El tarro se puso luego en un molino de bolas (Pascall Engendering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

(c) Las partículas molidas obtenidas en 9 (b) se mezclaron con partículas activas. Se añadieron 0,264 g de sulfato de salbutamol (SBS) a 29,736 g de las partículas en un mortero de vidrio. Cada mixtura de 30 g se mezcló.

(d) Las muestras de polvo obtenidas en 9 (c) se analizaron luego como se describe en los pasos (d) a (f) del Ejemplo comparativo 1, pero analizando las etapas del TSI respecto al contenido de SBS.

35 La Tabla 10 siguiente muestra el contenido de SBS (en µg) recuperado del dispositivo y de cada etapa del TSI como valor medio para las muestras.

Se muestra también la fracción respirable (RF) y el número entre paréntesis indica el coeficiente de variación del valor.

40 Tabla 10

	Almidón de trigo
Dispositivo	94,7
Etapa 1	89,1
Etapa 2	60,9
RF (%)	40,8 (12,8)

Ejemplo comparativo 10

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 µm a 125 µm, como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Se añadió material aditivo a las partículas de lactosa como sigue:

5 Se disolvió 1 g de lecitina de soja (90% en peso de partículas menores que 710µm) en 10 g de agua y 10 g de 1MS (o en 20 g de etanol de 95%) y se añadió a 199 g de las partículas de lactosa en un mezclador de cizallamiento alto.

La mixtura resultante se mezcló durante 4 minutos y se secó luego en bandejas a 40°C durante 6 horas. El polvo se cribó a través de un tamiz de 500 µm.

10 Las muestras de polvo obtenidas contenían aproximadamente 0,5% de lecitina de soja en peso.

(c) Las muestras obtenidas en el paso 10 (b) anterior se mezclaron cada una con partículas activas como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c) para las partículas tratadas y se analizaron como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

15 (d) La Tabla 11 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado de cada etapa del TSI como un valor medio para las muestras, y la fracción respirable.

Tabla 11

	<u>Sin adición de material aditivo</u>	<u>Con adición de 0,5% de lecitina de soja</u>
Dispositivo	11,3 (19,7)	22,9 (10,1)
Etapa 1	88,0 (4,7)	71,9 (3,5)
20 Etapa 2	1,3 (40,5)	3,4 (11,4)
Respirable fracción (%)	1,4 (37,5)	4,4 (8,4)

Los resultados muestran que ha habido un aumento en la deposición de partículas activas en la etapa 2 del TSI, lo que indica una deposición incrementada en el pulmón profundo para las muestras que contenían lecitina de soja.

Ejemplo comparativo 11

25 Se prepararon muestras de lactosa molida que incluía leucina como material aditivo y se testaron utilizando el TSI para investigar el efecto de la utilización de diferentes dispositivos inhaladores de polvo seco y diferentes fármacos.

(i) Las muestras molidas de lactosa y leucina se prepararon como sigue:

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90 a 125 µm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

30 (b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en 11 (a) se trataron por adición de partículas de leucina a las partículas de lactosa y molienda de la mixtura.

Se añadieron 2 g de partículas de leucina a 198 g de las partículas de lactosa en un tarro de 2,5 l que contenía también 1200 ml de bolas de plástico de 20 mm. El tarro se puso luego en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

35 (ii) Varias muestras de las partículas obtenidas en (i) se mezclaron cada una con partículas activas como se describe a continuación.

(a) Se añadieron 0,132 g de BDP a 29,868 g de las partículas en un mortero de vidrio y se mezcló íntimamente la mixtura.

40 (b) Se añadieron 0,132 g de SBS a 29,868 g de las partículas en un mortero de vidrio y se mezcló íntimamente la mixtura.

(c) Se añadieron 0,264 g de budesonida (BSN) a 29,736 g de las partículas en un mortero de vidrio y se mezcló íntimamente la mixtura.

(iii) Los polvos obtenidos en (ii) se analizaron utilizando el TSI con tres dispositivos inhaladores diferentes.

(a) Rotahaler (marca comercial de Glaxo). El polvo se analizó como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

(b) Diskhaler (marca comercial de Glaxo).

5 Se tomaron del recipiente varias muestras del polvo, de 25 mg cada una. Cada muestra se utilizó para llenar un envase burbuja en un paquete de Becodisks comerciales (marca comercial de Glaxo), del que se había retirado la formulación comercial. Los envases burbuja rellenos se dejaron en reposo durante un día para permitir la extinción de cualquier carga electrostática acumulada. Para evaluar la eficiencia del polvo en el Diskhaler, el envase burbuja se insertó en el Diskhaler y la boquilla del inhalador se conectó a la boquilla de TSI. El análisis realizado fue análogo al descrito en los pasos (e) 10 (ii) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

(c) Cyclohaler (fabricado por Phorbite B.V.)

El método de análisis de los polvos fue análogo al descrito en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

15 (iv) Se repitió el análisis para cada dispositivo inhalador utilizando las preparaciones disponibles comercialmente de los materiales activos BDP, SBS y BSN (dichas preparaciones no contenían el material aditivo y no se habían tratado como los polvos testados en (iii)). Para el Rotahaler no había formación comercial alguna de BSN disponible. Se preparó una formulación para comparación por preparación del polvo como se ha descrito arriba sin añadir la leucina.

20 La Tabla 12 siguiente muestra el contenido de material activo (BDP, SBS, BSN) (en µg) para el dispositivo y las etapas 1 y 2 del TSI, y la fracción respirable. Los resultados presentados son el valor medio de los tests repetidos realizados. Las cifras entre paréntesis muestran el coeficiente de variación. Los resultados presentados corresponden a los tres dispositivos inhaladores diferentes: Rotahaler (RH), Diskhaler (DH) y Cyclohaler (CH) tanto para la formulación comercial (C) como para el polvo que contenía leucina como aditivo (L).

Tabla 12

Inhalador	Componente activo	Formulación	Dispositivo	Etapas 1	Etapas 2	Fracción Respirable
RH	BDP	C	25,6	64,0	14,9	14,9 (15,7)
RH	BDP	L	36,1	35,7	30,8	46,3 (4,7)
DH	BDP	C	-	67,8	17,8	20,8 (5,1)
DH	BDP	L	-	50,0	38,9	44,0(7,7)
RH	SBS	C	60,1	110,0	40,3	26,8 (13,4)
RH	SBS	L	99,0	47,9	60,0	55,7 (9,0)
DH	SBS	C	-	114,9	74,7	39,4 (7,9)
DH	SBS	L	-	84,9	126,6	59,9 (4,3)
CH	SBS	C	49,2	170,8	36,0	17,4 (11,9)
CH	SBS	L	63,3	48,7	74,6	60,6 (4,7)
RH	BSN	Sin leucina	47,7	46,9	16,5	26,0 (5,5)
RH	BSN	L	33,7	35,4	27,8	44,3 (10,2)

25

Ejemplo comparativo 12

Se prepararon muestras de lactosa molida que incluían L-leucina como material aditivo a diferentes concentraciones, y se testaron utilizando el TSI para investigar el efecto de la utilización de cantidades de leucina diferentes.

30 (a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro del intervalo de diámetros de 90-125 µm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

(b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en (a) se trataron mediante molienda (por corrosión) de las partículas de lactosa con partículas de aditivo de L-leucina.

35 Se añadieron pesos apropiados de partículas de aditivo a pesos apropiados de las partículas de lactosa en un tarro de porcelana de 2,5 l, que contenía también 200 ml de bolas de acero de 3 mm. El tarro se puso luego en todos los casos en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

Los pesos de partículas de L-leucina (partículas de aditivo) y de lactosa en las diversas muestras eran como se detalla a continuación en la Tabla 13:

Tabla 13

	Peso de partículas de aditivo	Peso de partículas de lactosa %	Concentración of partículas de aditivo
	2g	198g	1,0%
	4g	196g	2,0%
5	12g	188g	6,0%

Se prepararon varias muestras de cada concentración.

10 Una vez que las muestras se hubieron molido durante el total de 6 horas, se abrieron los tarros y se evaluaron cualitativamente los polvos respecto a la evidencia de apelmazamiento. El apelmazamiento es la aparición de material no redispersable alrededor de los bordes del tarro e indica una procesabilidad deficiente. Se observó que el grado de apelmazamiento aumentaba notablemente a medida que aumentaba la concentración de L-leucina de 1 a 6%. De hecho, para un nivel de 6% de L-leucina se observó un grado de apelmazamiento extremadamente alto, lo que indicaba que esta mixtura no podría procesarse eficazmente en escala comercial.

(c) Las muestras molidas obtenidas en (b) se mezclaron luego con partículas activas de BDP como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c).

15 (d) Las muestras molidas mezcladas con las partículas activas obtenidas en (c) se analizaron luego como se describe en los pasos (d) a (f) para el Ejemplo comparativo 1.

20 La tabla 14 siguiente muestra el contenido de BDP (en µg) recuperado del dispositivo y de cada etapa del TSI como un valor medio de los experimentos repetidos. Se muestran también las fracciones respirables, y las cifras entre paréntesis denotan los coeficientes de variación. Se muestran también los resultados correspondientes a una formulación de control, preparada como se ha descrito arriba pero sin partícula alguna de leucina.

Tabla 14

	Control	% Concentración de leucina		
		1 %	2%	6%
Dispositivo	28,9 (36,2)	32,9 (12,6)	28,8 (9,3)	27,6 (2,7)
Etapa 1	58,5 (13,0)	35,2 (9,95)	27,9 (5,8)	33,2 (8,2)
Etapa 2	15,5 (17,1)	33,7 (5,1)	43,3 (2,9)	42,5 (6,7)
Fracción respirable (%)	20,9 (11,5)	49,0 (4,8)	60,8 (2,4)	56,2 (6,4)

25 De los resultados arriba expuestos, puede deducirse que no se obtiene aumento alguno en fracción respirable del aumento de concentración de leucina por encima de aproximadamente 2%. El aumento de la concentración por encima de aproximadamente 2% afecta sin embargo desfavorablemente a la capacidad para procesar la mezcla, haciéndola más difícil de procesar, y a concentraciones superiores a 5% de leucina la mezcla se hace mucho más difícil de procesar.

Es posible realizar una valoración cuantitativa de la tendencia de cualquier polvo en particular a segregarse. Puede adoptarse el procedimiento siguiente:

5 Se ensamblan 13 cilindros de plástico entrelazados (diámetro interior y altura de cada uno aproximadamente 1 cm) en una torre. La torre se llena luego cuidadosamente con una muestra de la formulación de polvo seco a testar, a fin de producir una pila de polvo de aproximadamente 13 cm de altura. Se evalúa luego la homogeneidad inicial del polvo retirando dos muestras de polvo de aproximadamente 25 mg (anotando los pesos exactos con una balanza analítica) de puntos de diferentes en la superficie superior del cilindro situado más arriba. Se retira luego de la pila el cilindro situado más arriba desplazándolo lateralmente. Se repite luego este procedimiento hasta que se han tomado dos muestras de cada uno de los diez primeros cilindros en la pila original.

10 Se determina luego el contenido de fármaco de cada muestra de polvo utilizando el mismo análisis HPLC empleado para los experimentos TSI, como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (f).

Con objeto de determinar la homogeneidad inicial, se expresa la cantidad de fármaco (determina por HPLC) en cada muestra como porcentaje del peso original registrado de la muestra de polvo. Los valores para todas las muestras se promedian luego a fin de obtener un valor medio, y se calcula el coeficiente de variación (CV) alrededor de este valor medio. El coeficiente de variación es una medida directa de la homogeneidad de la mezcla.

15 Se utiliza luego el procedimiento siguiente para simular los efectos de las condiciones de procesamiento farmacéutico sobre la homogeneidad de las formulaciones de polvo seco.

20 La torre de cilindros, llena con la formulación de polvo seco como se ha descrito arriba, se fija a una unidad de vibración electrónica. El instrumento se ajusta a una frecuencia de 50 Hz, con una amplitud de vibración de 2 g, y se conecta para hacer vibrar verticalmente el cilindro que contiene el polvo de test durante 15 minutos. El propósito de la vibración es someter el polvo a un tratamiento comparable al que podría sufrir durante el procesamiento comercial. La homogeneidad de la formulación de polvo seco se evalúa luego utilizando sustancialmente el procedimiento arriba descrito. Las vibraciones causarán la compactación del polvo, con el resultado de que, por ejemplo, los tres cilindros situados más arriba pueden no contener polvo alguno al final de la vibración. Dichos cilindros no se incluyen en el análisis estadístico.

25 Un polvo cuya homogeneidad post-vibración medida como coeficiente de variación porcentual es menor que aproximadamente 5%, puede considerarse como aceptable, y un coeficiente de variación de 2% es excelente.

Ejemplo comparativo 13

30 Se prepararon muestras de polvo que incluían L-leucina y estearato de magnesio como materiales aditivos, y se evaluó cuantitativamente la tendencia de los polvos a segregarse. Los detalles del procedimiento adoptado eran como sigue:

(a) Se prepararon muestras de lactosa que tenían partículas dentro de un intervalo de diámetros de 90-125 µm como en el Ejemplo comparativo 1 (a) anterior.

35 (b) Las muestras de partículas de lactosa obtenidas en (a) se trataron mediante molienda (por corrosión) a las partículas de lactosa con partículas de aditivo de un agente ternario. Las partículas se aditivo estaban constituidas por L-leucina o estearato de magnesio.

Se añadieron pesos apropiados de partículas de aditivo a pesos apropiados de las partículas de lactosa en un tarro de porcelana de 2,5 l, que contenía también 200 ml de bolas de acero de 3 mm. El tarro se puso luego en todos los casos en un molino de bolas (Pascall Engineering Company) y se molió a 60 rpm durante 6 horas.

40 Los pesos y tipos de partículas de aditivo y los pesos de las partículas de lactosa en los diversos tests eran como se detalla a continuación en la Tabla 15:

Tabla 15

Tipo de partículas de aditivo	Peso de las partículas de aditivo	Peso de partículas de lactosa (g)	Concentración de partículas de aditivo
Estearato de magnesio	3g	197g	1,5%
L-leucina	2g	198g	1,0%
L-leucina	4g	196g	2,0%

(c) Las muestras molidas obtenidas en (b) se mezclaron luego con partículas activas de BDP como se describe en el Ejemplo comparativo 1 (c).

5 (d) Los polvos obtenidos en el paso (c) se sometieron luego al test de segregación arriba descrito empleando una torre de cilindros de plástico. Para cada polvo se realizó un primer test sin vibración a fin de permitir la determinación de una homogeneidad inicial, expresada como coeficiente de variación porcentual; y se realizó un segundo test después de vibración para permitir la determinación de una homogeneidad post-vibración, expresada de nuevo como coeficiente de participación porcentual. Para el segundo test, se encontró que los tres cilindros superiores estaban sustancialmente vacíos después de la vibración y por consiguiente los resultados para dichos cilindros no se incluyeron en el análisis estadístico.

10 Los resultados de los tests se muestran a continuación en la Tabla 16:

Tabla 16

	Partículas de aditivo	Homogeneidad inicial (%CV)	Homogeneidad post-vibración (%CV)
	1,5% Estearato de magnesio	8,73	15,26
	1,0% L-leucina	1,40	4,07
15	2,0% L-leucina	1,71	2,07

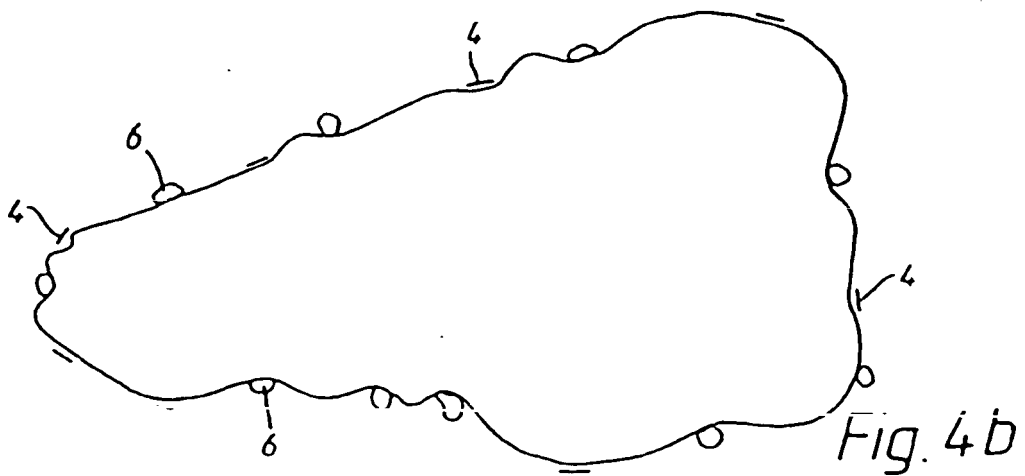
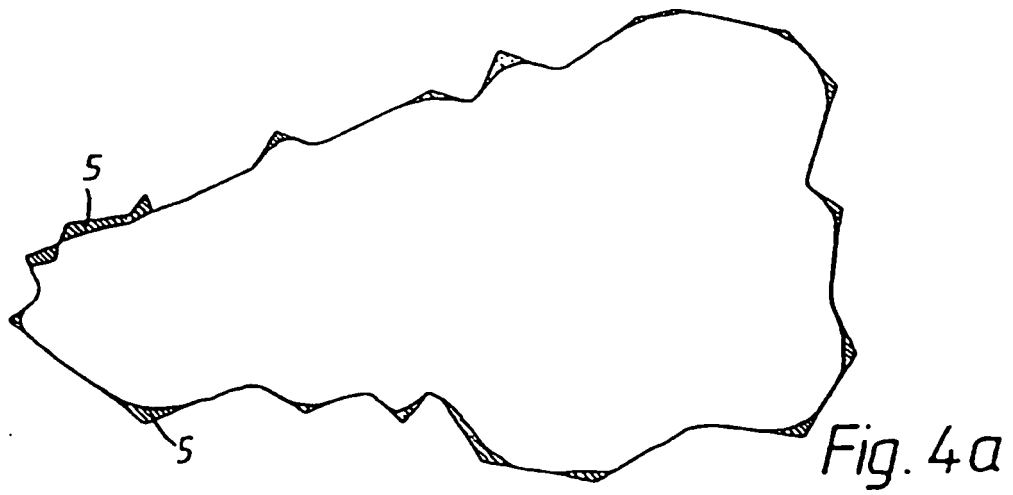
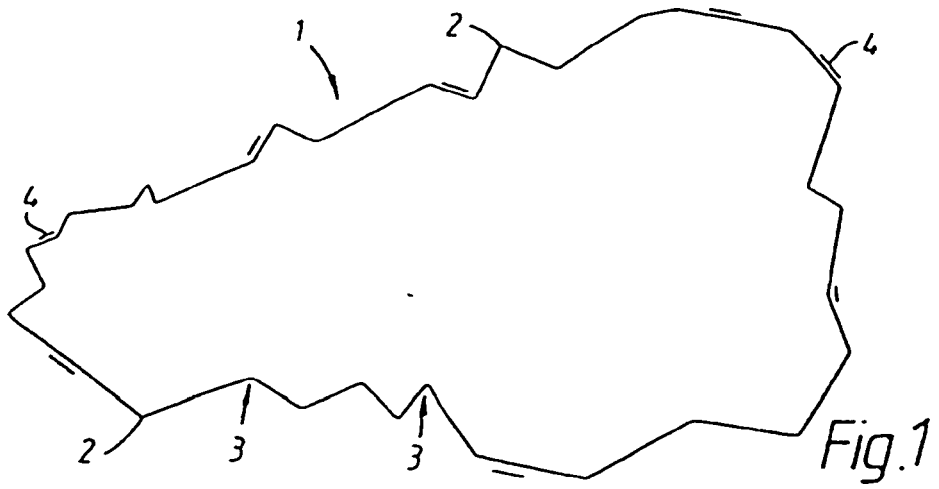
20 La deficiente homogeneidad inicial de la mezcla con 1,5% de estearato de magnesio indica la tendencia muy acusada de la mezcla a segregarse. Los resultados post-vibración confirman la deficiente estabilidad de la mezcla cuando se sometió a condiciones comparables a las que podrían darse durante el procesamiento comercial. Así, aun cuando una mezcla con 1,5% de estearato de magnesio puede proporcionar resultados satisfactorios en términos de fracción respirable, la misma no cumple el otro requerimiento importante de retención de la homogeneidad durante condiciones que son comparables a las que podrían darse durante el procesamiento comercial. En contraste, los polvos que contenían leucina, además de proporcionar una fracción respirable satisfactoria, tenían homogeneidades iniciales excelentes y las homogeneidades seguían siendo satisfactorias incluso después de vibración intensa.

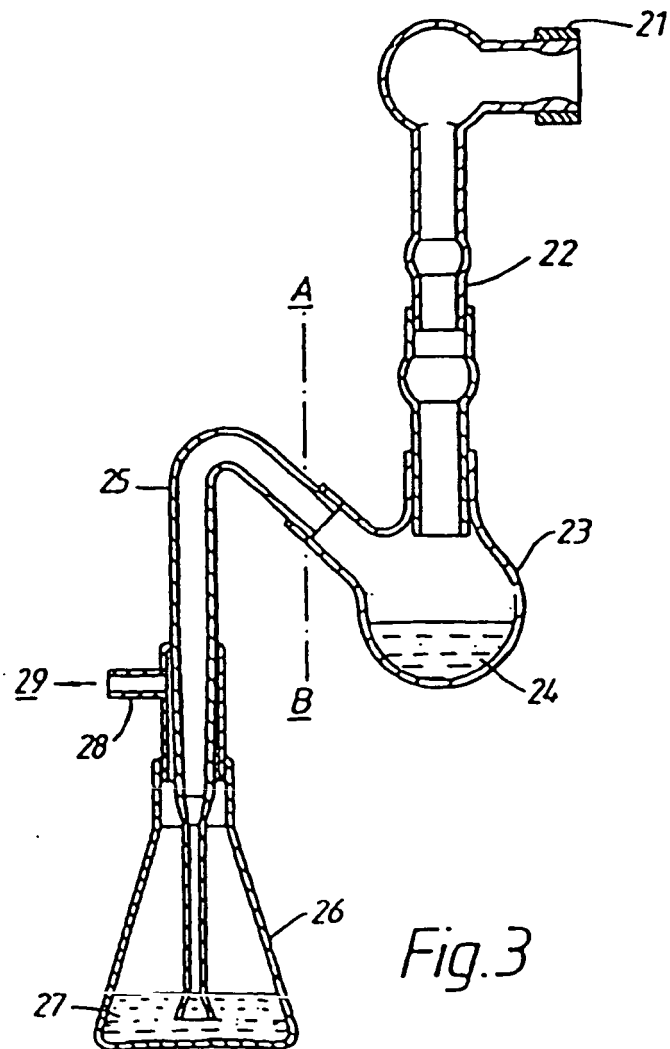
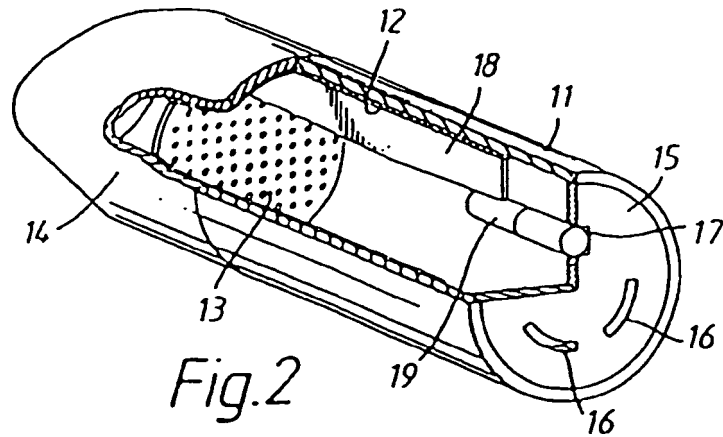
REIVINDICACIONES

1.- Un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, incluyendo el polvo partículas activas y partículas portadoras para transportar las partículas activas, incluyendo adicionalmente el polvo partículas de material aditivo fijadas a las superficies de las partículas portadoras para promover el desprendimiento de las partículas activas respecto a las partículas portadoras durante la actuación del inhalador, que se caracteriza porque en el mismo el material aditivo está presente en una cantidad no mayor que 2% en peso basada en el peso del polvo, y en donde el polvo tiene una homogeneidad post-vibración medida como coeficiente de variación porcentual menor que 5% como se mide de acuerdo con el test descrito en el Ejemplo 12, y siendo el polvo tal que las partículas activas no tienen tendencia a desprenderse de las partículas portadoras antes de la actuación del inhalador, y en donde el material aditivo incluye estearato de magnesio.

2.- Un método de producción de un polvo para uso en un inhalador de polvo seco, incluyendo el método los pasos de mezclar partículas portadoras de un tamaño adecuado para uso en un inhalador de polvo seco con partículas de material aditivo que se fijan a las superficies de las partículas portadoras, y mezclar las partículas con partículas activas de tal modo que las partículas activas se adhieren a las superficies de las partículas portadoras y/o el material aditivo, que se caracteriza porque en el mismo el material aditivo está presente en una cantidad no mayor que 2% en peso basada en el peso del polvo, y en donde el polvo tiene una homogeneidad post-vibración medida como coeficiente de variación porcentual menor que 5% como se mide de acuerdo con el test descrito en el Ejemplo 12, y siendo el polvo tal que las partículas activas no tienen tendencia a desprenderse de las partículas portadoras antes de la actuación del inhalador, y en donde el material aditivo incluye estearato de magnesio.

20





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 8705213 A [0015]
- GB 2269992 A [0016]
- WO 9500127 A [0017]