

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 205**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768542 .5**

96 Fecha de presentación: **15.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1663155**

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

54 Título: **Composición de polvo seco que comprende partículas co-molidas con chorro para inhalación pulmonar**

30 Prioridad:
15.09.2003 GB 0321607

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

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

72 Inventor/es:
**MORTON, David y
STANIFORTH, John**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 205 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

Composición de polvo seco que comprende partículas co-molidas con chorro para inhalación pulmonar

La presente invención se refiere a partículas y a procedimientos de preparación de partículas. En particular, la invención se refiere a procedimientos para la preparación de partículas que comprenden un material farmacéuticamente activo y un material de aditivo, para inhalación pulmonar, comprendiendo los procedimientos un procedimiento de co-molienda de chorro.

El pulmón proporciona un objetivo obvio para la administración local de formulaciones cuyo objetivo es la cura o el alivio de enfermedades respiratorias o pulmonares, tales como fibrosis quística (CF), asma, cáncer de pulmón, etc. el pulmón también proporcionar una ruta para la administración de formulaciones de acción sistémica al torrente sanguíneo, por ejemplo, para la administración de agentes activos que no resultan apropiados para ingestión oral, tales como agentes que se pueden degradar en el tracto digestivo antes de que produzca la absorción, y los que requieren un comienzo extremadamente rápido de su acción terapéutica.

Se conoce la administración de agentes terapéuticamente activos a pacientes en forma de partículas finas, secas (partículas activas), por ejemplo, por medio de administración pulmonar de una composición de medicamento en forma de partículas que es inhalada por el paciente. Dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen inhaladores de dosificación controlada presurizados (pMDIs) e inhaladores de polvo seco (DPIs).

El tamaño de las partículas activas es de gran importancia a la hora de determinar el punto de absorción en el pulmón. Con el fin de que las partículas sean transportadas a la partes profundas de los pulmones, deben ser muy finas, por ejemplo, tener un diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) menor que 10 μm . Es probable que las partículas que presenta diámetros aerodinámicos mayores que aproximadamente 10 μm impacten en las paredes de la garganta y de manera general no alcancen los pulmones. Las partículas que presentan diámetros aerodinámicos dentro del intervalo de aproximadamente de 5 μm a aproximadamente 2 μm generalmente son depositadas en los bronquiolos respiratorios mientras que es probable que las partículas más pequeñas que presentan diámetros aerodinámicos dentro del intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 0,05 μm se depositen en los alvéolos y sean absorbidas al interior del torrente sanguíneo.

Las partículas finas, es decir las que presentan un MMAD de menos que aproximadamente 10 μm , tienden a ser cada vez más termodinámicamente inestables debido a su elevada proporción de área superficial con respecto a volumen, que proporcionar un energía libre superficial cada vez mayor con este tamaño de partícula decreciente, y por consiguiente aumenta la tendencia de las partículas a la aglomeración y la resistencia de la aglomeración. En el inhalador, la aglomeración de las partículas y la adherencia de las partículas finas a las paredes del inhalador constituyen problemas que dan lugar a que las partículas finas abandonen el inhalador en forma de aglomerados estables de gran tamaño, o que sean inestables para abandonar el inhalador y permanezcan adheridas al interior del dispositivo, o incluso taponen u obturen el inhalador.

La incertidumbre hasta el grado de formación de aglomerados estables de partículas entre cada actuación del inhalador, y también entre diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una pobre reproducibilidad. Además, la formación de aglomerados significa que el MMAD de las partículas activas pueda aumentar de forma importante, no alcanzando los aglomerados de partículas finas la parte requerida del pulmón.

La dosificación medida (MD) de una formulación de polvo seco es la masa total de agente activo presente en la forma medida presentada por el dispositivo de inhalación en cuestión. Por ejemplo, el MD podría ser la masa de ingrediente activo presente en la cápsula para un Cyclohaler (marca comercial), o en un blíster de lámina en un dispositivo Aspihair (marca comercial).

La dosificación emitida (ED) es la masa total de agente activo emitida desde el dispositivo tras el accionamiento. No incluye el material que se queda en el interior o en las superficies del dispositivo. La ED se mide recogiendo la masa total emitida por el dispositivo en un aparato que con frecuencia se denomina aparato de muestreo de uniformidad de dosificación (DUSA) y recuperando ésta por medio de un ensayo químico cuantitativo en húmedo.

La dosificación de partículas finas (FPD) es la masa total de agente activo que es emitida por el dispositivo tras el accionamiento, que se encuentra presente en un tamaño de partícula aerodinámico menor que un límite definido. De manera general, se asume que este límite es 5 μm si no se afirma de forma expresa que sea un límite alternativo, tal como 3 μm ó 1 μm , etc. El FPD se mide usando un impactador o un dispositivo de impacto (TSI), un dispositivo de impacto líquido de multi-etapas (MSLI), un impactador de cascada de Andersen (ACI) o un impactador de nueva generación (NGI). Cada impactador o dispositivo de impacto presenta un punto de corte pre-determinado de recogida de tamaño de partícula aerodinámico para cada etapa. El valor de FPD se obtiene mediante interpretación de la recuperación del agente activo etapa a etapa, cuantificado por medio de un ensayo químico cuantitativo validado en húmedo, en el que se usa una etapa de corte sencilla para determinar el FPD o una interpolación matemática más compleja de la deposición etapa a etapa.

Normalmente, la fracción de partículas finas (FPF) se define como FPD dividido entre ED y expresado como porcentaje. En el presente documento, FPF de ED es denominado como FPF(ED) y se calcula como $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100 \%$.

5 La fracción de partículas finas (FPF) también se puede definir como la FPD dividida entre el MD y expresada como un porcentaje. En el presente documento, la FPF de MD es denominada FPF(MD) y se calcula como $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100 \%$.

Las expresiones "dosificación suministrada" o "DD" y "dosificación emitida" o "ED" se usan de manera intercambiable en el presente documento. Se miden como se explica en la actual monografía EP para productos de inhalación.

10 "Accionamiento del inhalador" se refiere al procedimiento durante el cual se retira una dosificación de polvo de su posición de descanso en el inhalador. Esa etapa tiene lugar después de que el polvo haya sido introducido en el interior del inhalador y se encuentre listo para ser usado.

15 La tendencia de las partículas finas a aglomerarse significa que la FPF de una dosificación dada puede resultar altamente impredecible y se administra una proporción variable de partículas finas al pulmón, o a la parte correcta del pulmón, como resultado de ello. Esto se observa, por ejemplo, en formulaciones que comprenden un fármaco puro en forma de partículas. Dichas formulaciones exhiben pobres propiedades de flujo y pobre FPF.

En un intento de mejorar esta situación y de proporcionar una FPF y FPD coherentes, con frecuencia las formulaciones en forma de polvo incluyen un material de aditivo.

20 Se pretende que el material de aditivo reduzca la adhesión y la cohesión experimentada por las partículas en la formulación de polvo seco. Se piensa que el material de aditivo, si se encuentran presente, interfiere con las fuerzas de enlace débiles entre las partículas pequeñas, contribuyendo a que las partículas se separen y a reducir la adhesión de dichas partículas unas con otras en la formulación y con las superficies internas del dispositivo inhalador. Cuando se forman aglomerados de partículas, la adición de partículas de material aditivo disminuye la estabilidad de esos aglomerados de manera que los hace más susceptibles de ruptura en la corriente de aire turbulento y durante las colisiones que se producen tras el accionamiento del dispositivo inhalador, después de lo cual las partículas son expelidas desde el dispositivo e inhaladas. A medida que se rompen los aglomerados, las partículas activas pueden volver a la forma de partículas individuales pequeñas o aglomerados de números pequeños de partículas que son capaces de alcanzar el pulmón inferior.

30 En la técnica anterior, se discuten formulaciones de polvo seco que incluyen partículas distintas de material aditivo (de manera general de tamaño comparable al de las partículas activas finas). En algunas realizaciones, el material activo puede formar un revestimiento, de manera general un revestimiento discontinuo, sobre las partículas activas y/o sobre cualesquiera partículas portadoras.

35 Preferentemente, el material aditivo es un material anti-adherente y tiende a reducir la cohesión entre las partículas y también evita que las partículas finas se unan a las superficies internas del dispositivo de inhalador. De manera ventajosa, el material de aditivo es un agente anti-fricción o una sustancia de deslizamiento y confiere a la formulación de polvo mejores propiedades de flujo en el inhalador. Los materiales de aditivo usados de este modo no necesariamente son denominados normalmente anti-adherentes o agentes anti-fricción, sino que presentan el efecto de disminuir la adhesión y la cohesión entre las partículas o de mejorar el flujo de polvo. En ocasiones, los materiales son denominados agentes de control de fuerza (FCAs) y normalmente dan lugar a una mejora reproducible de dosificación y a FPFs más elevados.

40 Por tanto, el material de aditivo o FCA, según se usa en el presente documento, es un material cuya presencia sobre la superficie de una partícula puede modificar las fuerzas superficiales adhesivas o cohesivas que experimenta la partícula, en presencia de otras partículas y en relación a las superficies de las partículas que se encuentran expuestas. En general, su función es reducir las fuerzas tanto adhesivas como cohesivas.

45 La menor tendencia de las partículas a unirse de manera fuerte, bien las unas a las otras o bien al propio dispositivo, no solo reduce la cohesión del polvo y la adhesión, sino que también favorece unas características de flujo mejores. Esto da lugar a mejoras en la reproducibilidad de la dosificación ya que disminuye la variación en la cantidad de polvo medido para cada dosificación y mejora la liberación de polvo por parte del dispositivo. También aumenta la probabilidad de que el material activo, que abandona el dispositivo, alcance el pulmón inferior del paciente.

50 Resulta favorable que los aglomerados inestables de partículas se encuentren presentes en el polvo cuando se encuentran en el dispositivo inhalador. Como se ha indicado anteriormente, para que el polvo abandone el dispositivo de inhalador de forma eficaz y reproducible, las partículas de dicho polvo deben ser grandes, preferentemente mayores que aproximadamente $40 \mu\text{m}$. Dicho polvo puede encontrarse en forma de partículas individuales que presentan un tamaño de aproximadamente $40 \mu\text{m}$ o mayor y/o de aglomerados de partículas finas, presentando los aglomerados un tamaño de aproximadamente $40 \mu\text{m}$ o mayor. Los aglomerados formados pueden presentar un tamaño de como mucho aproximadamente $100 \mu\text{m}$ y, con la adición de material aditivo, es más probable que esos aglomerados se rompan de manera eficaz en al corriente de aire turbulenta creada tras la

inhalación. Por tanto, la formación de aglomerados de partículas inestables en el polvo puede verse favorecida en comparación con un polvo en el que no existe aglomeración considerable.

La reducción en cuanto a cohesión y adhesión entre las partículas activas puede conducir a un rendimiento equivalente con un tamaño de aglomerado reducido, o incluso con partículas individuales.

5 En otro intento para mejorar la extracción del polvo seco a partir del dispositivo suministrador y para proporcionar una FPF y FPD coherentes, con frecuencia las formulaciones de polvo incluyen partículas de vehículo gruesas de material de excipiente mezcladas con partículas finas de material activo. En lugar de pegarse unas a otras, las partículas activas finas tienden a adherirse a la superficie de las partículas de vehículo gruesas mientras se encuentran en el interior del dispositivo inhalador, pero se supone que se liberan y se vuelven dispersas tras el accionamiento del dispositivo de suministro y la inhalación en el interior del tracto respiratorio, para dar lugar a una suspensión fina. Preferentemente, las partículas de vehículo presenta MMADs mayores que aproximadamente 60 μm .

15 La inclusión de partículas de vehículo gruesas también resulta muy atractiva cuando se suministran dosificaciones muy pequeñas de agente activo. Resulta muy difícil suministrar de forma precisa y reproducible cantidades muy pequeñas de polvo y pequeñas variaciones en la cantidad de polvo administrado dan lugar a grandes variaciones en la dosificación de agente activo, en las que el polvo comprende principalmente partículas activas. Por tanto, la adición de un diluyente, en forma de partículas de excipiente grandes hace que la dosificación sea más reproducible y precisa.

20 Las partículas de vehículo pueden ser de cualquier material de excipiente aceptable o combinaciones de materiales. Por ejemplo, las partículas pueden estar formadas por uno o más materiales escogidos entre alcoholes de azúcar, polioles y azúcares cristalinos. Otros vehículos apropiados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio, sales orgánicas tales como lactato de sodio y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. De manera ventajosa, las partículas de vehículo comprenden un poliol. En particular, las partículas de vehículo pueden ser partículas de azúcar cristalino, por ejemplo manitol, dextrosa o lactosa. Preferentemente, las partículas de vehículo están formadas por lactosa.

No obstante, se encuentra otra dificultad cuando se produce la adición de partículas de vehículo gruesas a una composición de partículas activas finas y que consiste en garantizar que las partículas finas se desligan de la superficie de las partículas grandes tras el accionamiento del dispositivo de suministro.

30 La etapa de dispersar las partículas activas de otras partículas activas y de las partículas de vehículo, si se encuentran presentes, con el fin de formar un aerosol de partículas activas finas para inhalación es importante a la hora de determinar la proporción de la dosificación de material activo que alcanza el punto deseado de absorción en los pulmones. Con el fin de mejorar la eficacia de la dispersión, se conoce el hecho de incluir materiales de aditivo en la composición de la naturaleza descrita anteriormente. Los documentos WO 97/03649 y WO 96/23485 describen composiciones que comprenden partículas activas y materiales de aditivo.

35 El documento WO 02/00197 divulga la mezcla de partículas de excipiente compuestas que comprenden lactosa y leucina con un fármaco.

40 Es un objetivo de la presente invención proporciona un procedimiento para producir composiciones de polvo seco que presenten propiedades físicas y químicas que den lugar a mejores FPF y FPD. Esto da lugar a una mayor eficacia de dosificación, suministrándose una mayor proporción de agente activo y alcanzando la parte deseada del pulmón con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado.

45 También es otro objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir polvos en el que el procedimiento consigue una reducción adicional del tamaño de las partículas activas, preferentemente de forma que las partículas sean de un tamaño apropiado para administración a la parte profunda de pulmón por medio de inhalación. Preferentemente, esto es posible usando tanto dispositivos inhaladores de polvo seco activos como dispositivos inhaladores de polvo seco pasivos.

50 En particular, la presente invención pretende optimizar la preparación de partículas de agente activo usado en la composición de polvo seco por medio del diseño de ingeniería de las partículas que conforman la composición de polvo seco y, en particular, por medio del diseño de ingeniería de las partículas del agente activo. Se propone hacer esto mediante el ajuste y la adaptación del procedimiento de molienda usado para formar las partículas del agente activo.

55 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar partículas activas de material compuesto para su uso en la composición farmacéutica para inhalación pulmonar, comprendiendo el procedimiento la molienda de chorro de partículas en presencia de un material aditivo de forma que el material de aditivo reviste las partículas activas, en el que el material de aditivo comprende un amino ácido, un estearato de metal o un fosfolípido. Preferentemente, la molienda de chorro se lleva a cabo usando aire o un gas compresible o un fluido.

En el uso convencional de la palabra, "molienda" significa el uso de cualquier procedimiento mecánico que aplica fuerza suficiente sobre las partículas de material activo que es capaz de romper las partículas gruesas (por ejemplo, partículas con un MMAD mayor que 100 μm) para dar lugar a partículas finas (por ejemplo, que presentan un MMAD de no más que 50 μm). En la presente invención, el término "molienda" se refiere a la desaglomeración de partículas en una formulación, con o sin reducción del tamaño de partícula. Las partículas objeto de molienda pueden ser grandes o finas antes de la etapa de molienda.

En la técnica anterior, se han sugerido agentes activos de co-molienda o co-micronizado y materiales aditivos. Se afirma que se puede usar la molienda para disminuir de forma considerable el tamaño de las partículas de agente activo. No obstante, si las partículas de agente activo ya son finas, por ejemplo presentan un MMAD de menos que aproximadamente 20 μm antes de la etapa de molienda, puede ocurrir que sea posible reducir de forma importante el tamaño de esas partículas cuando el procedimiento de molienda tiene lugar en presencia de un material aditivo. En lugar de ello, la molienda de partículas activas finas con partículas de aditivo que se usan en los procedimientos de la técnica anterior (por ejemplo, en el documento WO 02/43701) da lugar a un material de aditivo que se deforma y produce manchas o se funde con las superficies de las partículas activas. Se ha encontrado que las partículas activas de material compuesto resultantes son menos cohesivas tras el tratamiento de molienda. No obstante, existe la desventaja de que esto no está combinado con una reducción importante del tamaño de las partículas.

La técnica anterior menciona dos tipos de procedimientos en el contexto de la co-molienda o el co-micronizado de partículas activas y aditivos.

En primer lugar, existe un procedimiento de tipo compresivo, tal como mecanofusión, ciclomezcla y procedimientos similares. Como el propio nombre sugiere, la mecanofusión es un procedimiento de revestimiento en seco diseñado para fundir de manera mecánica un primer material sobre un segundo material. De manera general, el primer material es más pequeño y/o más blando que el segundo. Los principios de funcionamiento de la mecanofusión y de la ciclomezcla son diferentes de las técnicas de molienda alternativas ya que presentan una interacción particular entre un elemento interno y la pared del recipiente, y están basados en proporcionar energía por medio de una fuerza controlada y compresiva considerable. El término mecanofusión se usa en el presente documento para englobar cualquier procedimiento que opere de forma tal que aplique una fuerza compresiva considerable y controlada en un recipiente rotacional. No se considera que los "procesadores de alimentos" sean útiles para los procedimientos requeridos en la presente invención. Dichos dispositivos de mezcla no proporcionan las fuerzas compresivas necesarias. Incluyen cuchillas de mezcla convencionales y no están colocadas con el espacio suficiente entre las cuchillas y la pared del recipiente.

Cuando se alimentan partículas finas y partículas de aditivo al interior de un recipiente accionado por medio de mecanofusión (tal como un sistema de MechanoFusion (Hosokawa Micron Ltd.)), experimentan una fuerza centrífuga y se comprimen contra la pared interna del recipiente. El polvo es comprimido entre la eliminación fija de la pared del tambor y un elemento interno con velocidad relativa elevada entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento forman juntos un espacio o nido en el que las partículas son presionadas juntas. Como resultado de ello, las partículas experimentan fuerzas de alta cizalladura y tensiones compresivas muy intensas a medida que quedan atrapadas entre la pared interna del tambor y el elemento interno. Las partículas son presionadas unas contra otras con la energía suficiente para que se produzca el calentamiento de forma loca y el reblandecimiento, la ruptura, distorsión, aplanamiento y envoltura con las partículas de aditivo alrededor de la partícula principal para formar el revestimiento. De manera general, la energía es suficiente para romper los aglomerados y puede tener lugar cierto grado de reducción de tamaño de ambos componentes.

Estos procedimientos de mecanofusión y ciclomezcla aplican un grado de fuerza suficiente para separar las partículas individuales del material activo y para romper los aglomerados unidos de manera intensa de las partículas activas de forma que se pueda conseguir una mezcla eficaz y una aplicación eficaz del material de aditivo a las superficies de esas partículas. Un aspecto especialmente deseado de los procedimientos de co-molienda descritos es que el material de aditivo se deforme en la molienda y pueda manchar o fundirse con las superficies de las partículas activas.

No obstante, en la práctica, este procedimiento de compresión produce una escasa o nula molienda (es decir, reducción de tamaño) de las partículas de fármaco, especialmente cuando se encuentran en forma micronizada (es decir, < 10 μm), siendo una deformación plástica de las partículas hasta obtenerse una forma más redondeada el único cambio físico que se puede observar.

En segundo lugar, existen procedimientos de molienda de impacto implicados en la molienda de bolas y el uso de un homogeneizador.

La molienda de bolas es un procedimiento de molienda apropiado para su uso en los procedimientos de molienda de la técnica anterior. La molienda centrífuga y la molienda de bolas planetarias son procedimientos especialmente preferidos. De manera alternativa, se puede usar un homogeneizador de alta presión en el que se fuerza un fluido no compresible que contiene partículas a través de una válvula en condiciones de producción de presión elevada de alta cizalladura y turbulencia. Dichos homogeneizadores pueden resultar más apropiados que los molinos de bolas para su uso en preparaciones a gran escala de las partículas activas de material compuesto.

Dichos homogeneizadores incluyen homogeneizadores de alta presión de EmulsiFlex que son capaces de generar presiones de hasta 4000 bares, homogeneizadores de alta presión de NiroSoavi (capaces de generar presiones de hasta 2000 bares) y microfluidizadores de microfluído (capaces de generar presiones de hasta 2750 bares). De manera alternativa, la etapa de molienda, puede implicar una molienda de energía media o una molienda de perlas de agitador, por ejemplo, un molino medio de alta energía de Netzsch, o el molino-DYNO (Willy A Bachofen AG, Suiza).

Estos procedimientos crean impactos de alta energía entre el medio y las partículas o entre las partículas. En la práctica, mientras que estos procedimientos resultan buenos a la hora de preparar partículas muy pequeñas, se ha descubierto que ni el molino de bolas ni el homogeneizador son eficaces para producir mejoras de dispersión en los polvos de fármaco resultantes en la forma observada por el procedimiento de compresión. Se piensa que los procedimientos de impactos secundarios no son tan eficaces a la hora de producir el revestimiento del material de aditivo sobre cada partícula.

Los procedimientos convencionales que comprenden la co-molienda del material activo con materiales de aditivo (como se describe en el documento WO 02/43701) dan lugar a partículas activas que son partículas finas de material activo con una cantidad de material de aditivo sobre sus superficies. Preferentemente, el material de aditivo se encuentra en forma de revestimiento de las superficies de las partículas de material activo. El revestimiento puede ser un revestimiento discontinuo. El material de aditivo puede encontrarse en forma de partículas que se adhieren a las superficies de las partículas de material activo.

Al menos parte de las partículas activas de material compuesto pueden estar en forma de aglomerados. No obstante, cuando se incluyen las partículas activas de material compuesto en la composición farmacéutica, el material de aditivo favorece la dispersión de las partículas activas de material compuesto tras la administración de esa composición al paciente, por medio del accionamiento de un inhalador.

Los molinos de chorro son capaces de reducir los sólidos a tamaños de partícula en el intervalo de unos pocos micrómetros a sub-micrónico. La energía de molienda es creada por corrientes de gas procedentes de boquillas de aire de molienda horizontales. Se aceleran las partículas del lecho fluidizado creadas por parte de las corrientes de gas hacia el centro del molino, produciéndose la colisión con partículas que se mueven más lentas. Las corrientes de gas y las partículas transportadas por ellas crean un turbulencia violenta y a medida que las partículas chocan unas con otras experimentan pulverización.

En el pasado, la molienda de chorro no ha sido considerada atractiva para co-moler las partículas de aditivo y las partículas activas, sino que se han preferido claramente procedimientos de mecanofusión y ciclomezcla o equivalentes. Las colisiones entre las partículas en el molino de chorro son en cierto modo incontroladas y los expertos en la técnica, por tanto, consideraron improbable que esta técnica proporcione la deposición deseada del revestimiento de material de aditivo sobre la superficie de las partículas activas. Además, se piensa que, a diferencia de la situación con la mecanofusión, la ciclomezcla y los procedimientos similares, la segregación de los componentes de polvo tenía lugar en molinos de chorro de manera tal que las partículas finas, consideradas las más eficaces, pudieran escapar del procedimiento. Por el contrario, se prevé claramente la manera en la que las técnicas de mecanofusión darían como resultado el revestimiento deseado.

También debe apreciarse que anteriormente se pensaba que los procedimientos compresivos o de molienda de impacto debían llevarse a cabo en un sistema cerrado, con el fin de evitar la segregación de las diferentes partículas. También se ha encontrado que esto no es cierto y que los procedimientos de co-molienda de chorro de acuerdo con la invención no requieren ser llevados a cabo en un sistema cerrado. Incluso en un sistema abierto, de manera sorprendente, se ha encontrado que la co-molienda de chorro no da lugar a la pérdida de partículas pequeña, incluso cuando se usa leucina como material de aditivo.

De manera sorprendente se ha descubierto que las partículas compuestas del material activo y del material de aditivo se pueden producir por medio de co-molienda de chorro de estos materiales. Las partículas resultantes presentan excelentes características que conducen a un rendimiento bastante mejorado cuando las partículas son administradas desde un DPI para administración por medio de inhalación. En particular, la co-molienda de chorro de partículas activas y de partículas de aditivo puede conducir a una reducción más importante del tamaño de partícula. Lo que es más, las partículas de material compuesto exhiben una FPD y FPF mejoradas, en comparación con las divulgadas en la técnica anterior.

Se ha encontrado que se puede mejorar la eficacia de la promoción de la dispersión de partículas activas mediante el uso de los procedimientos de co-molienda de acuerdo con la presente invención en comparación con las composiciones que se preparan por medio de mezcla sencilla de partículas de tamaño similar de material activo con material de aditivo. La expresión "mezcla sencilla" significa mezcla u homogeneización usando dispositivos de mezcla rotatorios convencionales o mezcla de alta cizalladura y básicamente el uso de aparatos de mezcla tradicionales que el experto en la técnica tendría disponibles en un laboratorio estándar.

En contra de la creencia anterior, se ha encontrado que se puede usar la co-molienda de chorro para completa de manera suficiente los revestimientos de material de aditivo, que actualmente se ha comprobado que mejoran

considerablemente la dispersión de los polvos desde el inhalador. También se puede ajustar el procedimiento de molienda de chorro con el fin de adaptar las partículas compuestas al tipo de dispositivo de inhalador a usar para suministrar las partículas. El dispositivo de inhalador puede ser cualquier dispositivo de inhalador activo, tal como Aspirair (marca comercial) o puede ser un dispositivo pasivo.

5 Además, de manera opcional, el procedimiento de co-molienda de chorro también puede estar diseñado de manera que se produzca la molienda considerable de las partículas activas, es decir, con el fin de reducir de forma considerable el tamaño de las partículas activas. La co-molienda de chorro de la presente invención puede incluso, en determinadas circunstancias, ser más eficaz en presencia de material de aditivo que en ausencia de material de aditivo. Los beneficios son tales que es posible producir partículas pequeñas para el mismo molino, y es posible
10 producir partículas molidas con menos energía. La co-molienda de chorro también debería reducir el problema del contenido amorfo mediante la creación de un material menos amorfo así como manteniendo el mismo por debajo de una capa de material de aditivo.

Las fuerzas de impacto de la co-molienda de chorro son suficientes para romper los aglomerados del fármaco, incluso de fármaco micronizados, y son eficaces para distribuir el material de aditivo sobre las consiguientes caras expuestas de las partículas. Este constituye un aspecto importante de la presente invención. Se ha visto que si la energía del procedimiento no es suficiente para romper los aglomerados del fármaco (por ejemplo, como en el caso de usar un dispositivo de mezcla convencional), el material de aditivo reviste de manera simple los aglomerados y estos aglomerados se pueden incluso someter a compresión, haciéndolos más difíciles de dispersar. Esto resulta claramente no deseado cuando se pretende preparar un polvo seco para administración por medio de inhalación.

20 Con frecuencia, en el pasado, se han preparado partículas finas de material activo apropiado para administración pulmonar preparadas mediante molienda. No obstante, cuando se usan muchas de las técnica de molienda conocidas, una vez que las partículas alcanzan un tamaño mínimo, denominado "tamaño crítico", tienden a recombinarse con la misma velocidad con la que han sido fracturadas, o no se fracturan de manera eficaz y por tanto no se logra una reducción adicional del tamaño de partícula. Los tamaños críticos son específicos para molinos
25 particulares y conjuntos de condiciones de molienda.

De este modo, la fabricación de partícula finas por medio de molienda puede requerir mucho esfuerzo y existe factores que, por consiguiente, establecen límites al tamaño mínimo de partículas de material activo que se puede conseguir, en la práctica, por medio de dichos procedimientos de molienda.

30 Por consiguiente, la presente invención se refiere al suministro de un procedimiento de impacto de alta energía que es eficaz a la hora de producir mejoras en los polvos de fármacos resultantes.

Además, en contra de la creencia convencional, los procedimientos de la presente invención no necesitan llevarse a cabo en un sistema cerrado. Incluso cuando el material de aditivo objeto de co-molienda de chorro es leucina, no existe pérdida observada de material de aditivo o reducción del revestimiento cuando la molienda de chorro no se lleva a cabo en un sistema cerrado. En lugar de ello, en una realización de la invención, el procedimiento de la
35 presente invención se lleva a cabo en un sistema de flujo pasante, sin pérdida alguna de rendimiento de las partículas de material compuesto resultantes. Esta es una característica importante desde el punto de vista económico, ya que puede aumentar de forma considerable la tasa de producción de los polvos de la invención.

En una realización de la presente invención, 90 % en masa de las partículas activas sometidas a co-molienda de chorro presentan un tamaño inicial menor que 20 μm de diámetro. De manera más preferida, 90 % en masa de las
40 partículas activas sometidas a co-molienda de chorro presentan un tamaño inicial menor que 10 μm de diámetro, y del modo más preferido menor que 5 μm de diámetro.

En otra realización, 90 % en masa de las partículas de aditivo sometidas a co-molienda de chorro presentan un tamaño inicial menor que 20 μm de diámetro. De manera más preferida, 90 % en masa de las partículas de aditivo sometidas a co-molienda de chorro presentan un tamaño inicial menor que 10 μm de diámetro, y del modo más
45 preferido menos que 5 μm de diámetro o menos que 3 μm de diámetro.

Las expresiones "partículas activas" y "partículas de material activo" y similares se usan de manera intercambiable en el presente documento. Las partículas activas comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos. Los agentes activos preferidos incluyen:

- 50 1) fármacos de esteroides tales como alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budenosido, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolido, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona y prednisolona;
- 2) antibióticos y agentes antibacterianos tales como metronidazol, sulfadiazina, triclosán, neomicina, amoxicilina, amfotericina, clindamicina, dactinomicina, nystaína, mupirocina y clorhexidina;
- 55 3) fármaco sistémicamente activos tales como dinitrato de isosorbido, mononitrato de isosorbido, apomorfina y nicotina;
- 4) antihistaminas tales como azelastina, clorfeniramina, astemizol, cetirizina, cinarizina, desloratidina,

- loratadina, hidroxizina, difenilhidramina, fexofenadina, cetotifeno, prometazina, trimprazina y terfenadina;
- 5) agentes anti-inflamatorios tales como piroxicam, nedocromil, bencidamina, diclofenaco de sodio, cetoprofeno, ibuprofeno, heparinoide, nedocromil, cromogluato, fasafungina y yodoxamida;
- 6) agentes anticolinérgicos tales como atropina, benzatropina, biperideno, ciclopentolato, oxibutinina, hidrocloreto de orfenadina, glucoipirronio, glucoipirrolato, prociclidina, propanotelina, propiverina, tiotropio, tropicamida, trospio, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio;
- 7) anti-vomitivos tales como bestahistina, dolasetron, nabilona, proclorperazina, ondasetrón, trifluoperazina, tropisetrón, domperidona, hioscina, cinnarizina, metoclopramida, ciclicina, dimenhidrinato y prometazina;
- 8) fármacos hormonales tales como protirelina, tiroxina, salcotonina, somatropina, tetracosactid, vasopresina o desmopresina;
- 9) broncodilatadores tales como salbutamol, fenoterol y salmeterol;
- 10) fármacos simpaticomiméticos tales como adrenalina, noradrenalina, dexamfetamina, dipirefina, dobutamina, dopexamina, fenilefrina, isoprenalina, dopamina, seudoefedrina, tramazolina y xilometazolina;
- 11) fármaco antifúngico tales como anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina, itraconazol, terbinafina, voriconazol y miconazol;
- 12) anestésicos locales tales como ametocaína, bupivacaína, hidrocortisona, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína, tirotricina, benzocaína y lignocaína;
- 13) opioides, preferentemente para el tratamiento del dolor, tales como buprenorfina, dextromoramide, diamorfina, fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, papavertum, folcodeína, loperamida, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona, fenazocina, fetidina y sus combinaciones con un anti-vomitivo;
- 14) analgésicos y fármacos para el tratamiento de la migraña tales como clonidina, codina, coproxamol, dextropropoxifeno, ergotamina, sumatripano, tramadol y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos;
- 15) agonistas de narcóticos y antídotos de opioides tales como naxolona y pentazocina;
- 16) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, tales como sildenafil (Viagra (marca comercial));
- 17) antidepresores tales como amesergida, amineptina, amitriptilina, amoxapina, benacticina, brofaromina, bupropion, butriptilina, cianopramina, citalopramo, clorgilina, clovoxamina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepin, doxepina, etoperidona, femoxetina, fezolamina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, imipramina, iprindol, iso-carboxazida, levoprotalina, lofepramina, maprotalina, medifoxamina, melitraceno, metapramina, metilfenidato, mianserina, milnacipran, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nialamida, nomifensina, nortriptilina, opipramol, oxaflozano, oxaprotalina, oxitriptán, paroxetina, fenelzina, pirlindol, propizepina, protriptilina, quinupramina, rolipramo, selegilina, setralina, setiptilina, sibutramina, teniloxazina, tianeptina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, trimpramina, triptófano, venlafaxina, viloxazina, vicualina y cimeldina;
- 18) agonistas de serotonina tales como 2-metil serotonina, buspirona, ipsaperona, tiaspirona, gepirona, dimetilamida de ácido lisérgico, alcaloides de cornezuelo de centeno, 8-hidoxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina, 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-amino-propano, ciaprida, sumatriptano, m-clorofenilpiperazina, trazodona, zacoprida y mezacoprida;
- 19) antagonistas de serotonina que incluyen ondansetron, granisetrón, metoclopramida, tropisetrón, dolasetrón, trimetobenzamida, metisergida, riperidona, centaserina, ritanserina, clozapina, amitriptilina, R(+)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina-metanol, azatadina, ciproheptadina, fenclonina, dexfenfluramina, fenfluramina, clorpromazina y mianserina;
- 20) agonistas adrenérgicos que incluyen metoxamina, metpentermina, metaraminol, mitodrina, clonidina, apraclonidina, guanfacina, guanabenz, metilopa, amfetamina, metaanfetamina, epinefrina, norepinefrina, etilnorepinefrina, fenilefrina, efedrina, seudo-efedrina, metilfenidato, pemolina, nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina, xilometazolina, fenilpropanolamina, fenietilamina, dopamina, dobutamina, coleterol, isoproterenol, isotarina, metaproterenol, terbutalina, metaraminol, tiramina, hidroxianfetamina, ritrodrina, prenalterol, albuterol, isoetarina, pirbuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, procaterol, salmeterol, mefenterina y propilhexedrina;
- 21) antagonistas adrenérgicos tales como fenoxibenzamina, fentolamina, tolazolina, prazosina, tetrazosina, dexazosina, trimasozina, yohimbina, alcaloides de cornezuelo de centeno, labetalol, centaserina, urapidilo, alfuzosina, bunazosina, tamsulosina, clorproazina, haloperidol, fenotiazinas, butirofenonas, propanolol, nadolol, timolol, pindolol, metoprolol, atenolol, esmolol, acebutolol, bopindolol, carteolo, oxoprenolol, penbutolol, carvedilol, medroxalol, naftopidilo, bucindolol, levobunolol, metipranolol, bisoprolol, nebivolol, betaxolol, celiprolol, sotalol, propafenona e indoramina;
- 22) agentes de bloqueo neuronales adrenérgicos que incluyen betanidina, debrisoquina, guanbexano, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanoclor o guanoxano;
- 23) benzodiazepinas que incluyen alprazolamo, brotizolamo, clordiazepóxido, clobazepamo, clonazepamo, clorazepato, demoxepamo, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, halazepamo, lorazepamo, midazolamo, nitrazepamo, nordazapamo, oxazepamo, prazepamo, cuazepamo, temazepamo y triazolamo;
- 24) agentes mucolíticos tales como N-acetilcisteína, DNasa recombinante humano, amilorida, dextranos, heparina y heparina de bajo peso molecular; y
- 25) sales aceptables farmacéuticamente de cualquiera de los anteriores.

Preferentemente, el agente activo es una molécula pequeña, al contrario que una macromolécula. Preferentemente, el agente activo no es una proteína, y más preferentemente, al agente activo no es insulina. En el caso de proteínas y en particular de insulina, existe un escaso o nulo beneficio procedente del uso de un agente de control en la

formulación de polvo seco para administración por medio de inhalación. La razón para ello es que en el caso de estos agentes activos, el propio agente activo actúa como agente de control de fuerza y las fuerzas cohesivas de las partículas de estos agentes activos únicamente son débiles.

5 En realizaciones preferidas de la presente invención, el agente activo es heparina (sometida o no a separación), apomorfina, clobazam, clomipramina o glucopirrolato.

Las expresiones "partículas de aditivo" y "partículas de material de aditivo" se usan de manera intercambiable en el presente documento. Las partículas de aditivo comprenden uno o más materiales de aditivo (o FCAs). Preferentemente, las partículas de aditivo consisten básicamente en el material de aditivo.

10 Normalmente, los materiales de aditivo conocidos consisten en material aceptable fisiológicamente, aunque el material de aditivo puede no siempre alcanzar el pulmón. Por ejemplo, cuando las partículas de aditivo se unen a la superficie de las partículas de vehículo, generalmente se depositan, junto con esas partículas de vehículo, en la parte trasera de la garganta del paciente.

15 Resulta particularmente ventajoso que el material de aditivo comprenda un amino ácido. El material de aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los aminoácidos: leucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de amino ácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. Preferentemente, las partículas de aditivo consisten básicamente en un amino ácido, más preferentemente de leucina, de manera ventajosa L-leucina. También se pueden usar las formas D- y DL-. Como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado que la leucina proporciona una dispersión particularmente eficaz de las partículas activas tras la inhalación.

20 El material de aditivo puede incluir uno o más fosfolípidos. Los fosfolípidos usados de acuerdo con la invención pueden presentar sustituyentes acilo sobre los grupos fosfatidilo. Como en el caso de sus contra-partes naturales, los grupos acilo pueden comprender radicales acilo iguales o diferentes, saturados o insaturados, de manera general radicales acilo C14-C22, especialmente C16-C20. De este modo, los fosfolípidos pueden comprender, a modo de radicales acilo, los radicales saturados palmitoilo C16:0 y estearoilo C18:0 y/o los radicales insaturados oleilo C18:1 y C18:2. Se prefiere la sustitución diacilo y los fosfolípidos usados en las composiciones de acuerdo con la invención más particularmente comprenden dos radicales acilo saturados idénticos, especialmente dipalmitoilo y diestearoilo o una mezcla de fosfolípidos en los que predominan dichos radicales, en particular mezclas en las que dipalmitoilo es el componente diaci principal. De este modo, se puede usar fosfatidil colina (PC) y PG con el mismo perfil de diacilfosfatidilo que en el caso de PC y PG extraído de fuentes humanas o animales o vegetales, pero si se usan fuentes sintéticas puede predominar el componente de dipalmitoilo, como en el caso de DPPC mencionado anteriormente.

35 Tensioactivos apropiados incluyen, por ejemplo, dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoil fosfatidilinositol (DPPI). Otros fosfolípidos ejemplares incluyen 1-palmitoil-2-oleil-SN-glicero-3-fosfoglicerol (POPG), fosfoglicéridos tales como diesteroilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidil glicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, fosfatidilinositoles saturados de cadena larga.

Se ha comprobado que lecitina es un buen material para el material de aditivo.

40 El material de aditivo puede comprender estearato de metal, por ejemplo, estearil fumarato de sodio o estearil lactilato de sodio. De manera ventajosa, el material de aditivo comprende un estearato de metal. Por ejemplo, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de sodio o estearato de litio. Preferentemente, el material de aditivo comprende estearato de magnesio.

Preferentemente, el material de aditivo comprende una o más formas L-, D- o DL- de leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina o Aerocine, lecitina o estearato de magnesio. En otra realización, el material de aditivo comprende leucina y preferentemente 1-leucina.

45 En general, la cantidad óptima de material de aditivo a incluir en la formulación de polvo seco depende de la composición química y de otras propiedades del material de aditivo y del material activo, así como de la naturaleza de las otras partículas, tales como partículas de vehículo, si es que se encuentran presentes. En general, la eficacia del material de aditivo se mide en términos de la FPF de la composición.

50 En una realización de la presente invención, las partículas activas compuestas producidas por medio de co-molienda de chorro de acuerdo con la presente invención se mezclan con las partículas de vehículo preparadas a partir de un material de excipiente.

Cuando la composición de polvo comprende un material activo, un material de aditivo y un material de excipiente, esto se denomina sistema de 3 componentes. Por el contrario, el sistema de 2 componentes comprende materiales activos y materiales de aditivo.

55

Se pueden incluir materiales de excipiente en los polvos para su administración por mediante inhalación pulmonar por un número de motivos. Por otra parte, la inclusión de partículas de material de excipiente de un tamaño apropiado puede mejorar las propiedades de flujo del polvo y puede mejorar la aptitud de manipulación del polvo. También se añade material de excipiente a las formulaciones de polvo como excipientes. Puede ocurrir que resulte muy difícil administrar de forma precisa y reproducible una cantidad muy pequeña de polvo. Cuando se requieren dosificaciones pequeñas de fármaco, esto puede ser un problema y también puede resultar deseable añadir un diluyente al polvo, con el fin de incrementar la cantidad de polvo objeto de administración.

En una realización de la presente invención, el material de excipiente se encuentra en forma de partículas de vehículo relativamente grandes o gruesas. De manera ventajosa, considerablemente todas (en peso) las partículas de vehículo presentan un diámetro que se encuentra entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 1000 μm , más preferentemente entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 1000 μm . Preferentemente, el diámetro de considerablemente todas (en peso) las partículas de vehículo es menor que aproximadamente 355 μm y se encuentra entre 20 μm y aproximadamente 250 μm .

Preferentemente, al menos aproximadamente 90 % en peso de las partículas de vehículo presenta un diámetro entre aproximadamente 40 μm y aproximadamente 180 μm . 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 proporcionen buenas características de flujo y arrastre y una liberación mejoradas de las partículas activas en las vías respiratorias con el fin de aumentar la deposición de las partículas activas en los pulmones.

Convencionalmente, siempre se ha pensado que las partículas de vehículo mejoran la pobre fluidez de las formulaciones que comprenden partículas finas de menos que 10 μm . La pobre fluidez se debe a la aglomeración de las partículas finas que ocurre debido a las fuerzas atractivas intensas entre las partículas pequeñas. En presencia de partículas de vehículo de gran tamaño, estas fuerzas atractivas provocan que las partículas finas se unan a la superficie de las partículas de vehículo de gran tamaño, dando lugar a la formación (normalmente discontinua) de revestimientos. Esta configuración de partículas grandes y finas da lugar a mejores características de flujo que las que se observan en una formulación únicamente formada por partículas finas.

Las partículas de vehículo a añadir sobre las partículas activas compuestas de la presente invención son partículas relativamente grandes de un material de excipiente, tal como lactosa.

Las proporciones en las que las partículas de vehículo y partículas activas compuestas se mezclan, por supuesto, dependen del tipo de inhalador usado, el tipo de partículas activas usadas y la dosificación requerida. Las partículas de vehículo pueden estar presentes en una cantidad de al menos aproximadamente 50 %, más preferentemente de al menos 70 %, más preferentemente de al menos 80 %, de manera ventajosa de la menos aproximadamente 90 % y del modo más preferido de al menos aproximadamente 95%, basado en el peso combinado de partículas activas compuestas y partículas de vehículo.

Se espera que el sistema de 3 componentes que incluye partículas de vehículo, tal como el descrito anteriormente, funcione bien en el dispositivo pasivo. La presencia de partículas de vehículo hace que el polvo resulta más fácil de extraer del blister, cápsula u otro medio de almacenamiento. La extracción de polvo tiende a constituir un problema en los dispositivos pasivos, ya que no crean un flujo de aire turbulento a través del blister tras el accionamiento como en el caso de los dispositivos activos. Esto significa que puede resultar difícil introducir todo el polvo en el interior del flujo de aire. El arrastre de polvo en el dispositivo pasivo se hace más fácil cuando el polvo incluye partículas de vehículo, ya que esto significa que el polvo es menos cohesivo y exhibe una mejor fluidez, en comparación con el polvo que consiste completamente en partículas pequeñas, por ejemplo todas ellas con un diámetro menor que 10 μm .

Cuando se mezclan partículas de vehículo y partículas activa compuestas de acuerdo con la presente invención, las partículas activas se deben liberar de manera sencilla de la superficie de las partículas de vehículo tras el accionamiento del dispositivo de administración por medio del material de aditivo sobre la superficie de las partículas activas. Esta liberación se puede mejorar cuando las partículas de vehículo también presentan un material de aditivo aplicado sobre sus superficies. Esta aplicación se puede conseguir por medio de mezcla sencilla o co-molienda, por ejemplo tal y como se describe en el documento WO 97/03649.

No obstante, la combinación de partículas de vehículo de gran tamaño y partículas activas finas presenta sus desventajas. Únicamente se puede usar de manera eficaz con una cantidad relativamente baja (normalmente de hasta 5 %) de contenido de fármaco. Cuanto mayores sean las proporciones de partículas finas usadas, más y más partículas finas fallan en cuanto a la unión a las partículas de vehículo de gran tamaño y la segregación de la formulación de polvo se convierte en un problema. Esto, a su vez, puede dar lugar a una dosificación impredecible e inconsistente. El polvo también se vuelve más cohesivo y difícil de manipular.

Además, el tamaño de las partículas de vehículo usadas en la formulación de polvo seco puede verse influenciado tras la segregación.

La segregación puede ser un problema serio en la manipulación del polvo tras la fabricación y el llenado de los dispositivos o componentes de dispositivo (tales como cápsulas o blísters), a partir de los cuales se pretende administrar el polvo. La segregación tiende a ocurrir cuando las mezclas ordenadas no pueden ser suficientemente estables. Las mezclas deseadas se vuelven inestables y tendentes a la segregación cuando la cantidad relativa de componente fino aumenta más allá de la cantidad que se puede adherir sobre la superficie del componente de gran tamaño, y de este modo se pierde y tiende a separarse de la mezcla principal. Cuando esto sucede, la inestabilidad empeora mediante la adición de anti-adherentes/sustancias de deslizamiento tales como FCAs.

En el caso de las formulaciones de polvo seco de fármaco de tamaño micrónico, y un vehículo de tamaño típico de 60 a 150 μm , esta inestabilidad tiende a ocurrir una vez que el contenido de fármaco excede un pequeño porcentaje, cuya cantidad exacta depende del fármaco. No obstante, se ha comprobado que un vehículo con un tamaño de partícula < 30 μm no presenta tendencia a inhibir esta inestabilidad. Se piensa que esto se debe a las partículas de vehículo finas que presentan un área superficial relativamente más elevada en comparación con las partículas de vehículo gruesas, y la similitud entre el tamaño de las partículas activas y las partículas de vehículo. Con frecuencia, no se usan dichas partículas de vehículo finas, principalmente debido a sus pobres características de flujo, como se ha comentado anteriormente.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el sistema de 3 componentes comprende las partículas activas compuestas preparadas de acuerdo con la presente invención, junto con las partículas de excipiente finas. Dichas partículas de excipiente presentan un tamaño de partícula de 30 μm o menos, preferentemente de 20 μm o menos y más preferentemente de 10 μm o menos. De manera ventajosa, las partículas de excipiente presentan un tamaño de partícula de 30 a 50 μm .

Cabría esperar que dicha formulación de polvo, formada únicamente por partículas finas con un tamaño de partícula de menos que 10 μm , sufra los problemas de cohesión y fluidez observados con las formulaciones que comprenden partículas activas finas. Las partículas activas no revisten a las partículas finas de excipiente, como lo hacen las partículas de vehículo de gran tamaño, debido a las diferentes fuerzas que existen entre las partículas finas y las partículas finas y las de gran tamaño.

No obstante, cuando la formulación de polvo comprende partículas activas compuestas de acuerdo con la presente invención y partículas finas de excipiente, de manera sorprendente se ha comprobado que dichas formulaciones se administran de manera eficaz por medio de un dispositivo activo. Se ha comprobado que las características de flujo potencialmente pobres o la aptitud de manipulación de los polvos que únicamente comprenden partículas con un tamaño menor que 10 μm no son importantes cuando se administra el polvo usando un dispositivo de inhalador activo.

Como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo activo provoca turbulencia en el interior del blister, cápsula u otro dispositivo de almacenamiento de polvo. Esto significa que se pueden extraer polvos incluso con partículas de excipiente finas. Además, la presencia de partículas activas compuestas significa que los aglomerados formados a partir de las partículas finas no son tan estables que no se rompen tras la actuación del dispositivo de inhalador. De este modo, de manera sorprendente, se ha comprobado que las composiciones que comprenden las partículas activas compuestas de la presente invención y las partículas finas de un material de excipiente, tal como lactosa, se pueden administrar de manera eficaz usando un dispositivo de inhalador activo.

En otra realización de la presente invención, las partículas finas añadidas a las partículas activas compuestas se someten en sí mismas a co-molienda de chorro con un material de aditivo. La co-molienda de chorro de las partículas activas con el material de aditivo y de las partículas de excipiente con el material de aditivo puede tener lugar por separado o de forma junta, y por medio de formas similares o diferentes de co-molienda. Por ejemplo, se puede someter a co-molienda de chorro las partículas activas, se puede co-procesar las partículas de excipiente por medio de una forma compresiva de molienda tal como mecanofusión o procedimientos similares, o viceversa. Las cantidades y la naturaleza de los aditivos pueden ser diferentes para la sustancia activa y para el excipiente. Este puede ser el caso en el que dos grupos de partículas presenten tamaños diferentes y por tanto áreas superficiales relativas.

La co-molienda de chorro de las partículas finas de excipiente con el material de aditivo da lugar al revestimiento del material de aditivo sobre las superficies de las partículas de excipiente. Este revestimiento puede reducir más el carácter cohesivo del sistema de 3 componentes y puede mejorar más la des-aglomeración tras el accionamiento del dispositivo de inhalador.

De manera general, el flujo de las composiciones que comprenden partículas finas de vehículo es pobre, a menos que se sometan a formación de pellas (por ejemplo, como se hace en el producto OXIS AstraZeneca (marca comercial registrada)). No obstante, por medio del uso de los procedimientos de la presente invención, se han producido lactosas finas (por ejemplo Sorbolac 400 con un tamaño de partícula de 1 a 15 μm) que fluyen suficientemente bien para su uso en DPIs con > 5 % de fármaco, y hasta aproximadamente 30 % y posiblemente 50 % de fármaco micronizado cohesivo. Debería apreciarse que estas propiedades beneficiosas se logran sin necesidad de recurrir a la formación de pellas, que presente sus propias desventajas en cuanto a que resulta difícil de llevar a cabo y generalmente disminuye FPFs.

De este modo, la co-molienda de chorro de las partículas finas de excipiente y material de aditivo de acuerdo con la presente invención permite la producción de mezclas de materiales activos y de excipiente con un intervalo mucho mayor de contenido de agente activo que el que resulta posible usando partículas de vehículo convencionales (es decir, > 5 %). Las formulaciones de polvo seco resultantes también se benefician de la mejor formación de aerosoles.

5 En la presente invención, se pueden usar diferentes presiones de molienda y de inyección con el fin de producir partículas con diferentes características de revestimiento. La invención también incluye realizaciones en las que se combinan presiones diferentes de molienda e inyección, con el fin de producir partículas con las propiedades deseadas, es decir, para diseñar las partículas.

10 La co-molienda de chorro se puede llevar a cabo a presiones de molienda de entre 0,1 y 12 bares. Mediante la variación de la presión es posible controlar el grado de la reducción del tamaño de partícula. A presiones dentro de la zona de 0,1-3 bares, más preferentemente de 0,5-2 bares y del modo más preferido de 1-2 bares, la co-molienda de chorro principalmente da lugar a la mezcla de las partículas activas y las partículas de aditivo, de forma que el material de aditivo reviste las partículas activas. Por otra parte, a 3-12 bares, y preferentemente a 5-12 bares, la co-molienda de chorro da lugar, de manera adicional, a la reducción del tamaño de partícula.

15 En una realización, la molienda de chorro se lleva a cabo a una presión de molienda de entre 0,1 y 3 bares, con el fin de lograr la mezcla de las partículas activas y las partículas de aditivo. Como se ha comentado con más detalle anteriormente, cuando se lleva a cabo la co-molienda de chorro de la presente invención a dichas presiones relativamente bajas, se ha comprobado que las partículas resultantes se comportan bien cuando son administradas usando dispositivos pasivos. Se especula que esto es porque las partículas son más grandes que las que se producen por medio de co-molienda de chorro a presiones más elevadas y estas partículas relativamente grandes pueden ser extraídas más fácilmente del blíster, cápsula u otro medio de almacenamiento en el dispositivo pasivo, debido a la menor cohesión y a la mejor fluidez. Mientras dichas partículas relativamente grandes se extraen de forma sencilla del blíster o cápsula en el dispositivo activo, pueden dar lugar a deposición en la garganta.

20 En otra realización, la molienda de chorro se lleva a cabo a una presión de molienda de entre 3 y 12 bares, con el fin de lograr una reducción de los tamaños y de las partículas de aditivo. La co-molienda de chorro a estas presiones relativamente elevadas puede producir partículas activas compuestas extremadamente pequeñas que presenta un MMAD de entre 3 y 0,5 μm . Estos tamaños de partículas finas resultan excelentes para una deposición en las zonas profundas de los pulmones, pero realmente necesitan ser administradas usando un dispositivo de inhalador activo, ya que las formulaciones de polvo que comprenden dichas partículas finas son actualmente bastante "adherentes". Como se ha comentado anteriormente, la adherencia puede no suponer un problema para los dispositivos activos y actualmente se cree que puede ser ventajosa ya que puede ralentizar la extracción del polvo de forma que las partículas activas compuestas viajen más lentamente en el penacho de polvo generado por el dispositivo, reduciendo de este modo la deposición en la garganta.

25 Se llevaron a cabo ensayos en los que se sometió a co-molienda de chorro lactosa pre-micronizada (como modelo de fármaco) en un MC50 Hosakawa Micron con estearato de magnesio 5 %. A una presión de molienda de 2 bares, al material resultante presentó un $d(50)$ de aproximadamente 3 μm , mientras que la molienda de la misma muestra a aproximadamente 7 bares dio lugar a un material con un $d(50)$ de aproximadamente 1 μm . De este modo, cuando se opera con una presión de molienda de chorro de 0,1-3 bares, se observa poca molienda, es decir poca reducción del tamaño de partícula. Con una presión de molienda de 3-12 bares, se observa una molienda creciente, aumentando la reducción del tamaño de partícula cuando aumenta la presión. Esto significa que se puede escoger la presión de molienda de acuerdo con el tamaño de partícula deseado en la mezcla resultante.

30 Como se ha comentado anteriormente, la co-molienda de chorro a bajas presiones produce polvos que se comportan bien en los dispositivos pasivos mientras que los polvos molidos a presiones elevadas se comportan mejor en dispositivos activos, tales como Aspirair (marca comercial).

35 Los procedimientos de co-molienda de chorro de acuerdo con la presente invención también se pueden llevar a cabo en dos o más etapas, con el fin de combinar los efectos beneficiosos de la molienda a diferentes presiones y/o diferentes tipos de molienda o procedimientos de mezcla. El uso de múltiples etapas permite escoger las propiedades de las partículas sometidas a co-molienda de chorro con el fin de que se adapten a un dispositivo de inhalador particular, un fármaco particular y/o partes diana particulares del pulmón.

40 En una realización, el procedimiento de molienda es un procedimiento de dos etapas que comprende en primer lugar moler con chorro el fármaco en sí mismo a una presión de molienda elevada con el fin de obtener tamaños de partícula muy pequeños usando este tipo de molienda. A continuación, el fármaco molido se somete a co-molienda de chorro con un material de aditivo. Preferentemente, esta segunda etapa se lleva a cabo a una presión de molienda menor, de forma que el efecto es el revestimiento de las partículas activas pequeñas con el material de aditivo.

45 El material de aditivo también se puede moler por sí mismo antes de la etapa de co-molienda. Esta molienda se puede llevar a cabo en un molino de chorro, un molino de bolas, un homogeneizador de alta presión o

procedimientos de molienda ultrafina conocidos alternativos. Preferentemente, las partículas de aditivo se encuentran en una forma con 90 % de las partículas en masa de diámetro < 10 µm, más preferentemente < 5 µm, más preferentemente < 2 µm, más preferentemente < 1 µm y del modo más preferido < 0,5 µm.

5 Este procedimiento de dos etapas produce mejores resultados que la co-molienda de chorro simple del material activo y del material de aditivo a una presión de molienda elevada. Los resultados experimentales comentados anteriormente muestran que el procedimiento de dos etapas da lugar a partículas más pequeñas y a una menor deposición en la garganta que en el caso de la co-molienda simple de los materiales a una presión de molienda elevada.

10 En otra realización de la presente invención, las partículas producidas usando el procedimiento de dos etapas comentado anteriormente experimentan posteriormente mecanofusión o un procedimiento compresivo equivalente. Se piensa que la etapa de mecanofusión final "pule" las partículas activas compuestas, frotando el material aditivo para dar lugar a partículas. Esto permite disfrutar de las propiedades beneficiosas de las partículas por medio de mecanofusión, en combinación con los tamaños de partícula muy pequeños que son posibles por medio de la co-molienda de chorro.

15 Se puede incrementar la reducción de tamaño de partícula llevando a cabo el procedimiento de co-molienda de chorro a temperaturas bajas. Mientras que el procedimiento de co-molienda de chorro se puede llevar a cabo a temperaturas de entre -20 °C y 40 °C, las partículas tienden a ser más frágiles a temperaturas bajas, y por tanto se fracturan más fácilmente, de manera que las partículas molidas tienden a ser incluso más pequeñas. Por tanto, en otra realización, la molienda de chorro se lleva a cabo a temperaturas por debajo de temperatura ambiente, 20 preferentemente a una temperatura por debajo de 10 °C, más preferentemente a una temperatura por debajo de 0 °C.

Preferentemente, todas las partículas presentan una distribución similar de tamaño. Es decir, considerablemente todas las partículas se encuentran dentro del intervalo de tamaño de 0 a aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 µm, de aproximadamente 0 a 10 µm, de aproximadamente 0 a 5 µm o 25 de aproximadamente 0 a 2 µm.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de polvo seco para inhalación pulmonar, que comprende partículas activas compuestas preparadas por medio de un procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

30 Preferentemente, el MMAD de las partículas activas compuestas no es más que 10 µm, y de manera ventajosa no es más que 5 µm, más preferentemente no más que 3 µm, incluso más preferentemente no más que 2 µm, más preferentemente no más que 1,8 µm, más preferentemente no más que 1,5 µm, incluso más preferentemente no más que 1,2 µm y del modo más preferido no más que 1 µm.

35 Por consiguiente, de manera ventajosa al menos 90 % en peso de las partículas activas compuestas presenta un diámetro de no más que 10 µm, de manera ventajosa no más que 5 µm, preferentemente no más que 3 µm, incluso más preferentemente no más que 2,5 µm, incluso más preferentemente no más que 2 µm y más preferentemente no más que 1,5 µm, o incluso no más que 1,0 µm.

Es un objetivo de la presente invención optimizar las propiedades de polvo, de forma que la FPF y la FPD se mejoren, en comparación con las que se obtienen usando las formulaciones de polvo conocidas, independientemente del tipo de dispositivo usado para administrar la composición de la invención.

40 Es un objetivo particular de la presente invención proporcionar una formulación de polvo seco que presenta un FPF de al menos 40 %. Preferentemente, el valor de FPF (ED) se encuentra entre 60 y 99 %, más preferentemente entre 70 y 99 %, más preferentemente entre 80 y 99 % e incluso más preferentemente entre 90 y 99 %. Además, resulta deseable que FPF (MD) sea de al menos 40 %. Preferentemente, el FPF (MD) se encuentra entre 40 y 99 %, más preferentemente entre 50 y 99 %, más preferentemente entre 60 y 99 %, y más preferentemente entre 70 y 99 %, en 45 incluso más preferentemente entre 80 y 99 %.

En una realización preferida de la presente invención la formulación de polvo seco resultante presenta un FPF (ED) reproducible de al menos 70 %. Preferentemente, el FPF (ED) es de al menos 80 %, más preferentemente el FPF (ED) es de al menos 85 % y del modo más preferido el FPF (ED) es de al menos 90 %.

50 En otra realización preferida, la formulación de polvo seco presenta un FPF (MD) reproducible de al menos 60 %. Preferentemente, el FPF (MD) es de al menos 70 %, más preferentemente el FPF (MD) es de al menos 80 % y del modo más preferido el FPF (MD) es de al menos 85 %.

Como queda ilustrado por medio de los resultados que se exponen a continuación, de manera sorprendente se ha comprobado que la co-molienda de partículas activas con partículas de aditivo usando molienda de chorro da lugar a partículas activas compuestas que presentan un FPF y FPD considerablemente mejores que los producidos por 55 medio de co-molienda usando mecanofusión, cuando los polvos se administran usando el dispositivo de inhalador

activo Aspirair (marca comercial).

5 Se piensa que la mejora inesperada de FPF y FPD de las formulaciones de polvo preparadas se debe a los siguientes factores. En primer lugar, el procedimiento de molienda da lugar a partículas muy pequeñas. En segundo lugar, parece que únicamente hay un cubrimiento parcial de las partículas con el agente de control de fuerza y esto significa que parte de las cohesión de partículas queda retenida, permitiendo una mejor aptitud de manipulación del polvo a pesar de que las partículas son muy pequeñas.

10 De manera sorprendente, se ha comprobado que la co-molienda de chorro es capaz de reducir de manera importante el tamaño medio principal de las partículas activas (por ejemplo, de 3 ó 2 μm a 1 μm), mientras que también permite una buena formación de aerosoles a partir del dispositivo de suministro. Esta reducción adicional del tamaño de partícula principal es considerada ventajosa para la administración de moléculas dirigidas de manera sistémica a la parte profunda del pulmón. El beneficio en este caso es la co-molienda de chorro de las partículas activas con las partículas de aditivo con el fin de reducir el tamaño de partícula principal mientras que se consigue una reducción de la cantidad de cohesión de polvo y de adhesión por medio de revestimiento de las partículas para el material de aditivo.

15 Procedimientos de ensayo

Se evaluaron todos los materiales en un Impactador de Nueva Generación (NGI). Los detalles del ensayo se proporcionan en cada caso.

Se procesaron las formulaciones usando:

- 20
- 1) El sistema Hosokawa Micron MechanoFusion AMS. Se operó este sistema con un nuevo rotor, proporcionando un hueco de compresión de 1 mm; y
 - 2) El molino de chorro de espiral Hosokawa Micron AS50.

Se llevó a cabo el ensayo in-vitro usando un dispositivo Aspirair (marca comercial), que es un dispositivo de inhalador activo.

Las formulaciones estaban formadas por uno o más de los siguientes componentes:

- 25
- Estearato de magnesio (calidad estándar)
 - L-Leucina (Ajinomoto) y sometida a molino de chorro por Micron Technologies
 - Lactosa Sorbolac 400
 - Clobozam micronizado
 - Hidrocloruro de apomorfina micronizado
 - 30 Lactosa micronizada
 - Leucina re-condensada (Aerocine)

Comparación de formulaciones sometidas a co-molienda de chorro y sometidas a mecanofusión (clobozam)

La siguiente es una comparación de sistemas de 2 componentes que comprenden partículas activas y materiales de aditivos sometidos a co-molienda de chorro y mecanofusión.

35 Se pesaron 1,01 g de clobozam micronizado y posteriormente se hicieron pasar a través de un tamiz metálico de 300 μm , usando la cara redondeada de un espátula metálica. Esta formulación se marcó como "3A".

40 Posteriormente, se combinaron 9,37 g de clobozam micronizado con 0,50 g de L-leucina micronizada en el sistema de MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de potencia durante 5 minutos, seguido de una configuración de 80 % de potencia durante 10 minutos. Se registró este material como "4A". Tras la mezcla, posteriormente se hizo pasar este polvo a través de un tamiz metálico de 300 μm con una espátula. Este material se registró como "4B".

45 A continuación se combinaron 9,57 g de clobozam micronizado con 0,50 g de estearato de magnesio en el sistema MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de energía durante 5 minutos, seguido de una configuración de 80 % de energía durante 10 minutos. Este material se registró como "5A". Tras la mezcla, se dejó reposar este polvo durante la noche, y posteriormente se hizo pasar a través de un tamiz metálico de 300 μm con una espátula. Este material se registró como "5B".

A continuación se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de L-leucina en el sistema MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de energía durante 5 minutos. Este proceso únicamente pretendía producir una mezcla buena de los componentes. Este material se registró como "6A".

50 Se alimentaron 6,09 g de "6A" a aproximadamente 1 g por minuto en el interior de un molino de chorro de espiral AS50, se configuró con un inyector de presión de aproximadamente 7 bares y con una presión de molienda de aproximadamente 5 bares. Se recuperó el material resultante y se registró como "6B".

Tras la molienda, se dejó reposar este polvo durante la noche, y a continuación se hizo pasar a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "6C".

5 Posteriormente, se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de estearato de magnesio en el sistema MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de potencia durante 5 minutos. Se registró este material como "7A".

Se alimentaron 6,00 g de "7A" a aproximadamente 1 g por minuto en el interior de un molino de chorro de espiral AS50, configurado con una presión de inyector de aproximadamente 7 bares y una presión de molienda de aproximadamente 5 bares. Se recuperó el material resultante y se registró como "7B".

10 Tras la molienda, se hizo pasar este polvo a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "7C".

Se produjo un lote de leucina re-condensada (también denominada "Aerocine") por medio de sublimación de un vapor de una muestra de leucina en un horno de tubo y por medio de re-condensación de una polvo muy finamente dispersado a medida que se enfrió el vapor. Este lote se identificó como "8A".

15 Posteriormente, se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de Aerocine, en el sistema MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de potencia durante 5 minutos, seguido de una configuración de 80 % de potencia durante 10 minutos. Se registró el material como "8B". Tras la mezcla, se dejó reposar el material durante la noche, y posteriormente se hizo pasar a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "8C".

20 Se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de Aerocine en el sistema MechanoFusion. Se procesó el material con una configuración de 20 % de energía durante 5 minutos. Posteriormente se alimentaron 7,00 g de este polvo en el interior de un molino de chorro de espiral AS50, se configuró con una presión de inyector de aproximadamente 7 bares y una presión de molienda de aproximadamente 5 bares. Se recuperó el material resultante y se registró como "9A".

25 Tras la molienda, se hizo pasar este polvo a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Se registró este material como "9B".

Se llenó un número de blísters de lámina con aproximadamente 2 mg de las siguientes formulaciones de clobozam:

- 30 3A - sin molienda & sin material de aditivo
- 4B - leucina & sometida a mecanofusión
- 5B - estearato de magnesio & sometido a mecanofusión
- 6C - leucina & sometida a co-molienda de chorro
- 7C - estearato de magnesio & sometido a co-molienda de chorro
- 8C - Aerocine & sometido a co-molienda de chorro
- 9B - Aerocine & sometido a mecanofusión.

35 Posteriormente se sometieron estas formulaciones a expulsión desde un dispositivo Aspirair en el interior de un NGI con una caudal de 60 l/m. Se operó el Aspirair en 2 condiciones para cada formulación: con una reserva de 15 ml de aire y a 1,5 bares o con una reserva de 30 ml de aire a 0,5 bares.

Se presentan los detalles de los resultados. Las Tablas 1, 2 y 3 a continuación recogen los resultados del ensayo del impactador.

Tabla 1

Formulación	MD (mg)	ED (mg)	FPD (mg) (< 5 µm)	MMAD
3A 0,5 bares 30 ml	2,04	1,12	0,88	2,91
3A 1,5 bares 15 ml	1,92	1,74	1,23	2,86
4B 0,5 bares 30 ml	1,84	1,48	0,82	3,84
4B 1,5 bares 15 ml	1,80	1,56	0,81	3,32
5B 0,5 bares 30 ml	1,84	1,53	1,17	2,34

(continuación)

Formulación	MD (mg)	ED (mg)	FPD (mg) (< 5 µm)	MMAD
5B 1,5 bares 15 ml	1,85	1,55	1,12	2,22
6C 0,5 bares 30 ml	1,93 1,86	1,80 1,73	1,67 1,62	2,11 2,11
6C 1,5 bares 15 ml	1,97	1,86	1,67	2,07
6C 1,5 bares 15 ml (placas revestidas con silicio)	1,74	1,65	1,46	2,03
7C 0,5 bares 30 ml	2,06	1,99	1,87	1,97
7C 1,5 bares 15 ml	1,89	1,78	1,63	1,79
8C 0,5 bares 30 ml	1,82	1,73	1,62	2,02
8C 1,5 bares 15 ml	1,81	1,74	1,57	2,01
9B 0,5 bares 30 ml	1,88	1,73	1,04	3,48
9B 1,5 bares 15 ml	1,80	1,64	0,94	3,12

Tabla 2

Formulación	FPF (MD) % (< 5 µM)	FPF (ED) % (< 5 µM)	FPF (ED) % (< 3 µM)	FPF (ED) % (< 2 µM)	FPF (ED) % (< 1 µM)
3A 0,5 bares 30 ml	43	78	49	32	17
3A 1,5 bares 15 ml	64	71	45	24	6
4B 0,5 bares 30 ml	45	55	28	15	7
4B 1,5 bares 15 ml	45	52	30	18	9
5B 0,5 bares 30 ml	64	77	54	42	30
5B 1,5 bares 15 ml	61	72	52	38	25
6C 0,5 bares 30 ml	87 87	93 94	77 76	44 44	8 9

(continuación)

Formulación	FPF (MD) % ($< 5 \mu\text{M}$)	FPF (ED) % ($< 5 \mu\text{M}$)	FPF (ED) % ($< 3 \mu\text{M}$)	FPF (ED) % ($< 2 \mu\text{M}$)	FPF (ED) % ($< 1 \mu\text{M}$)
6C 1,5 bares 15 ml	85	90	73	44	10
6C 1,5 bares 15 ml (placas revestidas con silicio)	84	89	74	45	8
7C 0,5 bares 30 ml	91	94	79	50	14
7C 1,5 bares 15 ml	86	92	82	56	16
8C 0,5 bares 30 ml	89	93	79	48	12
8C 1,5 bares 15 ml	87	90	76	46	9
9B 0,5 bares 30 ml	55	60	34	24	15
9B 1,5 bares 15 ml	52	57	34	24	15

Tabla 3

Formulación	* recuperación	* garganta	*blíster	*dispositivo
3A 0,5 bares 30 ml	102 %	3 %	1 %	48 %
3A 1,5 bares 15 ml	96 %	15 %	1 %	8 %
4B 0,5 bares 30 ml	97 %	15 %	7 %	12 %
4B 1,5 bares 15 ml	95 %	27 %	6 %	8 %
5B 0,5 bares 30 ml	97 %	7 %	13 %	4 %
5B 1,5 bares 15 ml	98 %	14 %	12 %	4 %
6C 0,5 bares 30 ml	97 %	2 %	1 %	6 %
	101 %	3 %	1 %	5 %
6C 1,5 bares 15 ml	104 %	6 %	3 %	3 %
6C 1,5 bares 15 ml (placas revestidas con silicio)	91 %	8 %	1 %	4 %

(continuación)

Formulación	* recuperación	* garganta	*blíster	*dispositivo
7C 0,5 bares 30 ml	110 %	2 %	1 %	3 %
7C 1,5 bares 15 ml	99 %	6 %	2 %	3 %
8C 0,5 bares 30 ml	99 %	3 %	1 %	4 %
8C 1,5 bares 15 ml	95 %	6 %	1 %	3 %
9B 0,5 bares 30 ml	96 %	16 %	2 %	7 %
9B 1,5 bares 15 ml	95 %	26 %	4 %	5 %

A partir de los resultados se puede observar que las formulaciones co-molidas de chorro exhibieron FPFs excepcionales cuando se administraron desde un dispositivo de inhalador de polvo seco activo. Los valores de FPFs observados fueron considerablemente mejores que los de las formulaciones sometidas a mecanofusión y las formulaciones que no incluyeron material de aditivo. Esta mejora parecía ser mayor debido a la menor deposición en la garganta, que fue menor que 8 % para las formulaciones co-molidas en chorro, en comparación con 15 % para el fármaco puro hasta 27 % para las formulaciones sometidas a mecanofusión.

También se sometió a ensayo la reproducibilidad de los valores de FPFs. A través de la uniformidad de la dosificación de vida para el candidato principal 6C, cuya preparación se ha descrito anteriormente, se sometieron a ensayo mediante expulsión de 30 dosificaciones, recogándose las dosificaciones emitidas por medio de DUSA. La gráfica de la Figura 8 presenta los resultados de uniformidad de la dosis de vida.

El valor de ED medio fue de 1965 µg, con un RSD (desviación estándar relativa) de 2,8 %. Por consiguiente, este material demostró una excelente reproducibilidad de la dosis a lo largo de la vida. Las siguientes figuras proporcionan los resultados de tamaño de partícula evaluados por Malvern para estos materiales en forma de polvo. Las distribuciones de tamaño de partícula indican el nivel de reducción de tamaño obtenido por medio de co-molienda.

Los resultados del ensayo de dispersión de estos materiales en forma de polvo se proporcionan en las Figuras 1A a 7B. Las distribuciones de tamaño de partícula indican tanto el nivel de reducción de tamaño obtenido por medio de co-molienda como el nivel de eficacia de dispersión a varias presiones. Los diagramas d(50) y d(97) proporcionan otra indicación de esta aptitud de dispersión de los polvos en función de la presión.

Las gráficas de las Figuras 1A a 7A muestran la distribución de tamaño de partícula, con las cuatro curvas representando el polvo sometido a co-molienda de chorro a diferentes presiones, concretamente 2,0 bares, 1,0 bares, 0,5 bares y 0,1 bares. Las gráficas de las Figuras 1B a 7B muestran el nivel de eficacia de dispersión a diferentes presiones, en términos de d(50) y d(97).

Las Figuras 1A y 1B son los resultados del ensayo de la formulación "3A".
 Las Figuras 2A y 2B son los resultados del ensayo de la formulación "4B".
 Las Figuras 3A y 3B son los resultados del ensayo de la formulación "5B".
 Las Figuras 4A y 24 son los resultados del ensayo de la formulación "6C".
 Las Figuras 5A y 5B son los resultados del ensayo de la formulación "7C".
 Las Figuras 6A y 6B son los resultados del ensayo de la formulación "8C".
 Las Figuras 7A y 7B son los resultados del ensayo de la formulación "9B".

A partir de las gráficas, se puede ver que la formulación 5B exhibió mucha mejor dispersión.

Este grupo de ensayos de aptitud de dispersión muestra que los polvos sometidos a mecanofusión se dispersan más fácilmente a bajas presiones que el fármaco original, y que estearato de magnesio aporta la mejor dispersión dentro de éstos, seguido de Aerocine y leucina. No parece que los polvos sometidos a co-molienda de chorro se dispersen ninguno más fácilmente en este ensayo que en el fármaco original, no obstante, se reducen los tamaños de partícula principales (d(50)).

Comparación de formulaciones sometidas a co-molienda de chorro y mecanofusión (Apomorfina)

Con el fin de establecer el efecto de la co-molienda de chorro sobre diferentes agentes activos, se prepararon y se sometieron a ensayo diferentes formulaciones de hidrocloreto de apomorfina con partículas de vehículo finas (es decir, un sistema de 3 componentes).

- 5 Se combinaron 19,0 g de lactosa Sorbolac 400 y 1,0 g de L-leucina micronizada en el sistema de mecanofusión. Se procesó el material con una configuración de 20 % de potencia durante 5 minutos, seguido de una configuración de 80 % de potencia durante 10 minutos. Se recuperó este material y se registró como "2A".

- 10 Se combinaron 15,0 g de hidrocloreto de apomorfina y 0,75 g de L-leucina micronizada en el sistema de mecanofusión. Se procesó el material con una configuración de 20 % de potencia durante 5 minutos, seguido de una configuración de 80 % de potencia durante 10 minutos. Se recuperó este material y se registró como "2B".

- 15 Se mezclaron 2,1 g de "2B" más 0,4 g de leucina micronizada a mano en un mortero con mano durante 2 minutos. Se añadieron y se mezclaron 2,2 g de lactosa micronizada durante otros 2 minutos. Se añadieron 5 g de lactosa micronizada y se mezclaron durante otros 2 minutos. A continuación se procesó la mezcla en un molino de chorro de espiral AS50 usando una presión de entrada de 7 bares y una presión de molienda de 5 bares, caudal de alimentación 5 ml/min. Se hizo pasar este polvo a través de un tamiz de metal de 300 µm con una espátula. Se registró este material como "10A".

Se combinaron 1,5 g de "10A" con 0,20 g de L-leucina micronizada y 3,5 g de lactosa Sorbolac 400 a mano en un mortero con espátula durante 10 minutos. Se hizo pasar este polvo a través de un tamiz de metal de 300 µm con espátula. Este material se registró como "10B".

- 20 Se colocaron 9 g de HCl de amorfina micronizada más 1 g de leucina micronizada en el sistema de mecanofusión y se procesaron a 20 % (1000 rpm) durante 5 minutos. Posteriormente se procesó la mezcla inicial en el molino de chorro de espiral AS50 usando una presión de entrada de 7 bares y una presión de molienda de 5 bares, caudal de alimentación de 5 ml/min. Este material se registró como "11A".

- 25 Tras la mezcla, se dejó reposar este polvo durante la noche, y posteriormente se hizo pasar a través de un tamiz de metal de 300 µm mediante agitación. Este material se registró como "11B".

- 30 Se mezclaron 2 g de HCl de apomorfina micronizados más 0,5 g de leucina micronizada a mano en un mortero con mano durante 2 minutos. Se añadieron 2,5 g de lactosa micronizada y se mezcló durante otros 2 minutos. Se añadieron posteriormente 5 g de lactosa micronizada y se mezcló durante otros 2 minutos. A continuación se procesó esta mezcla en el molino de chorro de espiral AS50 usando una presión de entrada de 7 bares y una presión de molienda de 5 bares, caudal de 5 ml/min. Se hizo pasar este polvo a través de un tamiz de metal de 300 µm con espátula. Se registró este material como "12A".

Se colocaron 16,5 g de Sorbolac 400 y 0,85 g de leucina micronizada en el sistema de mecanofusión y se procesaron a 20 % (1000 rpm) durante 5 minutos y a 80 % (4000 rpm) durante 10 minutos. Este material se registró como "13A".

- 35 Se mezclaron 0,5 g de HCl de apomorfina micronizada más 2,0 g de "13A" a mano en un mortero con espátula durante 10 minutos. Se hizo pasar este polvo a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Se registró este material como "13B".

Se llenó un número de blísters con aproximadamente 2 mg de las siguientes formulaciones:

- 40 10A - 20 % de HCl de apomorfina, 5 % de 1-leucina, 75 % de lactosa micronizada (sometida a co-molienda de chorro)
 10C - 26,2 % de HCl de apomorfina, 5 % de 1-leucina, 68,7 % de sorbolac (geométrica)
 11B - 95 % de HCl de apomorfina, 1 % de 1-leucina (sometida a co-molienda de chorro)
 12A - 20 % de HCl de apomorfina, 5 % de 1-leucina, 75 % de lactosa micronizada (sometido todo a co-molienda de chorro)
 45 13B - 20 % de HCl de apomorfina, 5 % de 1-leucina, 75 % de Sorbolac 400 (leucina & Sorbolac sometidos a mecanofusión).

Posteriormente se expulsaron en un dispositivo Aspirair en el interior de un NGI a una caudal de 60 l/m. Se operó el Aspirair con una reserva de 15 ml a 1,5 bares. Se llevó a cabo cada ensayo in vitro una vez para la evaluación, y posteriormente se repitieron los candidatos seleccionados. También se repitieron otros candidatos en ACI a 60 l/min.

50

ES 2 377 205 T3

Tabla 4

Formulación	MD (μg)	ED (μg)	FPD (μg) (< 5 μg)	MMAD	
10A	384	356	329	1,78	
13B	359 (1793)	327 (1635)	200 (1000)	1,54	
10C	523	492	374	1,63	
11B	1891	1680	1614	1,36	
	1882	1622	1551	1,44	
	1941	1669	1601	1,49	
	Med.	1905	1657	1589	1,43
	SD	32	31	33	0,07
	RSD	1,7	1,9	2,1	4,6
	11B	1895	1559	1514	1,58
	1895	1549	1485	1,62	
	1923	1565	1504	1,62	
<u>ACI</u>					
Med.	1904	1558	1501	1,61	
SD	16	8	15	0,02	
RSD	1	1	1	1	
12A	414	387	363	1,63	
	410	387	363	1,66	
	406	378	355	1,68	
Med.	410	384	360	1,66	
SD	4	5	5	0,03	
RSD	1	1	1	2	
Media total	2050	1920	1800		
12A	395	365	341	1,80	
	411	385	360	1,85	
	400	370	349	1,84	
	<u>ACI</u>				
	Med.	402	373	350	1,83
	SD	8	10	10	0,04
	RSD	2	3	3	2
Media total	2011	1866	1750		

ES 2 377 205 T3

Tabla 5

Formulación 2 mg, 1,5 bares, reserva de 15 ml 60 l/min	FPF (MD) % ($< 5 \mu\text{m}$)	FPF (ED) % ($< 5 \mu\text{m}$)	FPF (ED) % ($< 31 \mu\text{m}$)	FPF (ED) % ($< 2 \mu\text{m}$)	FPF (ED) % ($< 1 \mu\text{m}$)
10A	86	93	87	60	13
13B	56	61	52	42	19
10C	72	76	67	51	16
11B	85	96	95	81	24
	82	96	93	77	22
	82	96	92	74	20
Med.	83	96	93	77	22
SD		0	1,5	3,5	2
RSD		0	1,6	4,5	9,1
11B	80	97	94	74	14
	78	96	93	70	14
	78	96	94	72	12
<u>ACI</u>					
Med.	79	96	94	72	13
SD		1	1	2	1
RSD		1	1	3	9
12A	88	94	89	68	13
	89	94	89	66	12
	87	94	88	64	12
Med.	88	94	89	66	12
SD		0	1	2	1
RSD		0	1	3	5
12A	86	94	85	57	9
	88	93	84	55	8
	87	94	85	56	8
<u>ACI</u>					
Med.	87	94	85	56	6
SD		1	1	1	1
RSD		1	1	2	7

Tabla 6

Formulación 2 mg, 1,5 bares, 15 ml de reserva, 60 l/min	recuperación	garganta	blíster	dispositivo	
10A	96 %	5 %	0,3 %	7 %	
13B	94 %	29 %	3 %	6 %	
10C	100 %	16 %	2 %	4 %	
11B	101 %	2 %	0,6 %	10 %	
	99 %	2 %	0,2 %	14 %	
	102 %	2 %	0,3 %	14 %	
	Med.	101 %	2 %	0,4 %	13 %
	SD	1,5	0	0,2	2,3
RSD	1,5	0	57	18	
11B	100 %	1 %	0,5 %	17 %	
	100 %	2 %	0,1 %	18 %	
	101 %	2 %	0,4 %	18 %	
	<u>ACI</u>				
	Med.	100 %	2 %	0,3 %	18 %
SD	1	1	0,2	1	
RSD	1	35	62	3	
12A	109 %	4 %	0,3 %	6 %	
	108 %	4 %	0,2 %	6 %	
	107 %	4 %	0,02 %	7 %	
	Med.	108	4 %	0,2	6 %
	SD	1	0	0,1	1
RSD	1	0	82	9	
12A	104 %	3 %	0,4 %	7 %	
	108 %	4 %	0,2 %	6 %	
	105 %	2 %	0,4 %	7 %	
	<u>ACI</u>				
	Med.	106 %	3 %	0,3	7 %
SD	2	1	0,1	1	
RSD	2	33	35	9	

5 Una vez más, las formulaciones co-molidas de chorro exhibieron valores de FPFs excepcionales cuando se administraron usando un dispositivo de inhalador de polvo seco activo. Parece que la mejora es grande debido a la menor deposición en la garganta que fue menor que 5 %, en comparación con el valor de entre 16 y 29 % para las formulaciones sometidas a mecanofusión. Se produjo "12A" como repetición de "10A", pero excluyendo la premezcla sometida a mecanofusión (para mostrar que no fue necesario).

10 Se sometió a ensayo la reproducibilidad de los FPFs obtenidos con la formulación 12A, cuya preparación se describe a continuación.

Se llenó un número de blíster de lámina con aproximadamente 2 mg de formulación 12A. Se sometió a ensayo la uniformidad de dosificación a lo largo de la vida mediante expulsión de 30 dosificaciones, recogiendo las dosificaciones emitidas por DUSA. La gráfica de la Figura 2 muestra los resultados de uniformidad de dosificación a lo largo de la vida.

El valor medio fue de 389 µg, con un RSD de 6,1 % y la administración de lo largo de la vida de esta formulación de fármaco-lactosa fue muy buena.

5 Con el fin de investigar la causa de las diferencias inesperadas entre las formulaciones sometidas a co-molienda y las preparadas por medio de mecanofusión, se expulsaron las formulaciones "11B", "10A" y "2C" en un Aspirair y se registraron el penacho y el comportamiento vorticial en un video digital. Se estudiaron las imágenes a la vista de las diferencias anteriores en cuanto a deposición en la garganta.

10 El video del comportamiento del penacho mostró una diferencia entre las formulaciones sometidas a co-molienda de chorro y las formulaciones sometidas a mecanofusión. Las formulaciones sometidas a mecanofusión mostraron un bolo altamente concentrado que se movía rápidamente en la parte frontal del chorro de aire. Pareció que la mayoría del polvo había sido emitido tras aproximadamente 40 ms. Las formulaciones sometidas a co-molienda de chorro mostraron una mayor dispersión del penacho. El frente del penacho se mueve a velocidad similar, pero el frente es menos concentrado, parece que se frena más rápidamente y el polvo es emitido durante considerablemente más tiempo (es decir, > 200 ms).

15 El video del vórtice mostró que los polvos sometidos a mecanofusión penetraron en el vórtex en 10 ms, mientras que las formulaciones sometidas a co-molienda de chorro tardaron al menos 30 ms. De manera similar, parece que los polvos sometidos a mecanofusión abandonaron más rápidamente el vórtice, formando los materiales sometidos a co-molienda una niebla más prolongada del vórtice. Se describió el comportamiento observado de los materiales co-molidos de chorro como una tendencia creciente a la adhesión, pero posteriormente en forma de lavado desde el interior del vórtice.

20 Se determinaron las distribuciones del tamaño de partícula de las materia primas y se determinaron las formulaciones escogidas por medio de un clasificador de tamaño de partícula de Malvern, por medio de un dispositivo de administración de polvo seco Scirocco. Las gráficas de las Figuras 3 a 10 muestran los datos.

La Figura 3 muestra la distribución de tamaño de partícula de la lactosa micronizada de materia prima.

La Figura 4 muestra la distribución de tamaño de partícula de la apomorfina de materia prima.

25 La Figura 5 muestra la distribución de tamaño de partícula de clobozam de materia prima.

La Figura 6 muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95 % de clobozam y 5 % de estearato de magnesio sometido a mecanofusión.

La Figura 7 muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95 % de clobozam y 5 % de Aerocine sometido a co-molienda de chorro.

30 La Figura 8 muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95 % de clobozam y 5 % de leucina sometida a co-molienda de chorro.

La Figura 9 muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación de apomorfina que comprende 75 % de lactosa, 20 % de apomorfina y 5 % de leucina sometida a co-molienda de chorro.

35 Finalmente, la figura 10 también muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación de apomorfina que comprende 75 % de lactosa, 20 % de apomorfina y 5 % de leucina sometida a co-molienda de chorro.

Cuando se somete clobozam a co-molienda de chorro con un material de aditivo, se observa una importante disminución del tamaño de partícula. Esto no se ve para la formulación de clobozam sometida a mecanofusión en el presente documento.

40 Con los materiales de apomorfina-lactosa sometidos a co-molienda, la distribución de tamaño es reducida (d(50) 1,8 a 1,6), cuando se compara con la distribución de tamaño de partícula de la lactosa micronizada que comprende 75 % de la composición. No obstante, la reducción de tamaño no es detectable con respecto a la apomorfina pura, aunque debería notarse que esta comprende únicamente 20 % de la composición de polvo.

45 Los datos in vitro confirman que, de manera sorprendente, la mecanofusión de las partículas activadas aumentó la deposición en la garganta considerablemente. La mecanofusión había sido asociada previamente a la mejora de la capacidad de dispersión en un dispositivo activo, y redujo la deposición en la garganta. En esta caso, la mecanofusión con estearato de magnesio da lugar a una deposición en la garganta ligeramente menor que la mecanofusión con leucina.

50 La deposición en la garganta parece especialmente elevada para las formulaciones sometidas a mecanofusión que contienen leucina. Se especula que esto pudiera deberse al efecto aglomerante durante la mecanofusión específico de leucina y no de estearato de magnesio, o a un efecto electrostático específico de la leucina.

No obstante, de manera sorprendente la co-molienda de chorro produce materiales que, en comparación, proporcionan una baja deposición en la garganta, baja deposición en el dispositivo y una excelente dispersión desde

5 el dispositivo activo. Esta co-molienda de chorro produce una reducción de tamaño adicional considerable, por ejemplo cambios de $d(50)$ desde aproximadamente 2,6 μm a aproximadamente 1 μm para clobozam. Cuando se combinan estos factores, se obtiene un rendimiento de formación de aerosol importante a partir de los ensayos in vitro. FPF (ED) son de 90 a 96 %. Se obtuvo este rendimiento excelente para leucina, Aerocine y estearato de magnesio, y para 3 formulaciones diferentes, incluyendo 2 agentes activos diferentes, con o sin diluyente de lactosa.

10 La consecuencia de esto es la mejora de una deposición orofaríngea muy pequeña en el paciente, típicamente de aproximadamente 5 %. Debido a que la deposición tanto en la garganta como en las vías respiratorias altas (que corresponde a la garganta del impactador y a las etapas del impactador superiores) se reduce al mínimo, esto da lugar a un componente minimizado susceptible al gusto, y a una fracción minimizada administrada al tracto GI. Esto corresponde a una reducción de 4 veces en comparación con formulaciones que no contienen material de aditivo.

Se apreció que los materiales sometidos a co-molienda de chorro presentaron un aspecto altamente aglomerado, al contrario que las mezclas sometidas a mecanofusión, que tuvieron un aspecto más parecido al de polvos que fluyen libremente.

15 Los estudios sugieren que la diferencia entre el comportamiento de las composiciones sometidas a co-molienda de chorro y a mecanofusión es más evidente cuando las formulaciones son administradas usando un dispositivo activo, tal como Aspirair. El video del comportamiento del penacho proporcionó cierta indicación de los motivos de las diferencias existentes entre las formulaciones sometidas a co-molienda de chorro y las formulaciones sometidas a mecanofusión. Las formulaciones sometidas a mecanofusión mostraron un bolo corto rápido, mientras que las formulaciones sometidas a co-molienda de chorro mostraron un penacho más alargado. Parece que las propiedades de flujo "mejoradas" de los polvos sometidos a mecanofusión explican su peor rendimiento de Aspirair. Parece resultar beneficioso el hecho de retener una cierta cantidad de polvo retenido en el interior del dispositivo, lo que permite la formación de un penacho menos denso y alargado.

20 Las observaciones de video sugieren que la diferencia de deposición en la garganta está relacionada con el tiempo de vida del polvo dentro del vórtice, dando lugar un tiempo de vida más largo a una menor deposición en la garganta. La menor concentración de aerosol en la parte frontal del penacho, el menor momento del penacho de aerosol (con menor densidad de niebla y menor tamaño de partícula) y la mayor oportunidad de desaglomeración son los posible contribuyentes a esta mejora. De igual forma, también existe más material en la última parte lenta del penacho. Además, parece que una menor densidad de potencia en el ciclón da lugar a una mejor dispersión.

25 Se especula con que el hecho de que las formulaciones de polvo resulten difíciles de extraer del blíster mejora sus características de administración. Ralentiza la extracción del polvo de forma que las partículas activas viajan de forma más lenta cuando son expelidas desde el dispositivo de administración. Esto significa que las partículas activas no viajan en la parte frontal del penacho de polvo creado cuando el dispositivo es accionado y esto significa que es considerablemente menos probable que las partículas activas impacten con la garganta del paciente. En lugar de ello, se piensa que las partículas activas vuelven hacia atrás en el penacho, lo que les permite ser inhaladas y administradas a los pulmones. De manera natural, demasiada retención del blíster resulta indeseable, ya que da lugar a retención del agente activo en el dispositivo tras el accionamiento.

30 En general, la co-molienda de las partículas activas con partículas de aditivo ha dado lugar a una retención en el dispositivo/blíster menor en comparación con las formulaciones preparadas sin partículas de aditivo. Se ha visto que la mecanofusión proporciona una retención en el blíster considerablemente mayor que el co-molienda de chorro. La peor retención en el blíster se ha observado para el clobozam sometido a mecanofusión con estearato de magnesio (13 %). Esto parece estar relacionado con la naturaleza de polvo fino de dichas formulaciones. Los polvos sometidos a mecanofusión se dispersan y fluyen más fácilmente, lo que facilita grados mayores de contacto con las superficies en el contacto con el polvo bruto. No obstante, los polvos sometidos a co-molienda se aglomeran de manera pesada, con lo que se reduce mucho el contacto con las superficies, por lo que la cantidad de residuos de polvo fino es mucho menor. También parece que, en el caso de clobozam, la retención del dispositivo es mayor para los polvos sometidos a mecanofusión que para los sometidos a co-molienda. Sin embargo, parece que la retención en el dispositivo de HCl de apomorfina sometida a co-molienda de chorro con leucina es notablemente más elevada, a 13 %. No parece que la retención en el dispositivo y en el blíster sean considerablemente diferentes entre los ensayos de 0,5 y 1,5 bares, excepto para el caso de clobozam puro inalterado, donde la retención en el dispositivo alcanza 50 % para el ensayo de 0,5 bares.

35 La tendencia de la formulación de polvo a adherirse al blíster se puede solucionar en los dispositivos activos, en los que se crea una cantidad importante de turbulencia dentro del blíster cuando se acciona el dispositivo. Sin embargo, este no es el caso del dispositivo pasivo. Por tanto, la tendencia de la formulación a adherirse en el blíster tiene un efecto negativo sobre el rendimiento de un polvo administrado usando un dispositivo pasivo. Es decir, debido a que las partículas activas de polvo administrado por un dispositivo pasivo no se mueven tan rápidamente como en el caso de ser dispersadas por un dispositivo activo, el problema de la deposición en la garganta (normalmente un resultado de las partículas activas que viajan en la parte frontal del penacho) no es tan grande. De este modo, está claro que es necesario adaptar las propiedades de las partículas activas al tipo de dispositivo usado para administrar el polvo.

Se llevaron a cabo los ensayos con el fin de comparar el FPF obtenido cuando se administran composiciones sometidas a co-molienda usando dispositivos pasivos y activos. Los experimentos usaron un modelo de lactosa expulsada en un TSI. Los resultados fueron los siguientes.

Tabla 7

Formulación	FPF (ED) %	FPF (MD) % (Ciclohaler)	FPF (MD) % (Aspirair)
Lactosa micronizada	32	18	-
Con estearato de magnesio 5 % en un dispositivo de mezcla convencional	35	32	27
5 % de MgSt sometido a co-molienda de chorro a 2 bares	68	53	62
5 % de MgSt sometido a co-molienda de chorro a 7 bares	52	39	72
5 % de MgSt sometido a mecanofusión	69	57	49

5 Esto muestra que el material sometido a molienda de chorro que ha sido sometido a co-molienda de chorro a baja presión es mejor en los dispositivos pasivos, mientras que los materiales sometidos a molienda de chorro a presión elevada se comportan mejor en los dispositivos activos tales como Aspirair.

Formulaciones de hidroclicloruro de clomipramina sometidas a co-molienda de chorro en Aspirair

10 Se obtuvo hidroclicloruro de clomipramina en forma de polvo. Se usaron agentes de control de fuerza de leucina y estearato de magnesio.

15 Se produjeron doce formulaciones a partir del polvo original, usando un molino de chorro AS50. Se hizo pasar cada fármaco puro a través del molino o la mezcla de fármacos con 5 % en peso/peso de un agente de control añadido. Se usó el molino con un intervalo de parámetros. Principalmente, estos fueron la presión de aire de inyector, la presión de aire de molienda y el caudal de polvo.

Formulación 14: Se hizo pasar hidroclicloruro de clomipramina a través del dispositivo de micronizado tres veces, cada una de las veces con una presión de aire de inyector de 8 bares, una presión de aire de molienda de 1,5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 1,2 µm.

20 Formulación 15: Se pre-mezcló la formulación 14 en un mango de mortero con espátula con 1-leucina 5 % micronizada. Se sometió la mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 8 bares, una presión de aire de molienda de 1,5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 1,2 µm.

25 Formulación 16: Se sometió hidroclicloruro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 1,0 µm.

30 Formulación 17: Se sometió hidroclicloruro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min. Se pre-mezcló el hidroclicloruro de clomipramina micronizado en un mango de mortero con una espátula con 1-leucina 5 % micronizada. Posteriormente se sometió la mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 5 bares y un caudal de polvo de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 0,95 µm.

35 Formulación 18: Se sometió hidroclicloruro de clomipramina puro a pre-mezcla en un mango de mortero con una espátula con 5 % de estearato de magnesio. Se sometió la mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 0,95 µm.

Formulación 19: Se sometió hidroclicloruro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 1 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de d(50) de 1,8 µm.

40 Posteriormente, se mezcló este hidroclicloruro de clomipramina sometido a pre-micronizado en un mango de mortero con una espátula con 5 % de 1-leucina micronizada. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una

presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 1 bares y un caudal de alimentación de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,38 μm .

5 Formulación 20: Se sometió hidrocloreuro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión aire de molienda de 1 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 3,5 μm .

Posteriormente, se mezcló este hidrocloreuro de clomipramina sometido a pre-micronizado en un mango de mortero con una espátula con 5 % de 1-leucina micronizada. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 1 bares y un caudal de alimentación de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 2,0 μm .

10 Formulación 21: Se sometió hidrocloreuro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión aire de molienda de 3 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,2 μm . Posteriormente, se mezcló este hidrocloreuro de clomipramina sometido a pre-micronizado en un mango de mortero con una espátula con 5 % de 1-leucina micronizada. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7
15 bares, una presión de aire de molienda de 3 bares y un caudal de alimentación de ~ 1 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 0,99 μm .

Formulación 22: Se sometió hidrocloreuro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión aire de molienda de 3 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,6 μm .

20 Posteriormente, se mezcló este hidrocloreuro de clomipramina sometido a pre-micronizado en un mango de mortero con una espátula con 5 % de 1-leucina micronizada. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 3 bares y un caudal de alimentación de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,1 μm .

25 Formulación 23: Se pre-mezcló hidrocloreuro de clomipramina en un mango de mortero con una espátula con 5 % de 1-leucina micronizada. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 5 bares y un caudal de alimentación de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,8 μm .

Formulación 24: Se sometió hidrocloreuro de clomipramina puro a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión aire de molienda de 5 bares y un caudal de alimentación de polvo de ~ 10 g/min.

30 Posteriormente, se mezcló este hidrocloreuro de clomipramina sometido a pre-micronizado en un mango de mortero con una espátula con 5 % de estearato de magnesio. A continuación se sometió esta mezcla a micronizado con una presión de aire de inyector de 7 bares, una presión de aire de molienda de 1 bares y un caudal de alimentación de ~ 10 g/min. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,38 μm .

35 Formulación 25: Posteriormente se procedimiento la formulación 24 en el Hosokawa MechanoFusion Minikit con 1 mm de espacio de compresión durante 10 minutos. La medición de tamaño de partícula de Malvern (polvo seco) dio lugar a un valor de $d(50)$ de 1,39 μm .

Distribuciones de tamaño de partícula

40 Las distribuciones de tamaño de partícula de Malvern muestran que el hidrocloreuro de clomipramina experimentó micronizado de manera muy sencilla hasta tamaños de partícula pequeños. Por ejemplo, la Formulación 16 experimentó micronizado hasta 1,0 μm en un paso a una presión de molienda relativamente elevada de 5 bares y un caudal de polvo más elevado de 10 g/min.

45 Reduciendo la presión de molienda, por ejemplo hasta 1 bares como en el caso del polvo provisional de la Formulación 19, dio como resultado partículas de tamaño más grande ($d(50)$ ~ 1,8 μm). Una presión de molienda intermedia (3 bares) dio lugar a una distribución de tamaño de partícula intermedio ($d(50)$ ~ 1,2 μm como para el caso del polvo provisional de la Formulación 21).

De manera similar, aumentar el caudal de polvo, por ejemplo de 1 a 10 g/min, dio lugar a partículas de tamaño grande, como puede verse comparando los valores de $d(50)$ de las Formulaciones 19 y 20.

50 Parecer que la adición de un material de aditivo, por ejemplo leucina como en el caso de la Formulación 23, reduce la eficacia de molienda. No obstante, este cambio puede estar provocado por la mejora concomitante de fluidez del polvo de fármaco original que conduce a un aumento pequeño, pero importante, del caudal de alimentación de polvo al interior del molino. Se observó en otros estudios que la eficacia de molienda fue sensible a este caudal de alimentación de polvo, de manera creciente, cuando aumentó por encima de 10 g/min.

A partir de esta serie de ejemplos, parece posible, para designar los parámetros de molienda, escoger un d(50) particular. Por ejemplo, se podría obtener un valor de d(50) de ~ 1,4 bien por medio de molienda repetida a baja presión y caudal de alimentación bajo (Formulación 19) o bien por medio de mezcla de molienda a presión elevada y baja a un valor de caudal elevado (Formulación 25).

5 Comportamiento de dispersión de Aspirair

Se introdujeron aproximadamente 2 mg de cada formulación y se sellaron en el interior de un blíster de lámina. Posteriormente se expulsó esto desde un dispositivo de Aspirair en el interior de un Impactador de Nueva Generación con un flujo establecido en 60 l/min. Las Tablas 8, 9 y 10 recogen los datos de rendimiento.

Tabla 8

Formulación	MD (mg)	ED (mg)	FPD (mg)	MMAD
14 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	1,64	1,19	1,05	1,53
15 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	1,55	1,32	1,19	1,68
16 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	2,414	1,832	1,493	1,80
17 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	2,120	1,624	1,474	1,52
18 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	1,737	1,519	1,390	1,44
19 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	2,031	1,839	1,550	1,90
20 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	1,821	1,685	1,071	2,44
21 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	1,846	1,523	1,437	1,61
22 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	2,213	1,940	1,733	1,72
23 (leucina 5 %, paso sencillo a 7/5 bares)	1,696	1,557	1,147	2,13
24 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares & sometido a mecanofusión)	1,743	1,542	1,274	1,82
25 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	1,677	1,570	1,351	1,72

10

Tabla 9

Formulación	FPF % (< 5 µm)	FPF % (< 3 µm)	FPF % (< 2 µm)	FPF % (< 1 µm)
14 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	88	83	65	21
15 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	90	82	60	17
16 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	82	71	51	14
17 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	91	85	68	21
18 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	91	90	73	20
19 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	84	74	48	10

(continuación)

Formulación	FPF % (< 5 μm)	FPF % (< 3 μm)	FPF % (< 2 μm)	FPF % (< 1 μm)
20 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	64	46	28	6
21 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	94	88	67	14
22 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	89	80	56	14
23 (leucina 5 %, paso sencillo a 7/5 bares)	74	57	37	9
24 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares & sometido a mecanofusión)	83	68	47	15
25 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	86	74	53	21

Tabla 10

Formulación	% recuperación	% garganta	% blíster	% dispositivo
14 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	82	8	1	26
15 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 8/1,5 bares)	81	7	0	15
16 (fármaco puro, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	121	10	3	21
17 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	106	5	1	23
18 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	91	6	0	12
19 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	107	10,6	1,3	8,2
20 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/1 bares)	96	24	1,3	6,1
21 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	97	3	0,6	16,9
22 (leucina 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/3 bares)	116	7	0,6	16,9
23 (leucina 5 %, paso sencillo a 7/5 bares)	87	18	2	6
24 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares & sometido a mecanofusión)	92	14	1	10
25 (MgSt 5 %, sometido a molienda de chorro a 7/5 bares)	87	10	1	6

5 Parece que la retención del dispositivo fue elevada (por encima de 20 %) cuando se usó el fármaco puro, y especialmente aumentó con tamaños de partícula pequeños (especialmente 1 μm y por debajo): por ejemplo las Formulaciones 14 y 16 presentan una retención de fármaco elevada. La retención del dispositivo fue menor con el uso de estearato de magnesio, por ejemplo como en el caso de la Formulación 18, en la que la retención fue de 12 % a pesar de un $d(50)$ de 0,95 μm . También se redujo la retención del dispositivo por debajo de 20 % cuando se usó leucina en combinación con un tamaño de partícula por encima de 1 μm , por ejemplo con la Formulación 22.

Se redujo proporcionalmente la deposición en la garganta a medida que se redujo el tamaño de partícula. Tiene lugar una elevada deposición en la garganta (> 20 %) con un tamaño de partícula $d(50) > 2 \mu\text{m}$: por ejemplo con la Formulación 20. Se observó una deposición en la garganta por debajo de 10 % para tamaños de partícula por debajo de $1 \mu\text{m}$. El comportamiento inercial reducido de las partículas pequeñas puede contribuir bien a esta apreciación. No obstante, como se ha comentado anteriormente, la retención en el dispositivo tendió a ser mayor para dichas partículas pequeñas.

Se argumenta que a medida que se redujo el tamaño de partícula, una mayor adhesividad y cohesividad da lugar a una mayor retención en el dispositivo. Se pueden reducir esta adhesividad y cohesividad y además la retención en el dispositivo mediante la adición de agentes de control de fuerza, unidos a la superficie de partículas del fármaco (o a las superficies del fármaco y partículas de excipiente, como resulte apropiado). Como se ha argumentado anteriormente para los ejemplos de clobazam y apomorfina y queda demostrado por el estudio de video, se piensa que en Aspirair resulta deseable un nivel adhesividad y cohesividad con el fin de prolongar la vida útil en el vórtice, dando lugar a un penacho más lento, pero la adhesividad y la cohesividad no deberían ser tan elevados que dieran como resultado una retención en el dispositivo elevada. Por consiguiente, se requiere un equilibrio de tamaño de partícula, adhesividad y cohesividad con el fin de conseguir un comportamiento apropiado en Aspirair. Los ejemplos incluidos en el presente documento indican el modo en el que se puede conseguir dicho equilibrio. Este equilibrio puede requerir modificación para cada características particular diferentes del material.

Parece que la molienda de etapa única con un agente de control de fuerza resulta eficaz en algunos ejemplos tales como en la Formulación 18. El procesado de multi-etapas puede resultar más eficaz, por ejemplo, en el caso de que se escojan condiciones para lograr efectos particularmente deseables. Por ejemplo, se puede usar una primera etapa de molienda de alta presión del fármaco puro para producir la distribución de tamaño requerido (es decir, $\sim 1,4 \mu\text{m}$) y una segunda etapa de co-molienda de baja presión usada para mezclar el agente de control de fuerza, en la que se puede conseguir una mezcla mejor sin molienda y con una segregación reducida de los componentes del molino. Esto se observa en la Formulación 25, en la que se consigue una combinación tanto de deposición en la garganta relativamente baja como de retención en el dispositivo baja.

Los resultados de la molienda de chorro de heparina con un FCA se explican a continuación.

Tabla 11

Formulación	d(10)	d(50)	d(60)	d(90)	FPD < 5 μm
Heparina molida con chorro + leucina (1x)	0,85	3,4	4,2	8,8	20,4
Heparina molida con chorro + leucina (2x)	0,95	3,5	4,1	7,0	37,1
Heparina molida con chorro + leucina (3x)	1,1	2,8	3,3	5,5	41,0
Heparina pura molida con chorro (2x)					7,0

Se molió con chorro de aire la combinación de heparina y leucina (95:5) usando un molino AS50 Hosokawa Micron. Se pasó el material hasta tres veces a través del molino. Posteriormente, se llenaron cápsulas con el polvo a 20 mg, y posteriormente se expulsó desde un Monohaler al interior de un dispositivo de impacto para dar un FPF (MD) resultante. También se analizó el polvo por medio de un dispositivo de clasificación de tamaño de partícula de Malvern, y se recogen los resultados en la tabla. Se molió con chorro de aire heparina con dos pasos y dio un FPF (MD) de únicamente 7 %.

La cantidad óptima de material de aditivo depende únicamente de la composición química y de otras propiedades del material de aditivo y de la naturaleza del material activo y/o del material de excipiente, si se encuentra presente. En general, la cantidad de material de aditivo en las partículas activas compuestas no es más que 60 % en peso, basado en el peso del material activo y cualquier material de excipiente. No obstante, se piensa que para la mayoría de los materiales de aditivo la cantidad de material de aditivo debe estar dentro del intervalo de 40 % a 0,25 %, preferentemente de 30 % a 0,5 %, más preferentemente de 20 % a 2 %, basado en el peso del material de aditivo y del material activo objeto de molienda. En general, la cantidad de material de aditivo es como mínimo de 0,01 % en peso basado en el peso del material activo.

Claramente, existen muchos diseños diferentes de molinos de chorro y se pueden usar cualesquiera de ellos en la presente invención. Por ejemplo, además del molino de chorro AS50 Spiral y MC50 Hosakawa Micron usados en los experimentos comentados anteriormente, también se pueden usar otros molinos de chorro de espiral, molinos de chorro plano o molinos de chorro de lecho fluido opuesto. El caudal de los molinos de chorro depende de su tamaño. Los molinos de chorro de espiral pequeños usan un caudal de, por ejemplo, 1 a 2 g por minuto, mientras que los molinos de escala industrial tienen un caudal del orden de kilogramos por hora.

Las propiedades de las partículas sometidas a co-molienda de chorro producidas usando la presente invención

pueden, en cierto modo, adaptarse o ajustarse llevando a cabo cambios en el aparato de molienda de chorro. Por ejemplo, se puede ajustar el grado de revestimiento de partícula y la reducción del tamaño de partícula modificando el número de chorros que se usan en el aparato, y/o ajustando su orientación, es decir, los ángulos en los cuales se encuentran colocados.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de fabricación de partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica para inhalación pulmonar, comprendiendo el procedimiento la molienda de chorro de partículas activas en presencia de partículas de material de aditivo de forma que el material de aditivo reviste las partículas activas, en el que el material de aditivo comprende un amino ácido, un estearato de metal o un fosfolípido.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la molienda de chorro se realiza en presencia de aire o de un fluido o gas compresible.
- 10 3. El procedimiento de la reivindicación 1; en el que el material de aditivo comprende uno o más de leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina y preferentemente el material de aditivo comprende leucina, más preferentemente L-leucina.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de aditivo comprende estearato de magnesio.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de aditivo comprende lecitina.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la molienda de chorro se lleva a cabo a una presión de entrada de entre 0,1 a 3 bares, o a una presión de entrada de entre 3 y 12 bares.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos 90 % en volumen de las partículas activas y/o las partículas activas presentan un diámetro menor que 20 µm antes de la molienda de chorro.
- 20 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la molienda de chorro se lleva a cabo a una temperatura por debajo de temperatura ambiente, preferentemente por debajo de 10 °C y más preferentemente por debajo de 0 °C.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de vehículo también se someten a molienda de chorro con las partículas activas y las partículas de material de aditivo.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que las partículas de vehículo presentan un tamaño de partícula de al menos 20 µm.
- 25 11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que las partículas de vehículo presentan un tamaño de partícula de menos que 30 µm, preferentemente menos que 20 µm y más preferentemente menos que 10 µm.
12. Partículas activas compuestas para su uso en una composición farmacéutica preparada usando el procedimiento descrito en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
13. Las partículas activas compuestas de la reivindicación 12, para inhalación pulmonar.
- 30 14. Las partículas activas compuestas de cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en las que el material de aditivo forma un revestimiento sobre la superficie de las partículas activas.
15. Las partículas activas compuestas de la reivindicación 14, en las que el revestimiento del material de aditivo presenta un espesor de no más que 1 µm.
- 35 16. Las partículas activas compuestas de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que presentan un valor de MMAD de no más que 10 µm, preferentemente no más que 5 µm, no más que 3 µm, no más que 2 µm o no más que 1 µm.
17. Las partículas activas compuestas de una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en las que al menos 90 % en peso de las partículas activas compuestas presentan un diámetro de no más que 10 µm, preferentemente no más que 5 µm, no más que 3 µm o no más que 1 µm.
- 40 18. Una composición farmacéutica que comprende las partículas activas compuestas de una cualquiera de las reivindicaciones 12-17.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que la composición es para inhalación pulmonar.
20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, en la que la composición es una composición de polvo seco.
- 45 21. La composición de la reivindicación 20, en la que la composición comprende además partículas de vehículo.
22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en la que la composición presenta una fracción partículas finas (de la dosificación emitida) de al menos 70 %, preferentemente de al menos 80 %, al menos 85 % o

al menos 90 %.

23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en la que la composición presenta una fracción partículas finas (de la dosificación emitida) de al menos 60 %, preferentemente de al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 85 %.

5 24. Un inhalador de polvo seco que contiene la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18-23.

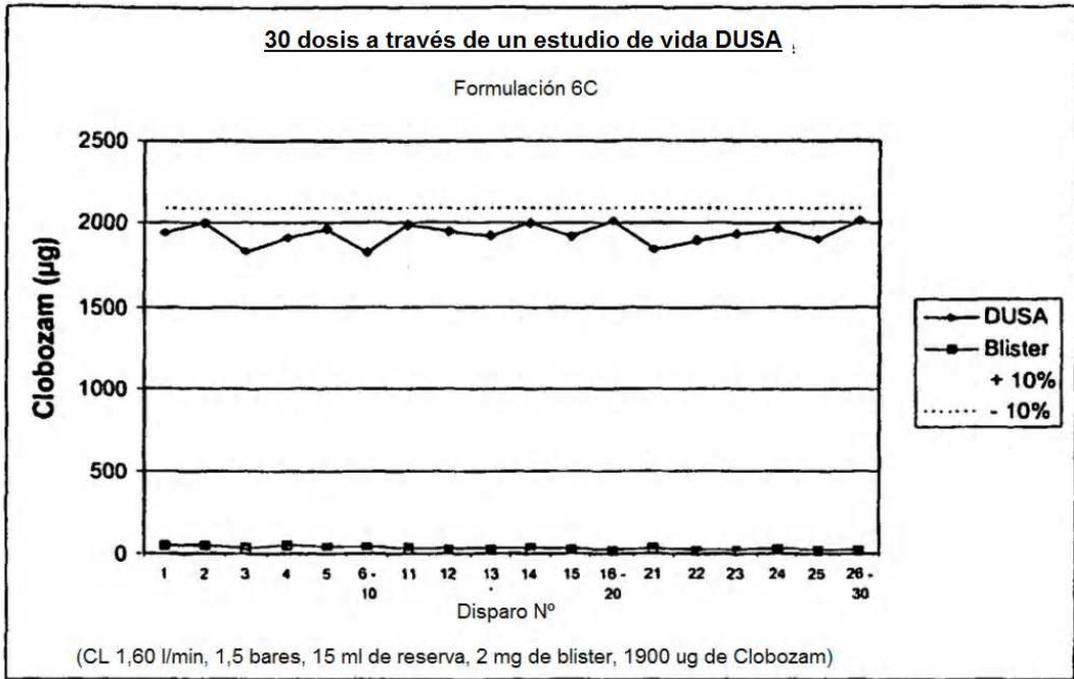


Fig. 1

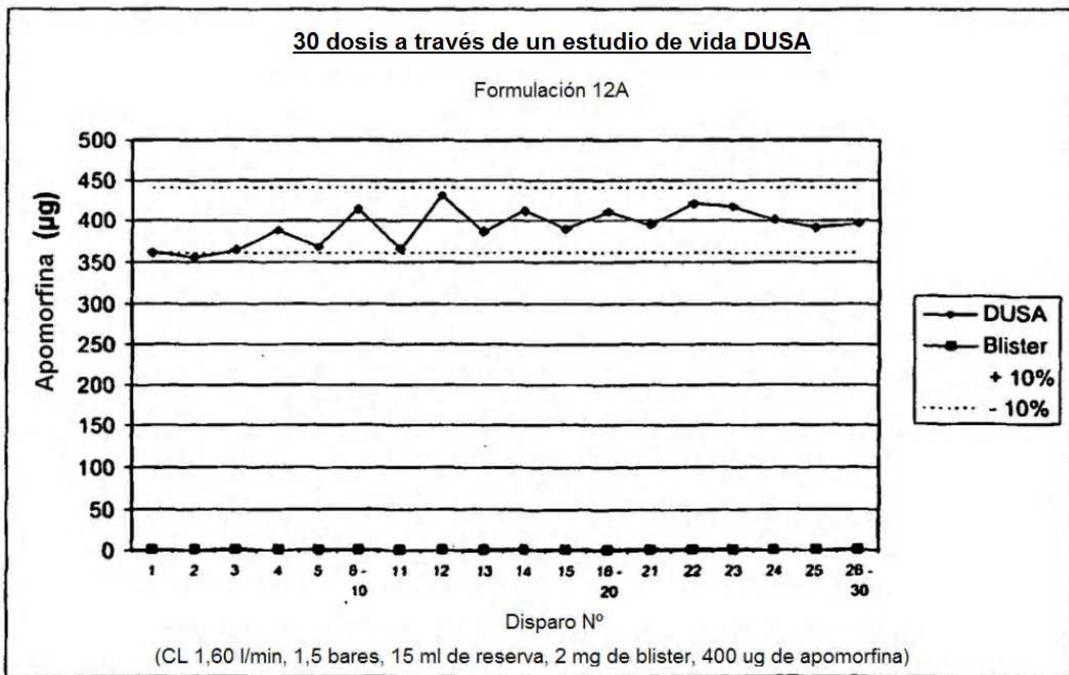
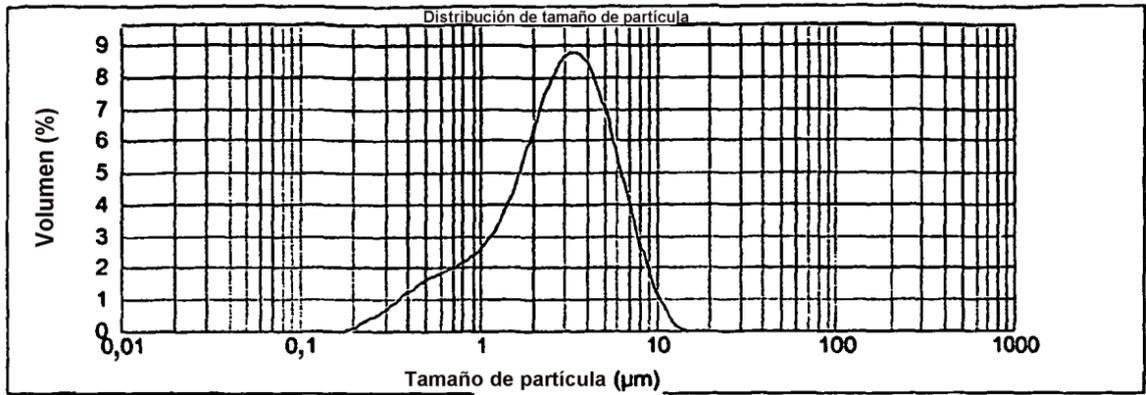
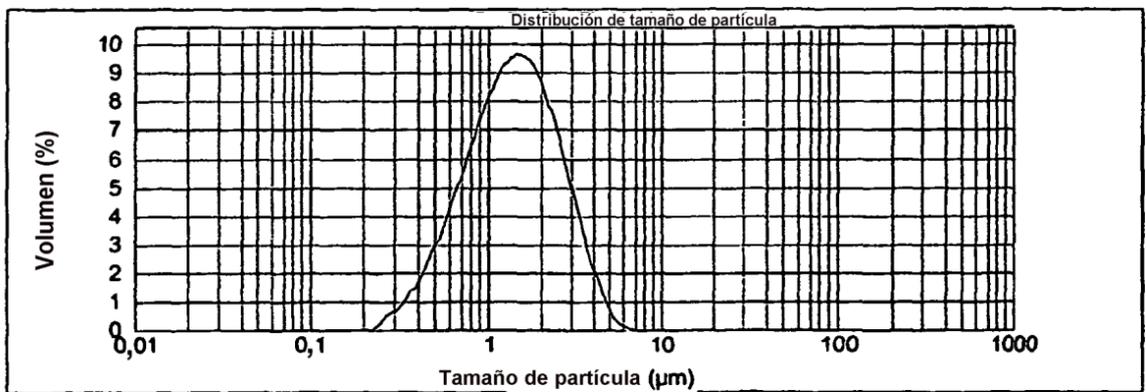


Fig. 2



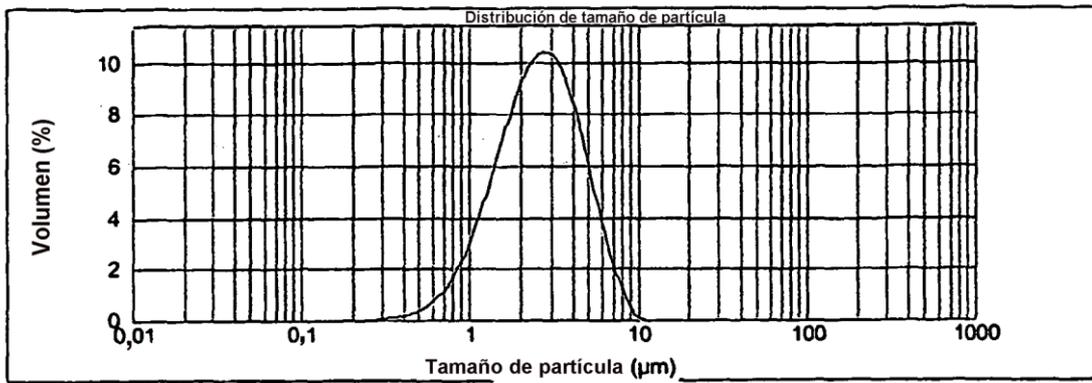
d(0,5) 2,8µm d(0,9) 6,3µm D[4,3] 3,3µm

Fig. 3



d(0,5) 1,4µm d(0,9) 2,9µm D[4,3] 1,6µm

Fig. 4

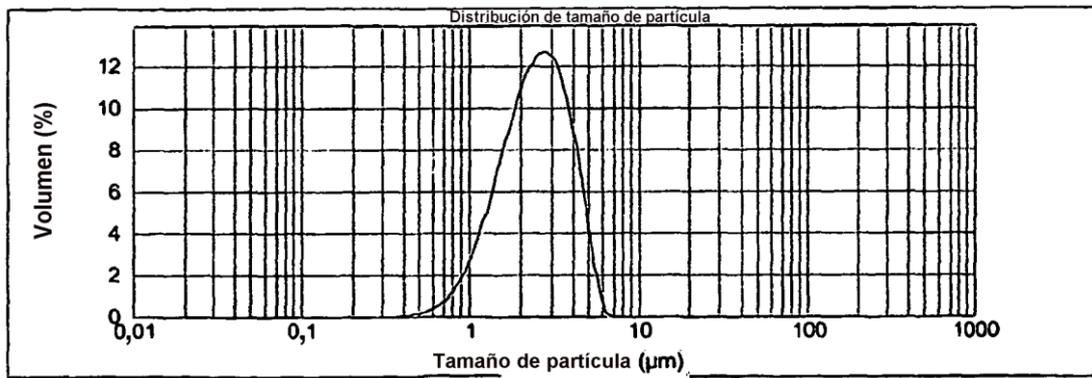


d(0,5) 2,6µm

d(0,9) 5,2µm

D[4,3] 2,9µm

Fig. 5

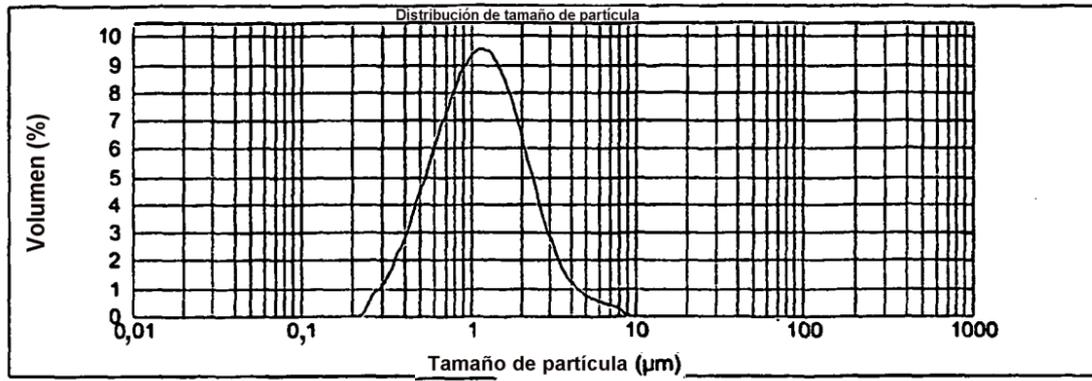


d(0,5) 2,5µm

d(0,9) 4,2µm

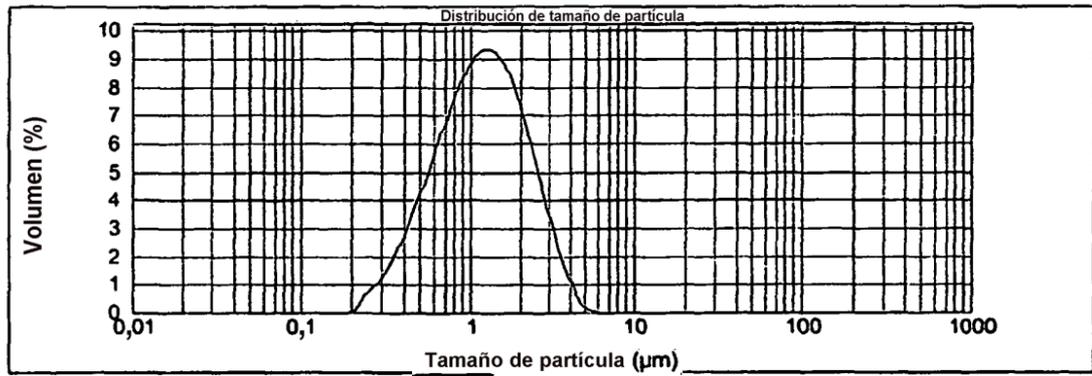
D[4,3] 2,6µm

Fig. 6



d(0,5) 1,1µm d(0,9) 2,6µm D[4,3] 1,4µm

Fig. 7



d(0,5) 1,2µm d(0,9) 2,5µm D[4,3] 1,4µm

Fig. 8

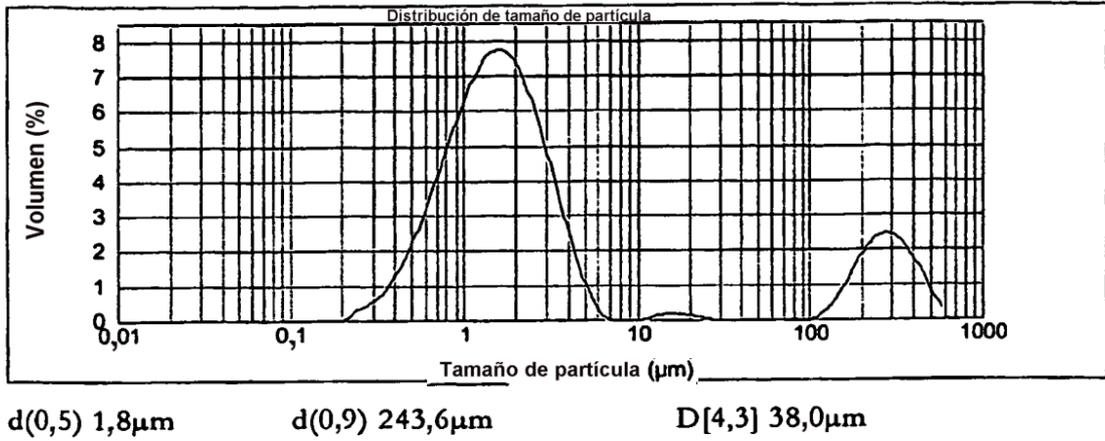


Fig. 9

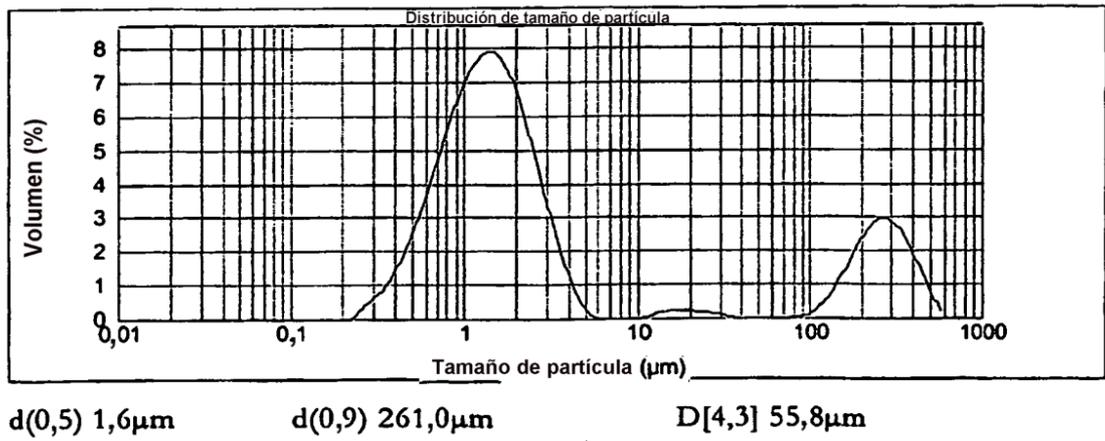


Fig. 10