

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 749**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10179894 .0**

96 Fecha de presentación: **12.11.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **2263652**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Aerosoles que comprenden fármacos nanoparticulados**

30 Prioridad:
12.11.1998 US 190138

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2012

73 Titular/es:
**Elan Pharma International Limited
Monksland
Athlone County Westmeath, IE**

72 Inventor/es:
**Bosch, H. William;
Ostrander, Kevin D. y
Cooper, Eugene R.**

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 387 749 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

Aerosoles que comprenden fármacos nanoparticulados.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones en aerosol de polvo seco de composiciones de fármacos nanoparticulados, a métodos para fabricarlas y al uso de dichas formulaciones en aerosol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La vía de administración de una sustancia farmacológica puede ser crucial para su eficacia farmacológica. Existen diversas vías de administración y todas tienen sus propias ventajas y desventajas. La administración farmacológica oral de comprimidos, cápsulas, líquidos y similar es la estrategia más conveniente para administrar un fármaco, pero muchos compuestos farmacológicos no están disponibles para la administración oral. Por ejemplo, los fármacos actuales de proteínas que son inestables en el medio gástrico ácido o que degradan muy rápidamente las enzimas proteolíticas en el tracto digestivo, no son buenos candidatos para la administración oral. De manera similar, los compuestos poco solubles que no se disuelven lo suficientemente rápido para absorberse por vía oral son probablemente ineficaces cuando se administran en forma de dosificación oral. También puede que no se desee la administración oral debido a que los fármacos que se administran por vía oral se distribuyen por lo general a todos los tejidos corporales y no únicamente al sitio de actividad farmacológico deseado. Los tipos alternativos de administración sistémica son inyección subcutánea o intravenosa.

20 Esta estrategia evita el tracto gastrointestinal y por lo tanto puede ser una vía eficaz para la administración de proteínas y péptidos. Sin embargo, estas vías de administración tienen un bajo índice de cumplimiento por parte del paciente, especialmente en el caso de fármacos tales como insulina que debe administrarse una o más veces al día. Se han desarrollado métodos alternativos adicionales de administración de fármacos que incluyen la administración transdérmica, rectal, vaginal, intranasal y pulmonar.

25 La administración farmacológica nasal se basa en la inhalación de un aerosol a través de la nariz de manera que la sustancia farmacológica activa pueda alcanzar la mucosa nasal. Los fármacos destinados para actividad sistémica pueden absorberse en la corriente sanguínea debido a que la mucosa nasal está muy vascularizada. Como alternativa, si se desea que los fármacos actúen por vía tópica, estos se suministran directamente al sitio de actividad y no tienen que distribuirse a través del cuerpo; por lo que pueden usarse dosis relativamente bajas. Son ejemplos de dichos fármacos los descongestionantes, las antihistaminas y los esteroides anti-inflamatorios para la rinitis alérgica estacional.

30 La administración farmacológica pulmonar se basa en la inhalación de un aerosol a través de la boca y de la garganta de manera que la sustancia farmacológica pueda alcanzar el pulmón. Para los fármacos sistémicamente activos, es deseable que las partículas de fármaco alcancen la región alveolar del pulmón, mientras que los fármacos que actúan en la musculatura lisa de las vías respiratorias conductoras deben depositarse preferencialmente en la región bronquiolar. Dichos fármacos pueden incluir beta-agonistas, anticolinérgicos y corticosteroides.

Dispositivos usados para la administración farmacológica nasal y pulmonar

35 Los fármacos destinados para la administración intranasal (sistémica y local) pueden administrarse como soluciones o suspensiones acuosas, como soluciones o suspensiones en propulsores de hidrocarburo halogenado (inhaladores de dosis medida y presurizada) o como polvos secos. Las bombas pulverizadoras de dosis medida para formulaciones acuosas, los pMDI y los DPI para administración nasal, están disponibles, por ejemplo, en Valois of America o Pfeiffer of America.

40 Los fármacos destinados para la administración pulmonar también pueden administrarse como formulaciones acuosas, como suspensiones o soluciones en propulsores de hidrocarburo halogenado o como polvos secos. Las formulaciones acuosas deben estar aerosolizadas por nebulizadores líquidos que emplean atomización hidráulica o ultrasónica, los sistemas basados en propulsores requieren inhaladores de dosis medida y presurizada (pMDI) adecuados, y los polvos secos requieren dispositivos inhaladores de polvo seco (DPI) que pueden dispersar eficazmente la sustancia farmacológica. Para sistemas líquidos acuosos y otros no presurizados, se encuentra disponible una diversidad de nebulizadores (incluyendo nebulizadores de pequeño volumen) para aerosolizar las formulaciones. Los nebulizadores impulsados por compresores incorporan tecnología de chorro y usan aire comprimido para generar el aerosol líquido. Dichos dispositivos se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo, en Healthdyne Technologies, Inc.; Invacare, Inc.; Mountain Medical Equipment, Inc.; Pari Respiratory, Inc.; Mada Medical, Inc.; Puritan-Bennet; Schuco, Inc., DeVilbiss Health Care, Inc.; y Hospitak, Inc. Los nebulizadores ultrasónicos se basan en energía mecánica en forma de vibración de un cristal piezoeléctrico para generar gotículas líquidas respirables y se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo, en Omron Healthcare, Inc. y DeVilbiss Health Care, Inc.

Un inhalador impulsado por un propulsor (pMDI) libera una dosis medida de medicamento después de cada activación. El medicamento se formula como una suspensión o solución de una sustancia farmacológica en un propulsor adecuado tal como un hidrocarburo halogenado. Los pMDI se describen, por ejemplo, en Newman, S. P., *Aerosols and the Lung*, Clarke et al., eds., págs. 197-224 (Butterworths, Londres, Inglaterra, 1984).

5 Los inhaladores de polvo seco (DPI), que implican desagregación y aerosolización de polvos secos, se basan normalmente en ráfagas de aire inspirado que se extrae a través de la unidad para administrar una dosificación farmacológica. Dichos dispositivos se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 4.807.814, que se refiere a un eyector de polvo neumático que tiene una fase de succión y una fase de inyección; el documento SU 628930 (Resumen), que describe un dispersor de polvo manual que tiene un tubo de ventilación axial; Fox et al., 10 *Powder and Bulk Engineering*, páginas 33-36 (marzo 1988), que describe un eductor Vénturi que tiene un tubo de entrada de aire axial aguas arriba de una restricción Vénturi; el documento EP 347 779, que describe un dispersor de polvo manual que tiene una cámara de expansión plegable y la Patente de Estados Unidos N° 5.785.049, que se refiere a dispositivos de administración de polvo seco para fármacos.

15 WO-A-9625918 divulga un aerosol para la inhalación que comprende una suspensión acuosa de nanopartículas de fármaco modificadas en la superficie.

El Tamaño de la gotícula/partícula determina el sitio de deposición

20 Durante el desarrollo de un aerosol terapéutico, la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas inhaladas es la única variable más importante para definir el sitio de deposición de la gotícula o de la partícula en el paciente; en pocas palabras, esta determinará si se produce o no la diana farmacológica. Véase P. Byron, "Aerosol Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems," *Respiratory Drug Delivery*, 144-151, 144 (CRC Press, 1989). Por lo tanto, un requisito previo durante el desarrollo de un aerosol terapéutico es un tamaño de partícula preferencial. La deposición de aerosoles inhalados implica mecanismos diferentes para partículas de diferente tamaño. D. Swift (1980); Parodi et al., "Airborne Particles and Their Pulmonary Deposition," in *Scientific Foundations of Respiratory Medicine*, Scaddings et al. (eds.), págs. 545-557 (W.B. Saunders, Philadelphia, 1981); J. Heyder, "Mechanism of Aerosol Particle 25 Deposition," *Chest*, 50:820-823 (1981).

30 Generalmente, las partículas inhaladas se someten a deposición mediante uno o dos mecanismos: impacto, que normalmente predomina para partículas más grandes y sedimentación, que es frecuente para partículas más pequeñas. El impacto se produce cuando el impulso de una partícula inhalada es lo suficientemente grande de manera que la partícula no sigue la corriente de aire y encuentra una superficie fisiológica. Sin embargo, la sedimentación se produce principalmente en el pulmón profundo cuando muchas partículas pequeñas que han viajado con la corriente de aire inhalada encuentran superficies fisiológicas como un resultado de difusión al azar dentro de la corriente de aire. Para compuestos farmacológicos administrados por vía intranasal que se inhalan a través de la nariz, se desea que el fármaco impacte directamente en la mucosa nasal; por lo tanto, generalmente se prefieren partículas o gotículas grandes (de aproximadamente 5 a 100 μm) para dirigir la administración nasal.

35 La administración farmacológica pulmonar se consigue por inhalación de un aerosol a través de la boca y la garganta. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos de más de aproximadamente 5 micras generalmente no alcanzan el pulmón; en cambio, tienden a impactar en la parte posterior de la garganta y se ingieren y posiblemente se absorben por vía oral. Las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micrómetros son lo bastante pequeñas para alcanzar la región pulmonar superior y media (vías respiratorias conductoras), pero son demasiado grandes para alcanzar los alvéolos. Incluso partículas más pequeñas, es decir, de aproximadamente 0,5 a 40 aproximadamente 2 micrómetros, pueden alcanzar la región alveolar. Las partículas que tienen diámetros más pequeños de aproximadamente 0,5 micrómetros también pueden depositarse en la región alveolar por sedimentación, aunque pueden exhalarse partículas muy pequeñas.

Problemas con composiciones y métodos en aerosol convencionales

45 Las técnicas convencionales son extremadamente ineficaces en cuanto a la administración de agentes a los pulmones por una diversidad de razones. Antes de la presente invención, se han realizado intentos para desarrollar suspensiones acuosas respirables de fármacos poco solubles en su mayor parte sin éxito. Por ejemplo, se ha descrito que la nebulización ultrasónica de una suspensión que contiene fluoresceína y esferas de látex de fármacos, que representan partículas de fármaco insolubles, produce solamente una aerosolización de las partículas del 1%, mientras que la nebulización por chorro de aire produce solamente una fracción de partículas que se aerosolizan. Susan L. Tiano, "Functionality Testing Used to Rationally Assess Performance of a Model Respiratory Solution or Suspension in a Nebulizer," *Dissertation Abstracts International*, 56/12-B, págs. 6578 (1995). Otro problema planteado con la nebulización de formulaciones líquidas antes de la presente invención era el largo periodo de tiempo (4-20 min) necesario para la administración de una dosis terapéutica. Los tiempos de administración largos son necesarios porque 55 las formulaciones líquidas convencionales por nebulización son soluciones o suspensiones muy diluidas de la sustancia

5 farmacológica micronizada. Los tiempos de administración prolongados no son deseables porque disminuyen el cumplimiento por parte del paciente y hace que sea difícil controlar la dosis administrada. Por último, las formulaciones en aerosol, de fármacos micronizados, no son factibles para la administración de compuestos insolubles en el pulmón profundo porque las gotículas que tienen que alcanzar la región alveolar (0,5 a 2 micrómetros) son demasiado pequeñas para alojar cristales de fármacos micronizados, que tienen típicamente 2-3 micrómetros o más de diámetro.

10 Los pMDI convencionales son también ineficaces en cuanto a la administración de sustancias farmacológicas a los pulmones. En la mayoría de los casos, los pMDI consisten en suspensiones de la sustancia farmacológica micronizada en hidrocarburos halogenados tales como clorofluorocarbonos (CFC) o hidrofluoroalcanos (HFA). La activación del pMDI produce la administración de una dosis de fármaco medida y un propulsor, ambos de los cuales se encuentran en el dispositivo a elevadas velocidades debido a la presión del propulsor. La elevada velocidad e impulso de las partículas de fármaco produce un grado elevado de impacto orofaríngeo así como deterioro del dispositivo usado para administrar el agente. Este deterioro conduce a variabilidad en los niveles del agente terapéutico y poco control terapéutico. Además, la deposición orofaríngea de fármacos destinados a una administración tópica en las vías respiratorias conductoras (tales como corticosteroides) puede conducir a una absorción sistémica con efectos secundarios no deseables resultantes. Adicionalmente, la micronización convencional (molienda por chorro de aire) de la sustancia farmacológica pura puede reducir el tamaño de las partículas de fármaco a no menos de aproximadamente 2-3 micrómetros. Por tanto, el material micronizado típicamente usado en los pMDI es de por sí inadecuado para la administración en la región alveolar y no se espera que se deposite debajo de la región bronquiolar central pulmonar.

20 Antes de la presente invención, la administración de polvos secos al pulmón usaba típicamente sustancias farmacológicas micronizadas. En la forma de polvo seco, las sustancias micronizadas tienden a presentar fuerzas atractivas electrostáticas entre partículas sustanciales que impiden que los polvos fluyan sin dificultad y generalmente las hace difícil de dispersar. Por lo tanto, dos desafíos clave con respecto a la administración pulmonar de polvos secos son la capacidad del dispositivo para medir de manera precisa la dosis deseada y la capacidad del dispositivo para dispersar por completo las partículas micronizadas. En muchos dispositivos y formulaciones, el grado de dispersión depende del índice de inspiración del paciente, que en sí mismo puede ser variable y puede conducir a una variabilidad en cuanto a la dosis administrada.

25 La administración de fármacos en la mucosa nasal también puede conseguirse con formulaciones acuosas, basadas en propulsores o en polvo seco. Sin embargo, la absorción de fármacos poco solubles puede ser problemática debido a la limpieza mucociliar que transporta partículas depositadas desde la mucosa nasal a la garganta donde se ingieren. La limpieza completa se produce por lo general aproximadamente en 15-20 minutos. Por tanto, los fármacos poco solubles que no se disuelven dentro de este intervalo de tiempo no son adecuados para la actividad local o sistémica.

30 El desarrollo de sistemas de administración de fármacos en aerosol ha estado limitado por la inestabilidad inherente a los aerosoles, la dificultad de formular polvo seco y aerosoles acuosos de fármacos insolubles en agua, y la dificultad de diseñar el tamaño óptimo de partícula para un sistema de administración de fármacos basado en aerosol. Existe una necesidad en la técnica de aerosoles que administren una dosis óptima de fármacos esencialmente insolubles a lo largo de todo el tracto respiratorio o la cavidad nasal. La presente invención satisface esta necesidad.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La invención es la que se encuentra definida en las reivindicaciones.

40 La presente invención se refiere a aerosoles de polvo seco de composiciones nanoparticuladas, para la administración pulmonar y nasal, en la que esencialmente cada partícula inhalada contiene al menos una partícula de fármaco nanoparticulado. El fármaco es muy insoluble en agua. Preferentemente, el fármaco nanoparticulado tiene un tamaño de partícula promedio eficaz de aproximadamente 1 micrómetro o inferior. En la Patente de Estados Unidos Nº 5.145.684 se describen preparaciones no aerosolizadas de fármacos insolubles en agua del tamaño de submicrómetros.

A. Formulaciones de aerosol acuoso

45 La presente invención engloba formulaciones acuosas que contienen partículas de fármaco nanoparticulado. Para las formulaciones de aerosol acuoso, el fármaco puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. Dichas formulaciones proporcionan una administración efectiva a las áreas apropiadas de las cavidades del pulmón y nasales. Además, las formulaciones de aerosol más concentradas (i.e., para formulaciones acuosas de aerosol, aproximadamente 10 mg/mL hasta 600 mg/mL) tienen la ventaja adicional de permitir la administración de grandes cantidades de la sustancia del fármaco al pulmón en un período de tiempo muy corto, e.g., aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 segundos (1 descarga), comparado con los períodos de administración convencionales de 4-20 minutos.

B. Formulaciones en aerosol de polvo seco

La presente invención se refiere a formulaciones en aerosol de polvo seco que comprenden partículas de fármaco para la administración pulmonar y nasal. Los polvos secos, que pueden usarse tanto en el DPI como en el pMDI, pueden prepararse por dispersiones de fármaco nanoparticulado acuosas secadas por pulverización. Como alternativa, los polvos secos que contienen fármacos nanoparticulados pueden prepararse por dispersiones de fármaco nanoparticulado secadas por congelación.

En los DPI y en los pMDI pueden usarse combinaciones de polvos farmacológicos nanoparticulados secados por pulverización y secados por congelación. Para las formulaciones en aerosol de polvo seco, el fármaco puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/g hasta aproximadamente 990 mg/g. Además, las formulaciones en aerosol más concentradas (es decir, para formulaciones en aerosol de polvo seco de aproximadamente 10 mg/g hasta aproximadamente 900 mg/g) tienen la ventaja adicional de permitir la administración de grandes cantidades de sustancia farmacológica a los pulmones en un periodo de tiempo muy corto, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 segundos (1 descarga).

1. Polvos secados por pulverización que contienen fármacos nanoparticulados

Los polvos que comprenden fármacos nanoparticulados pueden prepararse secando por pulverización dispersiones acuosas de un fármaco nanoparticulado y un modificador de superficie para formar un polvo seco que consiste en nanopartículas de fármaco agregadas. Los agregados pueden tener un tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros lo que es adecuado para la administración en el pulmón profundo. El tamaño de la partícula agregada puede aumentarse para alcanzar sitios de administración alternativos, tales como la región bronquial superior o la mucosa nasal aumentando la concentración del fármaco en la dispersión secada por pulverización o aumentando el tamaño de la gotícula generada por el secador de pulverización.

Como alternativa, la dispersión acuosa del fármaco y el modificador de superficie puede contener un diluyente disuelto tal como lactosa o manitol que, cuando se seca por pulverización, forma partículas diluyentes respirables, conteniendo cada una estas al menos una nanopartícula de fármaco incluida y un modificador superficial. Las partículas del diluyente con el fármaco incluido pueden tener un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros, lo que es adecuado para la administración en el pulmón profundo. Además, el tamaño de las partículas del diluyente puede aumentarse para alcanzar sitios de administración alternativos, tales como la región bronquial superior o la mucosa nasal aumentando la concentración del diluyente disuelto en la dispersión acuosa antes de secar por pulverización o aumentando el tamaño de la gotícula generada por el secador de pulverización.

Los polvos secados por pulverización pueden usarse en los DPI o pMDI, en solitario o combinados con polvo nanoparticulado secado por congelación. Además, los polvos secados por pulverización que contienen nanopartículas de fármaco pueden reconstituirse y usarse en nebulizadores de chorro o ultrasónicos para generar dispersiones acuosas que tienen tamaños de gotícula respirables, en el que cada gotícula contiene al menos una nanopartícula de fármaco. Las dispersiones nanoparticuladas concentradas también pueden usarse en este aspecto de la invención.

2. Polvos secados por congelación que contienen fármacos nanoparticulados

Las dispersiones de fármaco nanoparticulado también pueden secarse por congelación para obtener polvos adecuados para la administración nasal o pulmonar. Dichos polvos pueden contener partículas de fármaco nanoparticulado agregadas que tienen un modificador de superficie. Dichos agregados pueden tener tamaños dentro de un intervalo respirable, es decir, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micrómetros. Pueden obtenerse tamaños de partícula de agregados más grandes para alcanzar sitios de administración alternativos, tales como la mucosa nasal.

También pueden obtenerse polvos secados por congelación del tamaño de partícula apropiado secando por congelación dispersiones acuosas de fármaco y modificador de superficie, que adicionalmente contienen un diluyente disuelto tal como lactosa o manitol. En estos casos, los polvos secados por congelación consisten en partículas de diluyente respirables, conteniendo cada una al menos una nanopartícula de fármaco incluida.

Los polvos secados por congelación pueden usarse en los DPI o pMDI, en solitario o combinados con polvo nanoparticulado secado por pulverización. Además, los polvos secados por congelación que contienen nanopartículas de fármaco pueden reconstituirse y usarse en nebulizadores de chorro o ultrasónicos para generar dispersiones acuosas que tienen tamaños de gotícula respirables, en las que cada gotícula contiene al menos una nanopartícula de fármaco. Las dispersiones nanoparticuladas concentradas también pueden usarse en estos aspectos de la invención.

C. Formulaciones basadas en propulsores

Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento y composición de sistemas basados en propulsores que comprenden partículas de fármaco nanoparticulado de polvo seco y un modificador de superficie. Dichas

formulaciones pueden prepararse moliendo en húmedo la sustancia farmacológica en bruto y el modificador de superficie en el propulsor líquido, en condiciones de presión ambiental o a presión elevada. Como alternativa, los polvos secos que contienen nanopartículas de fármaco pueden prepararse secando por pulverización o secando por congelación dispersiones acuosas de nanopartículas de fármaco y los polvos resultantes dispersarse en propulsores adecuados para su uso en los pMDI convencionales. Dichas formulaciones para pMDI nanoparticuladas pueden usarse para la administración nasal o pulmonar. Para la administración pulmonar, dichas formulaciones permiten la administración aumentada en las regiones profundas del pulmón debido al pequeño tamaño de las partículas (es decir, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros) disponibles para estos métodos. En los pMDI también pueden emplearse formulaciones en aerosol concentradas.

D. Métodos de preparación de formulaciones en aerosol

La invención también proporciona métodos para preparar un aerosol de polvo seco de composiciones nanoparticuladas. Las dispersiones nanoparticuladas pueden prepararse por métodos de molienda en húmedo o de precipitación bien conocidos en la técnica. Los polvos en seco que contienen nanopartículas de fármaco pueden prepararse secando por pulverización o por congelación dispersiones acuosas de nanopartículas de fármaco. Las dispersiones usadas en estos sistemas pueden contener o no material diluyente disuelto antes del secado. Adicionalmente, para preparar composiciones de fármaco nanoparticulado en sistemas no acuosos, pueden emplearse operaciones de molienda presurizada y no presurizada.

En un sistema de molienda no presurizado, no acuoso, como un medio de molienda se usa un líquido no acuoso que tiene una presión de vapor de 1 atmósfera o inferior a temperatura ambiente y puede evaporarse para producir el fármaco nanoparticulado seco y el modificador de superficie. El líquido no acuoso puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado de elevado punto de ebullición. La composición farmacológica nanoparticulada seca producida de esta manera puede después mezclarse con un propulsor o propulsores adecuados y usarse en un pMDI convencional.

Como alternativa, en una operación de molienda presurizada, como un medio de molienda se usa un líquido no acuoso que tiene una presión de vapor > 1 atmósfera a temperatura ambiente para preparar una composición de fármaco nanoparticulado y modificador de superficie. Dicho líquido puede ser, por ejemplo, un propulsor de hidrocarburo halogenado que tiene un bajo punto de ebullición. Después, la composición nanoparticulada resultante puede usarse en un pMDI convencional sin modificación adicional o puede mezclarse con otros propulsores adecuados. Los aerosoles concentrados también pueden prepararse mediante dichos métodos.

E. Uso de formulaciones en aerosol nanoparticuladas

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un aerosol de nanopartículas en polvo seco para su uso en el tratamiento de un mamífero que comprende: (1) formar un aerosol de una dispersión (polvo) de nanopartículas, en el que las nanopartículas comprenden un fármaco insoluble que tiene un modificador de superficie en la superficie del mismo y (2) administrar el aerosol en las cavidades pulmonar y nasal del mamífero. También pueden usarse formulaciones en aerosol concentradas.

Otra realización de la invención proporciona una nanopartícula de polvo seco para aerosol para su uso en la realización de diagnósticos en mamíferos que comprende: (1) formar un aerosol de una dispersión (seca) de nanopartículas, en el que las nanopartículas comprenden un agente de diagnóstico insoluble que tiene un modificador de superficie; (2) administrar el aerosol en las cavidades pulmonar o nasal del mamífero y (3) formar imágenes del agente de diagnóstico en el sistema pulmonar o nasal. En dichos usos para la realización de diagnósticos, también pueden emplearse formulaciones en aerosol concentradas.

Tanto la siguiente descripción general como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y pretenden proporcionar una explicación adicional de la invención que se reivindica. Otros objetos, ventajas y nuevas características serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Muestra un patrón de deposición *in vitro* de una dispersión de dipropionato de beclometasona aerosolizada de un nebulizador ultrasónico.

Figura 2: Muestra un patrón de deposición *in vitro* de una dispersión de dipropionato de beclometasona aerosolizada concentrada de un nebulizador a chorro.

Figura 3: Muestra el diámetro de distribución de volumen aerodinámico de un aerosol de naproxeno secado por pulverización (2% (p/p) naproxeno).

- Figura 4: Muestra una micrografía electrónica de barrido de nanopartículas de aerosol de naproxeno secadas por pulverización (agregado de naproxeno/polivinilpirrolidona (modificador de superficie), que demuestra la uniformidad de tamaño y la naturaleza esférica de las partículas en su totalidad.
- 5 Figura 5: Muestra el diámetro de distribución de volumen aerodinámico de un aerosol de naproxeno secado por pulverización (5% (p/p) naproxeno).
- Figura 6: Muestra el diámetro de distribución de volumen aerodinámico de un aerosol de acetónido de triamcinolona (TA) secado por pulverización (10% (p/p) TA).
- Figura 7: Muestra dos fotomicrografías: la Figura 8(A) muestra partículas de budesonida nanoparticuladas secadas por pulverización y la Fig. 8(B) muestra partículas de budesonida micronizada.
- 10 Figura 8: Muestra la distribución del tamaño de partícula (por volumen) de un aerosol antiemético secado por congelación que contiene diluyente de dextrosa.
- Figura 9: Muestra la distribución del tamaño de partícula de un aerosol antiemético secado por congelación reconstituido que contiene diluyente de manitol.
- 15 Figura 10: Muestra una micrografía electrónica de barrido de TA nanoparticulado molido en un sistema propulsor no presurizado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A. Formulaciones en aerosol

20 Las composiciones de la invención son aerosoles de polvo seco que contienen nanopartículas de fármaco. Los aerosoles pueden definirse como sistemas coloidales que consisten en gotículas líquidas finamente divididas o partículas secas dispersadas en y rodeadas por un gas.

1. Tamaño de partícula del fármaco nanoparticulado y del modificador de superficie

25 Preferentemente, las composiciones de la invención contienen nanopartículas que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo inferior a aproximadamente 1000 nm, más preferentemente menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 100 nm o
30 menos de aproximadamente 50 nm, según se mide por métodos de dispersión de luz. Un "tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm" significa que al menos el 50% de las partículas de fármaco tiene un tamaño de partícula promedio en peso de menos de aproximadamente 1000 nm cuando se mide por técnicas de dispersión de luz. Preferentemente, al menos el 70% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 1000 nm, más preferentemente al menos el 90% de las partículas de fármaco
35 tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 1000 nm e incluso más preferentemente al menos aproximadamente el 95% de las partículas tiene un tamaño de partícula promedio en peso de menos de aproximadamente 1000 nm.

2. Concentración del fármaco nanoparticulado

35 Para las formulaciones en aerosol acuoso, el agente nanoparticulado está presente en una concentración de aproximadamente 0.05 mg/mL hasta aproximadamente 600 mg/mL. Para las formulaciones en aerosol de polvo seco, el agente nanoparticulado está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 mg/g hasta aproximadamente 990 mg/g, dependiendo de la dosificación farmacológica deseada. Los aerosoles nanoparticulados concentrados, definidos como que contienen un fármaco nanoparticulado a una concentración de aproximadamente 10 mg/mL hasta
40 aproximadamente 600 mg/mL para formulaciones de aerosol acuoso, y aproximadamente 10 mg/g hasta aproximadamente 990 mg/g para formulaciones en aerosol de polvo seco, se incluyen específicamente en la presente invención. Dichas formulaciones proporcionan administración efectiva a áreas apropiadas de las cavidades pulmonar y nasal en tiempos de administración cortos, es decir, menos de aproximadamente 15 segundos en comparación con tiempos de administración de hasta 4 a 20 minutos como se observaba en terapias por nebulización pulmonar convencionales.

45 3. Deposición *in vivo* de aerosoles inhalados

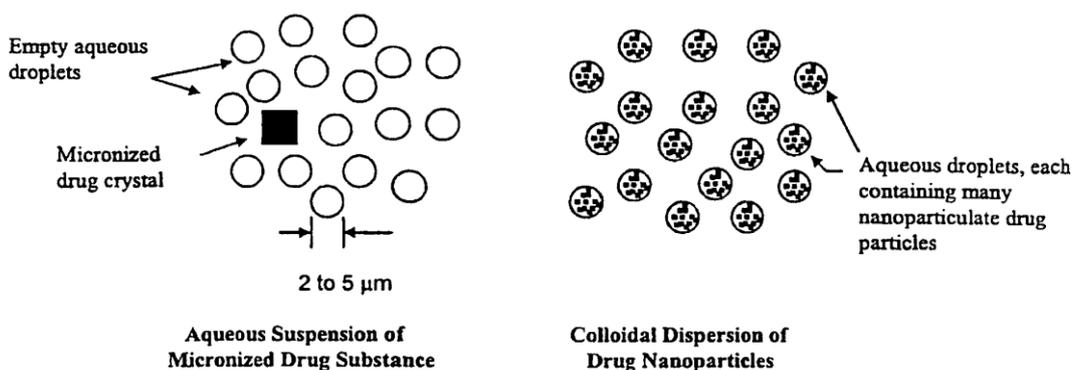
Los aerosoles destinados para la administración en la mucosa nasal se inhalan a través de la nariz. Para la administración óptima en las cavidades nasales, son útiles los tamaños de partícula inhalada de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, prefiriéndose los tamaños de partícula de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 micrómetros. Para la administración nasal, se desea un tamaño de partícula inhalada más grande para maximizar el

5 impacto en la mucosa nasal y para minimizar o evitar la deposición pulmonar de la formulación administrada. Las partículas inhaladas pueden definirse como gotículas líquidas que contienen el fármaco disuelto, gotículas líquidas que contienen las partículas de fármaco suspendidas (en casos en los que el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de sustancias farmacológicas puras, agregados de nanopartículas de fármaco o partículas secas de un diluyente que contiene nanopartículas de fármaco incluidas.

10 Para la administración en la región respiratoria superior, se prefieren tamaños de partículas inhaladas de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 micrómetros, siendo más preferidos los tamaños de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 micrómetros. Para la administración en la región respiratoria superior se desean fármacos tales como broncodilatadores o corticosteroides que actúan localmente. Esto es porque las partículas de fármaco depositadas en las vías respiratorias superiores pueden disolverse y actuar en el músculo liso de las vías respiratorias, en lugar de absorberse en la corriente sanguínea del paciente. Sin embargo, el objetivo para algunos fármacos inhalados es la administración sistémica, tal como en casos de proteínas o péptidos que no son adecuados para administración oral. Se prefiere que los fármacos destinados para administración sistémica se administren en la región alveolar del pulmón, ya que el 99,99% del área superficial disponible para la absorción del fármaco se localiza en los alvéolos periféricos. Por lo tanto, con la administración en la región alveolar, puede realizarse la absorción rápida. Para la administración en la región profunda del pulmón (alveolar), se prefieren tamaños de partícula inhalada de menos de aproximadamente 2 micrómetros.

4. Aerosoles acuosos.

20 Formulaciones acuosas de la presente invención consisten en dispersiones coloidales de fármaco nanoparticulado insoluble en agua en un vehículo acuoso que son aerosolizadas usando nebulizadores ultrasónicos de chorro de aire. Las ventajas de la presente invención pueden ser mejor entendidas mediante la comparación de los tamaños de partículas de fármaco micronizado convencional y nanoparticulado con los tamaños de gotículas líquidas producidas por nebulizadores convencionales. El material micronizado convencional es generalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micras o más de diámetro y tiene el mismo tamaño que las gotículas líquidas producidas por los nebulizadores médicos. En cambio, las partículas de fármaco nanoparticulado son substancialmente más pequeñas que las gotículas en dicho aerosol. Así, los aerosoles que contienen partículas de fármaco nanoparticulado mejoran la eficiencia de administración ya que contienen un número mayor de partículas de fármaco por unidad de dosis de tal manera que cada gotícula aerosolizada contiene substancia activa del fármaco.



30 Así, con la administración de las mismas dosis de fármaco micronizado y nanoparticulado, más superficie de cavidad pulmonar o nasal se cubre por la formulación de aerosol que contiene el fármaco nanoparticulado.

35 Otra ventaja de la presente invención radica en que permite que fármacos insolubles en agua sean administrados en el pulmón profundo mediante la nebulización de formulaciones acuosas. La substancia de fármaco micronizada convencional es demasiado grande para alcanzar el pulmón periférico independientemente del tamaño de la gotícula producida por el nebulizador, pero la presente invención permite a nebulizadores que generan gotículas acuosas muy pequeñas (de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 micras) administrar fármacos insolubles en agua en forma de nanopartículas a los alveolos. Un ejemplo de este tipo de dispositivo es el Circulaire (Westmed Corp., Tucson, AZ).

40 Una ventaja adicional de la presente invención es que se pueden utilizar nebulizadores ultrasónicos para administrar fármacos insolubles en agua al pulmón. Al contrario que el material micronizado convencional, las partículas de fármaco nanoparticulado son fácilmente aerosolizadas y muestran buenas características de deposición *in vitro*. Una ventaja específica de la presente invención es que permite que fármacos insolubles en agua sean aerosolizados por nebulizadores ultrasónicos que requieren que la sustancia del fármaco pase a través de orificios muy finos para controlar el tamaño de las gotículas aerosolizadas. Mientras que el material convencional de fármaco se esperaría que

ocluyese los poros, las partículas de fármaco nanoparticulado son mucho más pequeñas y por tanto pueden pasar entre los poros sin ninguna dificultad.

Otra ventaja de la presente invención es la mejora en la velocidad de disolución de fármacos insolubles en agua. Ya que la velocidad de disolución es una función del área total de la sustancia de fármaco a ser disuelta, partículas de fármaco más finamente divididas (ej. nanopartículas) tienen unas velocidades de disolución mucho más rápidas que partículas de fármaco micronizado convencional. Esto resulta en una absorción más rápida del fármaco inhalado. Para los fármacos administrados nasalmente puede resultar en una absorción más completa de la dosis, ya que con una dosis de fármaco nanoparticulado las partículas se pueden disolver rápidamente y completamente antes de ser eliminadas mediante el mecanismo mucociliar.

5. Formulaciones en aerosol de polvo seco

La invención se refiere a polvos secos que contienen composiciones nanoparticuladas para la administración pulmonar o nasal. Los polvos pueden consistir en agregados respirables de partículas de fármaco nanoparticulado o en partículas respirables de un diluyente que contiene al menos una nanopartícula de fármaco incluida. Los polvos que contienen partículas de fármaco nanoparticulado pueden prepararse a partir de dispersiones acuosas de nanopartículas eliminando el agua mediante secado por pulverización o liofilización (secado por congelación). El secado por pulverización es más rápido y menos costoso que el secado por congelación y por lo tanto más rentable. Sin embargo, algunos fármacos, tales como productos biológicos se aprovechan de la liofilización en lugar del secado por pulverización durante la preparación de las formulaciones en polvo seco.

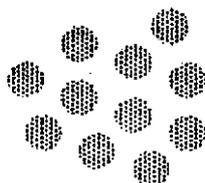
Los dispositivos de administración en aerosol de polvo seco pueden administrar de manera exacta, precisa y repetida la cantidad de fármaco deseada. Además, dichos dispositivos pueden dispersar por completo el polvo seco en partículas individuales de un tamaño respirable.

Las partículas de fármaco micronizadas convencionales de 2-3 micrómetros de diámetro son a menudo difíciles de dosificar y dispersar en pequeñas cantidades debido a las fuerzas cohesivas electroestáticas inherentes en dichos polvos. Estas dificultades pueden conducir a una pérdida de sustancia farmacológica en el dispositivo de administración así como a una incompleta dispersión del polvo y a una administración subóptima en los pulmones. Muchos compuestos farmacológicos, particularmente proteínas y péptidos, están destinados a una administración pulmonar profunda y a una absorción sistémica. Dado que los tamaños de partícula promedio de los polvos secos preparados convencionalmente están normalmente en intervalo de 2-3 micrómetros, la fracción de material que realmente alcanza la región alveolar puede ser muy pequeña. Por lo tanto, la administración de polvos secos micronizados en el pulmón, especialmente en la región alveolar, es generalmente muy ineficaz debido a las propiedades de los propios polvos.

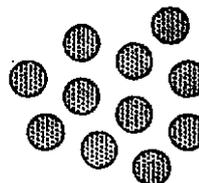
Los aerosoles de polvo seco que contienen fármacos nanoparticulados pueden prepararse más pequeños que la sustancia farmacológica micronizada comparable y por lo tanto, son apropiados para la administración eficaz en el pulmón profundo. Además, los agregados de fármacos nanoparticulados tienen una geometría esférica y buenas propiedades de flujo, ayudando así en la medición de la dosis y en la deposición de la composición administrada en las cavidades pulmonar o nasal.



Sustancia farmacológica micronizada no menor de 2 μm de diámetro



Agregados de nanopartículas respirables menores de 2 μm a 100 μm de diámetro



Partículas de diluyente respirables que contienen nanopartículas incluidas. De menos de 2 μm a 100 μm de diámetro

Las composiciones nanoparticuladas secas pueden usarse tanto en los DPI como en los pMDI.

(En esta invención, "seca" se refiere a una composición que tiene aproximadamente menos de un 5% de agua).

6. Aerosoles basados en propulsores

- Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento y composición para los MDI basado en propulsores que contienen partículas de fármaco nanoparticulado de polvo seco. Los pMDI pueden comprender nanopartículas de fármaco separadas y un modificador superficial, agregados de nanopartículas de fármaco y un modificador superficial o partículas de diluyentes inactivas que contienen nanopartículas incluidas. Los pMDI pueden usarse para dirigirse a la cavidad nasal, a las vías respiratorias conductoras del pulmón o a los alvéolos. En comparación con las formulaciones convencionales, la presente invención proporciona administración aumentada en las regiones del pulmón profundo porque las partículas de fármaco nanoparticulado inhaladas son más pequeñas que el material micronizado convencional ($< 2 \mu\text{m}$) y se distribuyen a través de una superficie mucosa o alveolar más grande en comparación con los fármacos micronizados.
- Los pMDI para fármacos nanoparticulados de la presente invención pueden utilizar propulsores clorados o no clorados. Las formulaciones en aerosol nanoparticuladas concentradas también pueden emplearse en los pMDI.

B.Métodos para preparar formulaciones en aerosol de polvo seco

- Las composiciones de fármaco nanoparticulado para la administración en aerosol pueden prepararse, por ejemplo, (1) nebulizando una dispersión acuosa de un fármaco nanoparticulado, obtenido por trituración o precipitación; (2) aerosolizando un polvo seco de agregados de fármaco nanoparticulado y modificador superficial (la composición aerosolizada puede contener adicionalmente un diluyente); o (3) aerosolizando una suspensión de fármaco nanoparticulado o agregados farmacológicos en un propulsor no acuoso. Los agregados de fármacos nanoparticulados y modificador superficial, que pueden contener adicionalmente un diluyente, pueden prepararse en un sistema no acuoso presurizado o no presurizado. Las formulaciones en aerosol concentradas también pueden prepararse mediante dichos métodos.

1.Molienda acuosa para obtener dispersiones de fármaco nanoparticulado

- La molienda de un fármaco acuoso para obtener un fármaco nanoparticulado se describe en la patente '684. Resumiendo, las partículas de fármaco se dispersan en un medio de dispersión líquido y se aplican medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula del fármaco al tamaño de partícula promedio efectivo deseada. Las partículas pueden reducirse de tamaño en presencia de uno o más modificadores de superficie. Como alternativa, después de la atrición, las partículas pueden ponerse en contacto con uno o más modificadores de superficie. Durante el procedimiento de reducción de tamaño, a la composición farmacológica/modificador de superficie pueden añadirse otros compuestos, tales como un diluyente. Las dispersiones pueden fabricarse en un modo continuo o discontinuo.

2.Precipitación para obtener composiciones de fármaco nanoparticulado

- Otro método para formar la dispersión nanoparticulada deseada es por microprecipitación. Este es un método para preparar dispersiones estables de fármacos en presencia de uno o más modificadores de superficie y uno o más agentes tensioactivos que refuerzan la estabilidad coloidal carente de cualquier disolvente tóxico traza o de impurezas metálicas pesadas solubilizadas. Dicho método comprende, por ejemplo, (1) disolver el fármaco en un disolvente adecuado mezclando (2) añadir la formulación de la etapa (1) mezclando con una solución que comprende al menos un modificador de superficie para formar una solución transparente y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) mezclado usando un no disolvente apropiado. El método puede continuar con la eliminación de cualquier sal formada, si la hubiera, por diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por medios convencionales. La dispersión farmacológica nanoparticulada resultante puede utilizarse en nebulizadores líquidos o procesarse para formar un polvo seco para su uso en un DPI o en un pMDI.

3.Sistema de molienda no acuoso no presurizado

- En un sistema de molienda no acuoso, no presurizado como un medio de molienda en húmedo para preparar una composición farmacológica nanoparticulada y en el que la sustancia farmacológica es esencialmente insoluble, se usa un líquido no acuoso que tiene una presión de vapor de aproximadamente 1 atmósfera o inferior a temperatura ambiente. En dicho procedimiento, para generar partículas de fármaco nanoparticulado se mezcla una suspensión acuosa de fármaco y modificador de superficie en el medio no acuoso. Los ejemplos de medios no acuosos adecuados incluyen etanol, tricloromonofluorometano (CFC-11) y diclorotetrafluoroetano (CFC-114). Una ventaja del uso del CFC-11 es que puede tratarse solamente a temperaturas ambientales ligeramente frías, mientras que el CFC-114 requiere condiciones más controladas para evitar la evaporación. Después de finalizar la molienda el medio líquido puede eliminarse y recuperarse al vacío o por calentamiento, dando como resultado una composición nanoparticulada seca. Después, la composición seca puede introducirse en un envase adecuado y cargarse con un propulsor final. Los propulsores para productos de acabado ejemplares, que no contienen idealmente hidrocarburos clorados, incluyen HFA-134a (tetrafluoroetano) y HFA-227 (heptafluoropropano). Aunque por razones ambientales pueden preferirse propulsores no clorados, también se usan los propulsores clorados.

4.Sistema de molienda no acuoso, presurizado

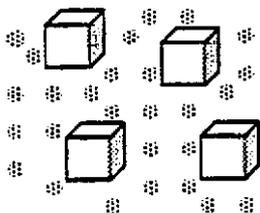
En un sistema de molienda no acuoso, presurizado en el procedimiento de molienda para preparar composiciones de fármaco nanoparticulado, se usa un medio líquido no acuoso que tiene una presión de vapor significativamente superior a 1 atmósfera a temperatura ambiente. Si el medio de molienda es un propulsor de hidrocarburo halogenado adecuado, la dispersión resultante puede introducirse directamente en un envase pMDI adecuado. Como alternativa, el medio de molienda puede eliminarse y recuperarse al vacío o por calentamiento para proporcionar una composición nanoparticulada seca. Después, esta composición puede introducirse en un envase adecuado y cargarse con un propulsor adecuado para su uso en un pMDI.

5.Formulaciones en aerosol de polvo seco pulverizado

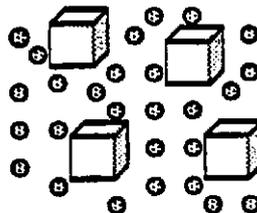
El secado por pulverización en seco es un procedimiento usado para obtener un polvo que contiene partículas de fármaco nanoparticulado seguido de reducción del tamaño particular del fármaco en un medio líquido. En general, el secado por pulverización se usa cuando el medio líquido tiene una presión de vapor inferior a aproximadamente 1 atmósfera a temperatura ambiente. El secador- pulverizador es un dispositivo que permite la evaporación de líquidos y la recogida de polvos farmacológicos. Una muestra líquida, una solución o una suspensión, se introduce en una boquilla pulverizadora. La boquilla genera gotículas de la muestra dentro de un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 µm de diámetro que después se transportan por un gas transportador dentro de una cámara de secado. La temperatura del gas transportador es típicamente de entre aproximadamente 80 y aproximadamente 200°C. Las gotículas se someten a evaporación líquida rápida, dejando tras de sí partículas secas que se recogen en un depósito especial por debajo de un aparato de tipo ciclón.

Si la muestra líquida consiste en una dispersión acuosa de nanopartículas y modificador de superficie, el producto recogido consistirá en agregados esféricos de las partículas de fármaco nanoparticulado. Si la muestra líquida consiste en una dispersión acuosa de nanopartículas en las que se disolvió material diluyente inerte (tal como lactosa o manitol), el producto recogido consistirá en partículas de diluyente (*por ejemplo* lactosa o manitol) que contendrán partículas de fármaco nanoparticulado incluidas. El tamaño final del producto recogido puede controlarse y depende de la concentración del fármaco nanoparticulado y/o del diluyente en la muestra líquida, así como del tamaño de la gotícula producido por la boquilla del secador-pulverizador. Para la administración pulmonar profunda es deseable que el tamaño del producto recogido sea menor de aproximadamente 2 µm de diámetro; para la administración en las vías respiratorias conductoras es deseable que el tamaño del producto recogido sea de aproximadamente 2 a 6 µm de diámetro y para la administración nasal se prefiere un tamaño de producto recogido de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 µm. Después, los productos recogidos pueden usarse en DPI convencionales para la administración pulmonar o nasal, dispersarse en propulsores para su uso en los pMDI o las partículas pueden reconstituirse en agua para su uso en nebulizadores.

En algunos casos puede ser deseable añadir un vehículo inerte al material secado por pulverización para mejorar las propiedades de medición del producto acabado. Esto puede ser especialmente el caso en el que el polvo secado por pulverización es muy pequeño (menos de aproximadamente 5 µm) o en el que la dosis deseada es extremadamente pequeña, por lo que la medición de la dosis se hace difícil. En general, dichas partículas transportadoras (conocidas también como agentes formadores de volumen) son demasiado grandes para administrarse al pulmón y simplemente impactan en la boca y en la garganta y se ingieren. Dichos vehículos consisten típicamente en azúcares tales como lactosa, manitol o trehalosa. Como vehículos también pueden ser útiles otros materiales inertes que incluyen polisacáridos y materiales celulósicos.



Agregados respirables de nanopartículas mezcladas con un vehículo inerte



Partículas de diluyente respirables que contienen nanopartículas incluidas mezcladas con un vehículo inerte

En los DPI convencionales pueden usarse polvos secados por pulverización que contienen partículas de fármaco nanoparticulado.

6.Composiciones nanoparticuladas secadas por congelación

5 Para los compuestos que se desnaturalizan o desestabilizan por calor, tales como los compuestos que tienen un punto de fusión bajo (*es decir*, de aproximadamente 70 a aproximadamente 150°C), o por ejemplo, compuestos biológicos, se prefiere la sublimación sobre la evaporación para obtener una composición farmacológica nanoparticulada de polvo seco. Esto es porque la sublimación evita las altas temperaturas de procedimientos asociados con secado por pulverización. Además, la sublimación, también conocida como secado por congelación o liofilización, puede aumentar la estabilidad en almacenamiento de los compuestos farmacológicos, particularmente para los productos biológicos. Las partículas secadas por congelación también pueden reconstituirse y usarse en nebulizadores. Los agregados de partículas de fármaco nanoparticulado secadas por congelación pueden mezclarse con productos intermedios en polvo seco o usarse en solitario en los DPI y los pMDI para la administración nasal o pulmonar.

15 La sublimación implica la congelación del producto y someter la muestra a fuertes condiciones de vacío. Esto permite que el hielo formado se transforme directamente de un estado sólido a un estado vapor. Dicho procedimiento es muy eficaz y por lo tanto proporciona mayores rendimientos que el secado por pulverización. El producto secado por congelación resultante contiene el fármaco y el modificador (o modificadores). El fármaco está típicamente presente en un estado agregado y puede usarse para la inhalación en solitario (pulmonar o nasal), junto con materiales diluyentes (lactosa, manitol, etc.), en los DPI o pMDI o reconstituirse para su uso en un nebulizador.

C.Métodos de uso de formulaciones en aerosol de fármacos nanoparticulados

20 Los aerosoles en polvo seco de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de dolencias respiratorias relacionadas tales como asma, enfisema, síndrome de distrés respiratorio, bronquitis crónica, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplante de órgano, tuberculosis y otras infecciones pulmonares, infecciones fúngicas, dolencias respiratorias asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, oncología y administración sistémica de un anti-emético, un analgésico, un agente cardiovascular, etc. Las formulaciones y método dan como resultado una cobertura de área superficial pulmonar y nasal mejorada mediante el fármaco administrado.

30 Además, los aerosoles en polvo seco de la invención pueden usarse en el diagnóstico por imagen. El diagnóstico por imagen comprende administrar, en el cuerpo de un sujeto de ensayo que necesite un diagnóstico por imagen, una cantidad eficaz de la composición de contraste por diagnóstico de imagen en aerosol nanoparticulada productora de contraste. Posteriormente, al menos una parte del cuerpo que contiene el agente de contraste administrado, se expone a rayos X o a un campo magnético para producir un patrón de imagen de resonancia de rayos X o magnético correspondiente a la presencia del agente de contraste. Después, el patrón de imagen puede después.

D.Resumen de ventajas de las composiciones y métodos de la invención

35 El uso de las composiciones de la invención, esencialmente fármacos no solubles en agua, permite la administración al pulmón profundo. Esto no es posible o es muy difícil usando formulaciones en aerosol de fármacos micronizados no solubles en agua. La administración en el pulmón profundo requiere fármacos que estén destinados a la administración sistémica, porque la administración en el pulmón profundo permite una absorción rápida del fármaco a la corriente sanguínea mediante los alvéolos, permitiendo por tanto un efecto de acción rápido.

40 La presente invención aumenta el número de partículas de fármaco por dosis unitaria y da como resultado la distribución de las partículas de fármaco nanoparticulado sobre un área superficial fisiológica más grande en comparación con la misma cantidad de fármaco micronizado administrado. Para la administración sistémica mediante la vía pulmonar, esta estrategia aprovecha al máximo la extensa área superficial presentada en la región alveolar-produciendo de esta manera perfiles de administración de fármacos más favorables, de manera que se produce una absorción más completa y un efecto de acción rápido.

45 Además, al contrario que las dispersiones de aerosol acuoso micronizado, las dispersiones acuosas de fármacos nanoparticulados insolubles en agua pueden ser nebulizados ultrasónicamente. El fármaco micronizadoes demasiado grande para ser administrado eficientemente mediante un nebulizador ultrasónico.

50 El tamaño de la gotícula determina la deposición del fármaco in vivo, i.e., partículas muy pequeñas, de aproximadamente <2 micras, se administran en el alveolo; partículas de mayor tamaño, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 micras, se administran en la región de los bronquiolos; y para una administración nasal, se prefieren partículas de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 micras. Así, la habilidad de obtener tamaños de partícula muy pequeños que pueden "encajar" en un rango de tamaños de gotícula permite una más efectiva y eficiente

5 (uniformidad de dosis) vehiculización y administración a la región deseada. Esto no es posible mediante la utilización de fármaco micronizado, ya que el tamaño de partícula de dichos fármacos es demasiado grande para vehiculizar a áreas como la región alveolar del pulmón. Además, incluso cuando el fármaco micronizado se incorpora en tamaños de gotícula más grandes, la formulación de aerosol resultante es heterogénea (i.e., no todas las gotículas contienen fármaco), y no resulta en una administración tan rápida y eficiente como la permitida por las formulaciones en aerosol nanoparticulado de la invención.

La presente invención también permite la administración de aerosol acuoso de altas dosis de fármaco en un período de tiempo extremadamente corto, i.e., 1-2 segundos (1 ráfaga). Esto es en contra de los convencionales 4-20 min. de período de administración observado con los fármacos micronizados en formulación pulmonar de aerosol.

10 Adicionalmente, los polvos nanoparticulados de aerosol seco de la presente invención son esféricos y pueden hacerse más pequeños que el material micronizado, produciendo por lo tanto composiciones en aerosol que tienen mejores propiedades de flujo y dispersión y que pueden administrarse en el pulmón profundo.

15 Por último, las composiciones en aerosol de polvo seco de la presente invención permiten una rápida administración nasal. La administración nasal de dichas composiciones en aerosol se absorberá más rápida y completamente que las composiciones en aerosol micronizadas antes de que el mecanismo mucociliar las elimine.

Partículas de fármaco

20 Las nanopartículas de la invención comprenden un agente terapéutico o de diagnóstico, denominado "fármaco", conjuntamente en la invención. Un agente terapéutico puede ser un compuesto farmacéutico, que incluye compuestos biológicos tales como proteínas y péptidos y un agente de diagnóstico es típicamente un agente de contraste tal como un agente de contraste de rayos X o cualquier otro tipo de material para diagnóstico. Los fármacos existen como una fase específica, cristalina. La fase cristalina difiere de una fase no cristalina o amorfa resultante de técnicas de precipitación, tales como las descritas en el documento EPO 275.796.

25 La invención puede ensayarse con una amplia diversidad de fármacos. El fármaco está preferentemente presente en una forma esencialmente pura, es poco soluble y es dispersable al menos en un medio líquido. "Poco soluble" significa que el fármaco tiene una solubilidad en el medio de dispersión líquido inferior a aproximadamente 10 mg/ml y preferentemente inferior a aproximadamente 1 mg/ml.

30 Los fármacos adecuados incluyen aquellos destinados para la administración pulmonar o intranasal. La administración pulmonar e intranasal es particularmente útil para administrar proteínas y polipéptidos que son difíciles de administrar por otras vías de administración. Dicha administración pulmonar o intranasal es eficaz para la administración sistémica y para la administración localizada para tratar enfermedades de las cavidades respiratorias.

35 Las clases de fármacos preferidas incluyen proteínas, péptidos, broncodilatadores, inhibidores de elastasa, analgésicos, anti-fúngicos, terapias para la fibrosis quística, terapias para el asma, terapias para el enfisema, terapias para el síndrome de distrés respiratorio, terapias para la bronquitis crónica, terapias para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapias para el rechazo de trasplante de órgano, terapias para la tuberculosis y otras infecciones pulmonares, terapias para infecciones fúngicas y terapias para dolencias respiratorias asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapias oncológicas, administración sistémica de anti-eméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, etc.

40 El fármaco puede seleccionarse de una diversidad de clases de fármacos conocidas, que incluyen, por ejemplo, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenoceptores, productos y sustitutos sanguíneos, agentes ionotrópicos cardiacos, medios de contraste, corticosteroides, antitusivos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes de regulación de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroideos, prostaglandinas, compuestos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores y xantinas.

50 En Martindale, *The Extra Pharmacopoeia, vigésima novena edición* (The Pharmaceutical Press, Londres, 1989), puede encontrarse una descripción de estas clases de fármacos y una lista de especies dentro de cada clase. Los fármacos se encuentran disponibles en el mercado y/o pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica.

Los agentes de contraste preferidos son los indicados en la patente '684, que es específicamente incorporada por referencia.

Los agentes de diagnóstico adecuados también se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.260.478; 5.264.610; 5.322.679; y 5.300.739, todas ellas incorporadas por referencia.

5 **Modificadores de superficie**

Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferentemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos. Pueden usarse dos o más modificadores de superficie en combinación.

10 Los ejemplos representativos de modificadores de superficie incluyen cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, glicerol, goma arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres de polioxietilenaquilo (*por ejemplo* éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano (*por ejemplo*, los Tweens® disponibles en el mercado tales como *por ejemplo* Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (*por ejemplo*, Carbowax 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), bromuro de dodeciltrimetil amonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropil celulosas (HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (conocido también como tiloxapol, superiora y tritón), poloxámeros (*por ejemplo* Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (*por ejemplo*, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); un fosfolípido cargado tal como dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico sódico (*por ejemplo* Aerosol OT®, que es un dioctil éster de ácido sulfosuccínico sódico (American Cyanamid)); Duponol P®, que es un lauril sulfato sódico (DuPont); Tritons X-200®, que es un alquilaril poliéter sulfonato (Rohm and Haas); Crodestas F-I 10®, que es una mezcla de estearato de sacarosa y distearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-IOG® o Tensioactivo 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); y SA90HCO, que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂) (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glucopiranosido; n-decil β-D-maltopiranosido; n-dodecil β-D-glucopiranosido; n-dodecil β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil β-D-tiogluconosido; n-hexil β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil β-D-tiogluconosido y similares. El tiloxapol es un modificador superficial particularmente preferido para la administración pulmonar o intranasal de esteroides, aún más para terapias por nebulización.

La mayoría de estos modificadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen con detalle en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado en colaboración con the American Pharmaceutical Association y the Pharmaceutical Society de Gran Bretaña (The Pharmaceutical Press, 1986). Los modificadores de superficie se encuentran disponibles en el mercado y/o pueden prepararse por técnicas conocidas en la técnica.

Proporciones

La cantidad relativa de fármaco y modificador de superficie puede variar ampliamente y la cantidad óptima del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del fármaco y del modificador de superficie particular seleccionado, de la concentración micelar crítica del modificador de superficie, si esta forma micelas, del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) del modificador de superficie, del punto de fusión del modificador de superficie, de la solubilidad en agua del modificador de superficie y/o del fármaco, de la tensión superficial de las soluciones en agua del modificador de superficie, etc.

En la presente invención, la proporción óptima de fármaco con respecto al modificador de superficie es aproximadamente del 1% a aproximadamente el 99% de fármaco, más preferentemente aproximadamente del 30% al 90% de fármaco.

Ejemplos

Para ilustrar la presente invención se proporcionan los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse, que la invención no se limita a las condiciones o a los detalles específicos descritos en estos ejemplos.

Ejemplo 1

5 El objetivo de este ejemplo era demostrar la posibilidad de aerosolizar una dispersión nanoparticulada concentrada en un nebulizador ultrasónico que incorpora un filtro de malla fina en su diseño. Un objetivo adicional de este ejemplo era demostrar que en un periodo de tiempo muy corto, por ejemplo dos segundos o menos, podía aerosolizarse una cantidad terapéutica de un corticosteroide nanoparticulado concentrado.

10 Usando un nebulizador ultrasónico (Omron NE-U03 MicroAir®), se aerosolizaron dos dispersiones nanoparticuladas diferentes de dipropionato de beclometasona (BDP) (1,25% y 10% de BDP). El nebulizador generó gotículas en un cristal piezoeléctrico y las estruyó a través de un filtro que contenía orificios ultrafinos perforados con láser, que producían un aerosol con una distribución de tamaño de partícula muy estrecha en el intervalo de aproximadamente 1-5 μm . El dispositivo se conectó a un impactador en cascada Andersen con un caudal de 28,3 litro por minuto. Para cada formulación, el nebulizador se activó durante dos segundos usando un temporizador programable. El tiempo de activación correspondió generalmente a un ciclo de inhalación con un pMDI. Después de la activación, se analizó cada fase del impactador para determinar la deposición del fármaco mediante análisis por HPLC.

15 Los datos indican que en las fases 3-6 del impactador en cascada, se observaron cantidades sustanciales de sustancia farmacológica, correspondientes a tamaños de gotícula aerodinámicos de aproximadamente 0,7 a 4,7 μm . La cantidad total de fármaco en el intervalo de tamaño de gotícula respirable para la administración en el pulmón profundo (es decir, partículas inferior a aproximadamente 2 micrómetros; Fases 5, 6 y 7) fue de 11,72 μg para la dispersión de BDP del 1,25% (p/p) y de 18,36 μg para la dispersión de BDP del 10% (p/p). La cantidad total de fármaco en el intervalo de tamaño de gotícula respirable para la administración en la parte superior del pulmón (es decir partículas de aproximadamente 2 a 5 micrómetros; Fases 2, 3, 4 y 5) fue de 17,26 μg para la dispersión de BDP al 1,25% y de 178,40 μg para la dispersión de BDP al 10%.

25 Una ventaja probada por las formulaciones nanoparticuladas es que las partículas de fármaco son lo suficientemente pequeñas para atravesar los canales de malla más finos del nebulizador. Sin embargo, podría esperarse que el material farmacológico convencional micronizado taponase los orificios en el filtro. En la siguiente Tabla I se resumen los datos del impactador en cascada de un estudio de deposición *in vitro* de una dispersión de BDP nanoparticulada aerosolizada por un nebulizador ultrasónico Omron NE-U03:

30

TABLA I

Patrón de deposición observado <i>in vitro</i> de una dispersión de BDP nanoparticulada aerosolizada			
Sitio de deposición/Área del impactador	Intervalo de tamaño de la gotícula (μm)^a	BDP^b al 1,25% (μg recogidos)	BDP^c al 10% (μg recogidos)
Fase 0	9,0-10,0	4,76	19,30
Fase 1	5,8 - 9,0	1,95	37,50
Fase 2	4,7 - 5,8	0,75	42,00
Fase 3	3,3-4,7	1,73	79,40
Fase 4	2,1-3,3	5,97	45,20
Fase 5	1,1-2,1	8,81	11,80
Fase 6	0,7-1,1	2,09	3,59
Fase 7	0,4 - 0,7	0,82	2,97
Después del Filtro	<0,4	2,25	18,70
	TOTAL	29,13	260,46

Patrón de deposición observado <i>in vitro</i> de una dispersión de BDP nanoparticulada aerosolizada			
Sitio de deposición/Área del impactador	Intervalo de tamaño de la gotícula (μm)^a	BDP^b al 1,25% (μg recogidos)	BDP^c al 10% (μg recogidos)
Cuello	N/D	0,00	N/D
Puerto de Inducción	N/D	4,10	22,40
Adaptador	N/D	N/D	N/D
Tubo	N/D	N/D	10,98

^aTodos los resultados se basaron en una activación de 2 segundos con el Omron NE-U03.

^bTamaño de partícula del BDP concentrado al 1,25% (p/p): media de 171 nm, 90% < 234 nm, desviación típica 30 nm

^cTamaño de partícula del BDP concentrado al 10% (p/p): media de 94 nm, 90% < 130 nm, desviación típica 30 nm

5 Los resultados, que se representan gráficamente en la Figura 1, muestran una deposición sustancial del fármaco en las fases 2, 3, 4 y 5. Esto se corresponde con la administración en las vías respiratorias conductoras. La mayor parte de la sustancia farmacológica se observó en gotículas de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 μm , que son ideales para la administración en la región bronquiolar.

Ejemplo 2

10 El objetivo de este ejemplo era demostrar la aerosolización de una dispersión nanoparticulada usando un nebulizador por chorro (Circulaire®, Westmed, Inc., Tucson, AZ), que puede producir gotículas acuosas en el intervalo de tamaño de 0,5-2,0 μm . Dichos tamaños de gotícula son adecuados para la administración en la región alveolar del pulmón, es decir, para la administración en el pulmón profundo.

15 Se preparó una dispersión nanoparticulada de BDP moliendo en húmedo sustancias farmacológicas micronizadas en una solución acuosa con el modificador de superficie tiloxapol, hasta obtener una distribución de tamaño de partícula satisfactoria. La formulación se evaluó por métodos de dispersión de luz (Microtrac UP A, Leeds & Northrup) y se observó que tenía un tamaño medio de partícula de 139 nm, siendo el 90% de las partículas menores de 220 nm (valor estadístico de volumen).

20 El rendimiento de la administración de la dispersión BDP/modificador de superficie en un nebulizador por chorro se evaluó de la siguiente manera: se añadieron aproximadamente 3,5 ml de la dispersión BDP/modificador de superficie (2 mg/ml) a la cavidad del nebulizador y la boquilla del nebulizador se conectó a la garganta de un aparato impactador en cascada con un cierre hermético. Después, el nebulizador y el impactador en cascada se activaron en condiciones de presión y de flujo adecuadas durante aproximadamente 4 minutos usando un ciclo de 4 segundos de activación/4 segundos de inactivación. Después de finalizar la nebulización, cada sección del aparato se aclaró con acetonitrilo y los lavados se diluyeron volumétricamente.

25 La cantidad de sustancia farmacológica presente en cada sección del aparato se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Resultados

30 El análisis de los cromatogramas demostró que en las regiones superiores del aparato impactador en cascada se depositó relativamente poca sustancia farmacológica mientras que en las fases 5-7, así como en el filtro de salida aparecieron cantidades sustanciales de material. En el experimento 1, aproximadamente el 92% de la dosis emitida (dispositivo del ejemplo) estaba contenido en gotículas < 2,1 μm de diámetro; en el Experimento 2 el valor fue del 86%. Los resultados indican que en las etapas 5, 6 y 7 del impactador en cascada se observaron cantidades sustanciales de sustancia farmacológica correspondientes a tamaños de gotícula de aproximadamente 0,43 a aproximadamente 2,1 micrómetros. El tamaño de partícula de fármaco más pequeño normalmente accesible por métodos de micronización convencionales para materias primas es de aproximadamente 2 a 3 micrómetros, que es claramente más grande que el de las gotículas generadas por este nebulizador por chorro. Los resultados detallados del estudio del impactador en cascada se presentan en la siguiente Tabla II y gráficamente en la Figura 2.

TABLA II**Patrón de deposición observado *in vitro* de una suspensión de BDP nanoparticulada**

Sitio de Deposición	Intervalo de tamaño de la gotícula (μm) ^a	Experimento 1	Experimento 2
Garganta		33,13	36,00
Preselector, Fase 0	>9,0	17,64	65,27
Fases 1 y 2	4,7-9,0	19,90	80,69
Fase 3	3,3-4,7	8,76	55,59
Fase 4	2,1-3,3	2,13	17,90
Fase 5	1,1-2,1	122,41	336,16
Fase 6	0,65-1,1	354,20	580,20
Fase 7	0,43 - 0,65	286,42	376,11
filtro	<0,43	297,60	297,15
TOTAL		1142,19	1845,07

^a μg de BDP recogido

- 5 A diferencia del Ejemplo 1, que usó un nebulizador ultrasónico (Omron NE-U03 MicroAir®) que generaba gotículas en el intervalo de 2-6 μm , este ejemplo usó un nebulizador por chorro que generaba gotículas en el intervalo de < 2 μm . El éxito de la deposición de las partículas de fármaco en aerosol en las fases 6 y 7 demuestra la eficacia del uso de dichas composiciones para la administración en el pulmón profundo.

Ejemplo 3

El objetivo de este ejemplo era demostrar la preparación de un polvo seco nanoparticulado para su uso en un DPI.

- 10 Se molió naproxeno al 40,0% (p/p), PVP K29/30 (un modificador de superficie) al 4,00% (p/p) y agua desionizada al 56,0% (p/p) con 500 μm de medio polimérico SDy-20 durante 7,5 horas para conseguir un tamaño de partícula promedio de 254 nm, teniendo el 90% de las partículas un tamaño inferior a 335 nm. El material se diluyó al 20% (p/p) de naproxeno y posteriormente se molió con medio SDy-20 50 μm durante un periodo de 6 horas para producir un tamaño de partícula promedio de 155 nm, teniendo el 90% de las partículas un tamaño de partícula inferior a 212 nm.
- 15 Después, la dispersión nanoparticulada se diluyó al 2% (p/p) de naproxeno con cantidades suficientes de agua estéril para inyección. Después la suspensión se secó por pulverización usando un Yamato GB-22 que funcionaba con los siguientes parámetros:

Temperatura de Entrada: 130°C
 Temperatura de Salida: 71-76°C
 Aire de Secado: 0,37 m³/min.
 Aire del Atomizador: 2 M Pa
 Velocidad de la Bomba: aprox. 8,4 ml/min.

- 20 El polvo nanoparticulado resultante poseía un MMAD de 1,67 μm , teniendo el 90% de las partículas un MMAD inferior a 2,43 μm , según se determinó por un instrumento medidor de partículas en tiempo de vuelo. Véase la Figura 3, que muestra la distribución de volumen por diámetro aerodinámico del aerosol de naproxeno secado por pulverización. Por tanto, todas las partículas se encontraban dentro del intervalo de tamaño respirable necesario para la deposición pulmonar. Adicionalmente, un porcentaje mayor del 50 por ciento del grupo de las partículas se encontraba dentro del tamaño necesario para la deposición pulmonar periférica (alveolar, < 2 μm).

5 Es interesante observar que las partículas de fármaco secadas por pulverización también demostraron una forma esférica, lo que mejoró las propiedades de flujo del polvo (en comparación con las formulaciones anteriores de polvo micronizado secado por pulverización). La micrografía electrónica de la Figura 4 muestra claramente la uniformidad global del tamaño y la naturaleza esférica de las partículas. Además, la superficie exterior de las partículas de fármaco, que está compuesta del estabilizador polimérico, tiene ventajas en cuanto a la captación de humedad limitante después del almacenamiento.

10 Por último, para demostrar que estas partículas secadas por pulverización están construidas por agregados del fármaco nanoparticulado original, la reconstitución en un medio líquido dio como resultado la restitución de la dispersión nanoparticulada original, con un tamaño medio de partícula medio de 184 nm y el 90% de las partículas con un tamaño inferior a 255 nm.

Ejemplo 4

El objetivo de este ejemplo fue demostrar además la posibilidad de ejercer influencia sobre el tamaño aerodinámico de la composición nanoparticulada secada por pulverización usando una concentración diferente de dispersión farmacológica nanoparticulada.

15 La concentración de naproxeno y modificador de superficie (PVP K29/30) era igual que en el Ejemplo 5, salvo que la composición se diluyó con agua estéril para inyección para conseguir una suspensión de naproxeno al 5% (p/p). El secador-pulverizador usado fue Yamato GB-22, con los mismos parámetros de funcionamiento que los usados en el Ejemplo 4.

20 El polvo resultante estaba compuesto por agregados nanoparticulados con un MMAD de 2,91 μm , teniendo el 90% de las partículas de fármaco un MMAD inferior a 4,65 μm . Este material está dentro del intervalo deseado para la deposición pulmonar inhalada y puede ser más adecuado para una diana en las vías respiratorias centrales, es decir dentro de un intervalo de 2 a 6 μm . Véase la Figura 5, que muestra la distribución de volumen por diámetro aerodinámico del aerosol de naproxeno secado por pulverización.

Ejemplo 5

25 El objetivo de este ejemplo era producir un polvo nanoparticulado secado por pulverización para la administración en aerosol.

30 Se molió acetónido de triamcinolona (TA) al 20,0% (p/p), HPC-SL (un modificador de superficie) al 2,00% (p/p), cloruro de benzalconio (BKC) al 0,01% (p/p) y agua desionizada al 76,9% (p/p) en presencia de medio polimérico SDy-20 500 μm durante aproximadamente una hora. El tamaño final de partícula promedio del fármaco fue de 169 nm, teniendo el 90% de las partículas de fármaco un tamaño inferior a 259 nm. La dispersión farmacológica nanoparticulada se diluyó después al 10% de TA (p/p) con una solución de BKC al 0,01%. Después, la dispersión se secó por pulverización usando un secador-pulverizador Buchi B-191 con los siguientes ajustes:

Temperatura de Entrada:	130°C
Temperatura de Salida:	76°C
Ajuste del aspirador:	capacidad al 90%
Suministro del producto:	capacidad al 18%

35 El polvo nanoparticulado resultante poseía agregados de partículas de TA nanoparticuladas con un MMAD de 5,54 μm y el 90% de las partículas de TA tenía un MMAD inferior a 9,08 μm mediante un sistema de medición en tiempo de vuelo. Por tanto, el 50 por ciento de las partículas estaban dentro del intervalo respirable para las vías respiratorias centrales (deposición bronquiolar). Véase la Figura 6, que muestra la distribución de volumen por diámetro aerodinámico del aerosol de TA secado por pulverización. Además, el polvo de TA tenía una forma esférica en comparación con el fármaco molido por chorro, proporcionando por tanto propiedades de flujo mejoradas. Por último, el polvo se re-dispersó en medio líquido para conseguir nanopartículas de fármaco bien dispersas a un tamaño de partícula promedio de 182 nm.

40

Ejemplo 6

5 El objetivo de este ejemplo era producir un polvo de fármaco nanoparticulado/modificador de superficie secado por pulverización para administración por aerosol, en el que la composición carecía de diluyente. Además, este ejemplo compara la deposición del polvo nanoparticulado con la deposición de una sustancia farmacológica micronizada en un dispositivo de administración de polvo seco. Se molió budesonida al 10% (p/p), HPMC (modificador de superficie) al 1,6% (p/p) y agua desionizada al 88,4% (p/p) en presencia de medio polimérico SDy-20 500 μm durante 1,5 horas. El tamaño de partícula promedio resultante fue de 166 nm, teniendo el 90% de las partículas un tamaño inferior a 233 nm. Después, la dispersión nanoparticulada se diluyó al 0,5% (p/p) de budesonida con agua desionizada. La dispersión se secó por pulverización usando un secador-pulverizador Yamato GB-22 que funcionaba con los siguientes parámetros:

Temperatura de entrada:	125°C
Aire de secado:	0,40 m ³ /min
Aire de atomización:	0,2 M Pa
Temperatura de salida:	60-61°C

Los agregados nanoparticulados resultantes poseían un MMAD de 1,35 μm , teniendo el 90% de las partículas un MMAD inferior a 2,24 μm , según se midió por metodología de tiempo de vuelo.

15 Se preparó una mezcla de polvo final, compuesta por el 4% (p/p) de budesonida nanoparticulada/modificador de superficie (3,2% v/v de fármaco) y lactosa al 96%. La mezcla se realizó usando un mezclador en V Patterson-Kelley con carcasa Lexan. Se siguió el mismo procedimiento que para la budesonida micronizada al 3,4% (p/p) de fármaco (Sicor, Via Terrazano 77, Italia).

20 Cada polvo de fármaco – el nanoparticulado y el micronizado – se cargó después en un Clickhaler™ (ML Laboratories pic, Inglaterra), que tenía una cámara dosificadora de 1,5 mm³. Cada unidad se evaluó usando un impactador en cascada Andersen que funcionaba a aproximadamente 60 litros por minuto. Se administraron cinco activaciones al impactador y después la unidad se desensambló y las placas de recogida se analizaron mediante HPLC. Esto se realizó por triplicado. En la siguiente Tabla III se muestran los datos como porcentaje de dosis emitida del DPI.

TABLA III

Deposición <i>in vitro</i> de Budesonida nanoparticulada frente a Budesonida micronizada en un DPI^a			
Región del impactador	Intervalo de tamaño de partícula aerodinámico μm	Budesonida nanoparticulada	Budesonida micronizada
Fase 0	5,9 -10,0	14,1	16,7
Fase 1	4,1-5,9	1,03	5,31
Fase 2	3,2-4,1	3,09	4,76
Fase 3	2,1-3,2	14,9	7,74
Fase 4	1,4-2,1	26,7	5,73
Fase 5	0,62 - 1,4	12,1	3,48
Fase 6	0,35 - 0,62	2,22	N/D
Etapas 7	0,15-0,35	0,39	N/D
Después del Filtro	<0,15	N/D	N/D
Respirable Total	<5,9	60,4	27,0
Sistémico Total	<2,1	41,4	9,21

Deposición <i>in vitro</i> de Budesonida nanoparticulada frente a Budesonida micronizada en un DPI ^a			
Región del impactador	Intervalo de tamaño de partícula aerodinámico μm	Budesonida nanoparticulada	Budesonida micronizada
Cono	N/D	0,40	0,94
Puerto de Inducción	N/D	12,7	44,0
Adaptador	N/D	12,4	11,3

^aComo porcentaje de dosis emitida a través del dispositivo. El impactador en cascada funcionó a aprox. 60 l/min.

Los resultados indican que el polvo de budesonida nanoparticulado se administra al 60,4% de la dosis a las regiones respirables del impactador, mientras que solamente el 27% del fármaco micronizado se administró a la misma región. Además, se observó el 41,4% de los agregados nanoparticulados en la región correspondiente a la deposición pulmonar alveolar, a diferencia de solamente el 9,21% para el material micronizado. Por lo tanto, los agregados nanoparticulados secados por pulverización se aerosolizaron más eficazmente que el fármaco micronizado. Aproximadamente se observó una deposición *in vitro* de mas del 450% dentro de la región sistémica para los agregados nanoparticulados en comparación con la mezcla farmacológica micronizada (medida como porcentaje de dosis administrada). En la Figura 7 se muestran micrografías electrónicas de las formulaciones de la sustancia seca nanoparticulada y micronizada.

10 **Ejemplo 7**

El objetivo de este ejemplo era demostrar la producción de composiciones de fármaco nanoparticulado secadas por congelación para su uso en formulaciones en aerosol.

15 Se molió el 10,0% (p/p) de un nuevo anti-emético, el 2,00% (p/p) de Poloxamer 188® (un modificador de superficie), el 0,500% (p/p) de PVP C-15 y el 87,5% (p) de agua estéril para inyección en presencia de medio polimérico SDy-20 500 μm durante un periodo de 2 horas. Mediante el medidor de partículas Horiba LA-910, se determinó una composición que tenía un tamaño de partícula promedio de 286 nm, teniendo el 90% de las partículas un tamaño inferior a 372 nm. Después, este material se diluyó al 5% (p/p) del fármaco con agua estéril para inyección y se sometió a 60 minutos de molienda con medio SDy-20 50 μm . El tamaño de partícula final obtenido fue de 157 nm, teniendo el 90% de las partículas de fármaco un tamaño inferior a 267 nm, como se determina mediante el Horiba LA-910. Después, esta dispersión se utilizó en una serie de experimentos de secado por congelación indicados a continuación.

20 El secador-congelador utilizado era un sistema FTS Dura-Stop que funcionaba con los siguientes parámetros:

Temperatura de congelación del producto: -30°C (durante 2 horas)

Secado primario:

1. Ajuste de temperatura de almacenamiento: -25°C
Vacío de la cámara: 100 mT
Tiempo de mantenimiento: 2000 min
2. Temperatura de almacenamiento: -10°C
Vacío de la cámara: 100 mT
Tiempo de mantenimiento: 300 min
3. Temperatura de almacenamiento: 0°C
Vacío de la cámara: 100 mT
Tiempo de mantenimiento: 300 min
4. Temperatura de almacenamiento: 20°C

Vacío de la cámara	50 mT
Tiempo de mantenimiento:	800 min

Ejemplo 7A

5 El siguiente material secado por congelación se reconstituyó en agua desionizada y mediante el analizador de partículas Horiba LA-910 se examinó para determinar la distribución del tamaño de partícula: 5,00% (p/p) de nuevo anti-emético, 5,00% (p/p) de dextrosa, 1,00% (p/p) de Poloxamer 188®, 0,250% (p/p) de PVP C-15 y el 88,8% (p/p) de agua estéril para inyección.

10 El tamaño de partícula promedio de la dispersión nanoparticulada reconstituida fue de 4,23 μm , teniendo el 90% de las partículas un tamaño de partícula promedio inferior a 11,8 μm . El material resultante demostró que los agregados, que estaban presentes en el material secado por congelación, tenían tamaños de partícula adecuados para la deposición pulmonar. Véase la Figura 8, que muestra la distribución de tamaño de partícula del aerosol anti-emético secado por congelación. (Para este ejemplo, los tamaños de las partículas se midieron en peso).

Ejemplo 7B

15 El siguiente material secado por congelación se reconstituyó en agua desionizada y mediante el analizador de partículas Horiba LA-910 se examinó para determinar la distribución del tamaño de partícula: 1,00% (p/p) de nuevo anti-emético, 5,00% (p/p) de manitol, 0,200% (p/p) de Poloxamer 188®, 0,050% (p/p) de PVP C-15 y 93,8% (p/p) de agua estéril para inyección.

20 Cuando el polvo resultante se reconstituyó, demostró un tamaño de partícula promedio de 2,77 μm , teniendo el 90% de las partículas de fármaco un tamaño de partícula promedio inferior a 7,39 μm . Por lo tanto, los agregados del anti-emético nanoparticulado tienen un tamaño de partícula dentro de un intervalo aceptable para la deposición pulmonar después de la inhalación por parte del paciente. Véase la Figura 9, que muestra la distribución de tamaño de partícula del aerosol anti-emético secado por congelación. Además, si se generan agregados más grandes (por encima de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 μm), puede emplearse la molienda por chorro para disminuir la distribución de tamaño de partícula del sistema para indicios pulmonares.

Todos los sistemas de inhalación de polvo seco pueden utilizarse en dispositivos de administración de dosis unitaria o multidosis, en los DPI o pMDI y en sistemas nebulizadores.

Ejemplo 8

30 El propósito de este ejemplo profético es demostrar la producción de un pMDI basado en propulsores. Esta forma de dosificación en aerosol para la deposición pulmonar ha sido la más preescrita de manera rutinaria para indicios asmáticos. El sistema se presurizó usando un propulsor, tal como un CFC o HFA (alcano hidrofluorado), que funcionaba como medio de suministro para un fármaco micronizado. Adicionalmente, se incluyó un lubricante de válvula. Estos son típicamente los únicos componentes para los pMDI basados en suspensión. El fármaco micronizado se molió por chorro al tamaño apropiado para la deposición pulmonar (de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 μm).

35 En cambio, la presente invención se refiere al uso de nanopartículas individuales o agregados de nanopartículas. Para la preparación de fármacos nanoparticulados individuales, se usa un medio de molienda no acuoso, que comprende un propulsor de elevado punto de ebullición. Empleando un medio de molienda con CFC-11 o tricloromonofluorometano, puede prepararse el fármaco nanoparticulado con un modificador adecuado en un sistema de molienda no presurizado. Por ejemplo, el punto de ebullición del CFC-11 es de 23,7°C (de acuerdo con el Índice de Merck). Por lo tanto, manteniendo la temperatura de la cámara de molienda por debajo de 23,7°C, el CFC-11 permanece intacto durante el procedimiento de reducción de tamaño sin crear presión interna.

40 Después del procedimiento de reducción de tamaño, el propulsor puede evaporarse y recuperarse en un condensador. Después, el polvo resultante del fármaco nanoparticulado y del modificador de superficie puede resuspenderse en propulsores no CFC. Los compuestos HFA-134a (tetrafluoroetano) y HFA-227 (heptafluoropropano) (Solvay Fluorides, Inc., Greenwich, CT; Dupont Fluorochemicals, Wilmington, DE) son los propulsores no-CFC más ampliamente reconocidos. Estos pueden cargarse a presión en cartuchos que contienen el fármaco nanoparticulado y el modificador de superficie.

Ejemplo 8A

El propósito de este ejemplo era preparar una formulación en aerosol nanoparticulada en un sistema de molienda no acuoso, no presurizado.

5 El siguiente material se sometió a molienda durante 1,5 horas con medio polimérico SDy-20 500 μm : 5,00% (p/p) de acetónido de triamcinolona (TA), 0,500% (p/p) de Span 85® (modificador de superficie), y 94,5% (p/p) de CFC-11. Después, la dispersión resultante se recogió y se evaporó el propulsor. Se tomó una micrografía electrónica de barrido del polvo resultante para inspeccionar la reducción de tamaño de los cristales farmacológicos. Véase la Figura 10. Se observó una reducción significativa de tamaño de las partículas de fármaco, y se observó que había un gran grupo de cristales farmacológicos más pequeños. Este material es de tamaño suficiente para poder respirarse por administración inhalada mediante un sistema pMDI o DPI.

10 Una formulación ejemplar con corticosteroide puede comprender lo siguiente: 0,066% (p/p) de TA nanoparticulado, 0,034% (p/p) de Span 85 y 99,9% de HFA-134a. Suponiendo que una densidad de producto de 1,21 g/ml y una válvula de dosificación de 50 μl , se consigue una administración teórica de 40 μg de TA. Si es necesario, esta cantidad puede modificarse para compensar la eficacia del accionador. De manera ideal, el polvo nanoparticulado puede dispensarse en un envase apropiado, seguido de la carga del propulsor presurizado o puede prepararse una suspensión acuosa a granel e introducirse en la forma final por llenado en frío o llenado a presión.

Ejemplo 9

15 El propósito de este ejemplo era describir el uso de un aerosol nanoparticulado en un sistema propulsor que funcionaba en condiciones presurizadas. Un sistema presurizado permite que el procesamiento se desarrolle a temperatura ambiente.

20 La molienda se realiza usando molienda con bola con medios de cerámica/vidrio o molienda Dyno de alta energía con modificaciones para contener aproximadamente 100 psig. La intención es cargar la unidad con propulsor enfriado y sellar los puertos de muestra. Por lo tanto, si el molino o el frasco rotativo están a temperatura ambiente, el propulsor se evaporará para mantener el equilibrio dentro del sistema de contención. Se realizará un equilibrio entre el propulsor en un estado líquido y en un estado a vapor. Esto permite moler en un medio líquido (el propulsor) a temperaturas por encima del punto de ebullición del propulsor.

25 Los ejemplos útiles de propulsores no clorados incluyen HFA-134a (tetrafluoretano), que comprende aproximadamente del 50 a aproximadamente el 99,9% del peso del producto final, moliendo a una presión de/ por debajo de 100 psig, y temperaturas de/por debajo de 25°C; y HFA-227 (heptafluoropropano), que comprende aproximadamente del 50 a aproximadamente el 99,9% del peso del producto final, moliendo a una presión de/por debajo de 53 psig y temperaturas de/por debajo de 25°C. Además, en esta realización, pueden usarse propulsores clorados. Los propulsores clorados ejemplares incluyen Freon-12 (diclorodifluorometano), que comprende aproximadamente del 50 a aproximadamente el 99,9% de la composición de molienda, procesado a una presión de/por debajo de 85 psig y temperaturas de/por debajo de 25°C; y Freon-114 (diclorotetrafluoroetano), que comprende aproximadamente del 50 a aproximadamente el 99,9% de la suspensión acuosa de molienda, procesado a una presión de/por debajo de 19 psig y temperaturas de/por debajo de 25°C.

Ejemplo 9A

35 En este ejemplo profético, los siguientes compuestos pueden combinarse para una composición en aerosol de budesonida ejemplar para usar en un sistema propulsor que funciona a condiciones presurizadas: 5,00% (p/p) de budesonida, 0,500% de PVP C-15 y 94,5% (p/p) de HFA-134a.

Adicionalmente, la composición en aerosol nanoparticulada se diluiría, si fuera necesario, para obtener dosis de administración deseadas.

Ejemplo 9B

40 En este ejemplo profético, los siguientes compuestos pueden combinarse para una composición en aerosol de TA ejemplar para usar en un sistema propulsor que funciona a condiciones presurizadas: 5,00% (p/p) de TA, 0,500% de PEG-400 y 94,5% (p/p) de HFA-227.

45 Adicionalmente, la composición en aerosol nanoparticulada se diluiría, si fuera necesario, para obtener dosis de administración deseadas.

Ejemplo10

50 El propósito de este ejemplo era demostrar el uso de polvos que comprenden agregados de nanopartículas secados por pulverización o secados por congelación o partículas nanoparticuladas individuales en sistemas propulsores para inhalación. El MMAD de los agregados de nanopartículas sería de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 6,0 μm y el diámetro de partícula promedio de las partículas de fármaco nanoparticulado individuales sería de

aproximadamente <1000 nm. Esto permite la molienda acuosa y la posterior eliminación del agua. El polvo permanente puede después reconstituirse con un propulsor, tal como se ha indicado anteriormente.

5 Lo que se indica a continuación puede combinarse para su uso en un sistema basado en propulsor para inhalación: 0,704% (p/p) de agente nanoparticulado/modificador de superficie y 99,3% (p/p) de HFA-227. El polvo nanoparticulado resultante es un agregado secado por pulverización con un MMAD de 2,0 μm . Basándose en una densidad teórica del producto de 1,42 g/ml y una válvula de dosificación de 100 μl , podría esperarse una dosis de 1000 μg a través de la válvula.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de polvo seco nanoparticulado que comprende agregados de un fármaco cristalino nanoparticulado poco soluble, donde por "poco soluble" se quiere decir que el fármaco tiene una solubilidad en como mínimo un medio de dispersión líquido de menos de aproximadamente 10 mg/ml, donde los agregados tienen un diámetro de menos de o igual a aproximadamente 100µm, y donde el fármaco:
- 5 (i) tiene un modificador de superficie adsorbido en la superficie, y
- (ii) tiene un tamaño de partícula medio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm, queriéndose decir que al menos el 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1000 nm.
- 10 2. Un aerosol que comprende una composición nanoparticulada de polvo seco según la reivindicación 1 y un propulsor no acuoso.
3. La composición de aerosol de la reivindicación 2 que además comprende un diluyente.
4. La composición de aerosol de la reivindicación 2, donde esencialmente cada partícula de diluyente comprende como mínimo una partícula de fármaco nanoparticulado incrustado que contiene un modificador de superficie adherido a la superficie de la partícula de fármaco.
- 15 5. Una composición de aerosol nanoparticulado para su uso en un pMDI basado en un propulsor, que comprende:
- (a) un fármaco cristalino nanoparticulado poco soluble, donde por "poco soluble" se quiere decir que el fármaco tiene una solubilidad en al menos un medio líquido de dispersión de menos de aproximadamente 10 mg/ml, y en donde el fármaco tiene un modificador de superficie adsorbido en la
- 20 superficie, y el fármaco tiene un tamaño de partícula medio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm,
- (b) esencialmente cada gotícula del aerosol comprende como mínimo una partícula de fármaco nanoparticulado, donde las gotículas de aerosol generadas por el pMDI tienen un diámetro de menos que o igual a aproximadamente 100µm, y
- 25 (c) un propulsor no acuoso.
6. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde el propulsor es un propulsor no-CFC.
7. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde el aerosol comprende una concentración de un fármaco en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 0.05 mg/g a
- 30 aproximadamente 900 mg/g, aproximadamente 10 mg/g o más, aproximadamente 100 mg/g o más, aproximadamente 200 mg/g o más, aproximadamente 400 mg/g o más, aproximadamente 600 mg/g o más, y aproximadamente 900 mg/g.
8. La composición de aerosol de la reivindicación 5, donde el aerosol comprende una concentración de un fármaco en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 0.05 mg/mL hasta aproximadamente 600 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL o más, aproximadamente 100 mg/mL o más, aproximadamente 200 mg/mL o más, aproximadamente 400 mg/mL o más, y aproximadamente 600 mg/mL.
- 35 9. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde el fármaco es seleccionado del grupo que consiste en proteínas, péptidos, broncodilatadores, corticosteroides, inhibidores de la elastasa, analgésicos, anti-fúngicos, terapias para la fibrosis cística, terapias para el asma, terapias para el enfisema, terapias para el síndrome agudo respiratorio, terapias para la bronquitis crónica, terapias para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapias para el rechazo de trasplante de órganos, terapias para la tuberculosis y otras infecciones del pulmón, terapias para la infección fúngica y terapias para enfermedades respiratorias asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia
- 40 adquirida, fármacos oncológicos, y agentes anti-eméticos, analgésicos y cardiovasculares.

10. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde las partículas de fármaco nanoparticuladas tienen un tamaño de partícula medio efectivo seleccionado del grupo que consiste en menos de aproximadamente 400nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 100 nm, y menos de aproximadamente 50 nm.
- 5 11. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde al menos el 70% o al menos el 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1000 nm.
12. La composición de aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, donde los agregados de las partículas de fármaco nanoparticuladas o las gotículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico de masa medio seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 2 a aproximadamente 10 μm , aproximadamente 2 a aproximadamente 6 μm , menos de aproximadamente 2 μm , aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm , y aproximadamente 30 a aproximadamente 60 μm .
- 10 13. Composición de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 para su uso como agente farmacéutico.
14. Composición de aerosol según la reivindicación 13, donde el aerosol comprende fármaco a una concentración de 10 mg/mL o mayor, y donde en conexión con el uso especificado en la reivindicación 13 el tiempo de entrega al paciente para la administración del aerosol son aproximadamente 15 segundos o menos.
- 15 15. Un método de preparación de una composición de aerosol de partículas de fármaco nanoparticulado para su uso en un pMDI basado en propulsor según la reivindicación 5, donde dichas partículas de fármaco nanoparticulado comprenden un fármaco poco soluble, tienen un tamaño de partícula medio efectivo de menos de aproximadamente 1000 nm, y tienen un modificador de superficie no reticulado adsorbidas en la superficie; en donde el método comprende:
- 20 (a) proveer una dispersión de dichas partículas de fármaco nanoparticulado en un propulsor líquido; y
- (b) formar un aerosol que comprende gotículas líquidas de dicha dispersión, donde:
- 25 (i) esencialmente cada gotícula del aerosol comprende al menos una partícula de fármaco nanoparticulado poco soluble y al menos un modificador de superficie adsorbido en la superficie de la partícula de fármaco, y
- (ii) las gotículas de líquido que forman el aerosol tienen un diámetro
- 30 aerodinámico de masa media de menos de aproximadamente 100 μm .
16. El método de la reivindicación 15, donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en proteínas, péptidos, broncodilatadores, corticosteroides, inhibidores de la elastasa, analgésicos, anti-fúngicos, terapias para la fibrosis cística, terapias para el asma, terapias para el enfisema, terapias para el síndrome agudo respiratorio, terapias para la bronquitis crónica, terapias para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapias para el rechazo de trasplante de órganos, terapias para la tuberculosis y otras infecciones del pulmón, terapias para la infección fúngica y terapias para enfermedades respiratorias asociadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, fármacos oncológicos, y agentes anti-eméticos, analgésicos y cardiovasculares.
- 35 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde las partículas de fármaco nanoparticuladas tienen un tamaño de partícula medio efectivo seleccionado del grupo consistente en menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 100 nm, y menos de aproximadamente 50 nm.
- 40 18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde al menos 70% o al menos 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1000 nm.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde el aerosol comprende una concentración de fármaco en una cantidad seleccionada del grupo que consiste en desde aproximadamente 0.05 mg/mL hasta aproximadamente 600 mg/mL, aproximadamente 10 mg/mL o más, aproximadamente 100 mg/mL o más, aproximadamente 200 mg/mL o más, aproximadamente 400 mg/mL o más, y aproximadamente 600 mg/mL.
- 5 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, donde las gotículas del aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 2 a aproximadamente 10 μm , aproximadamente 2 a aproximadamente 6 μm , menos de aproximadamente 2 μm , aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm , y aproximadamente 30 a aproximadamente 60 μm .

FIGURA 1
Patrón de deposición *in vitro* de dispersiones de BPD aerosolizadas

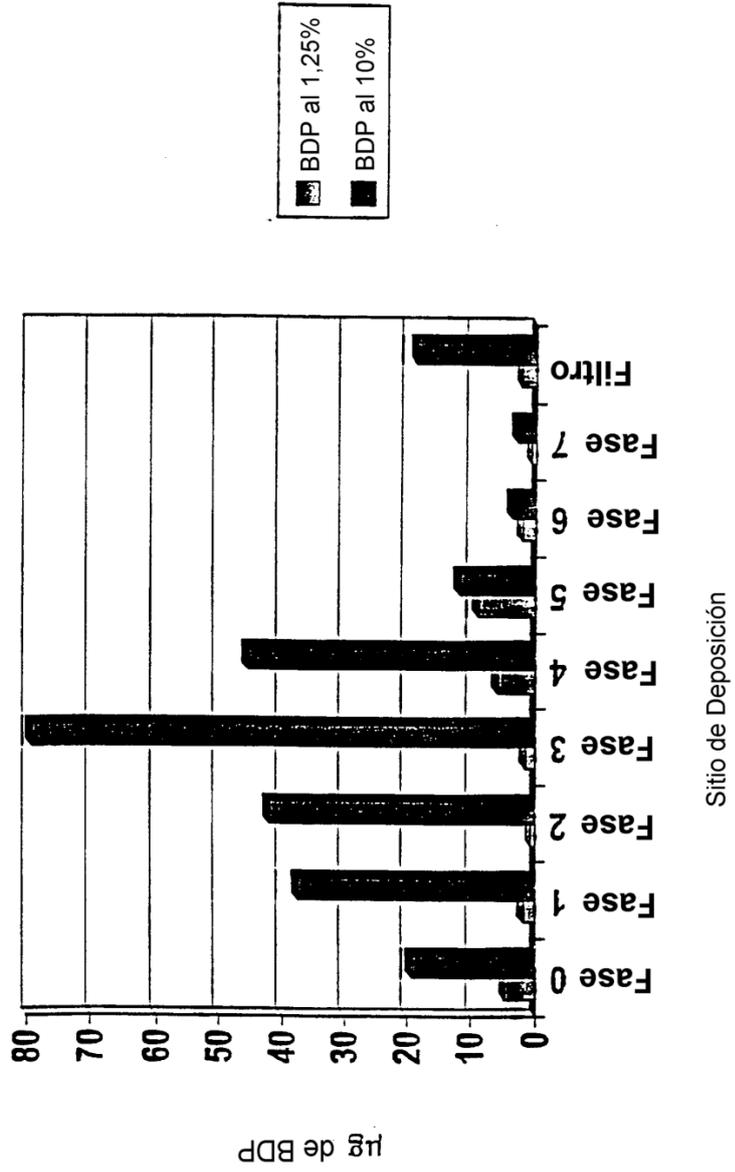
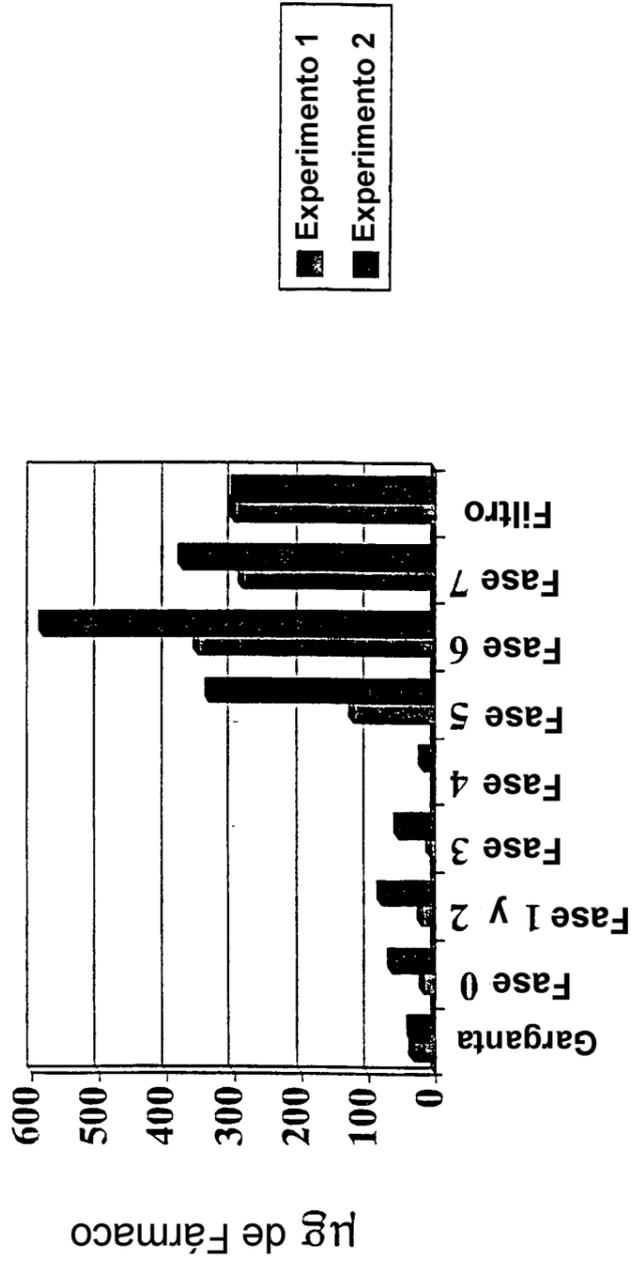


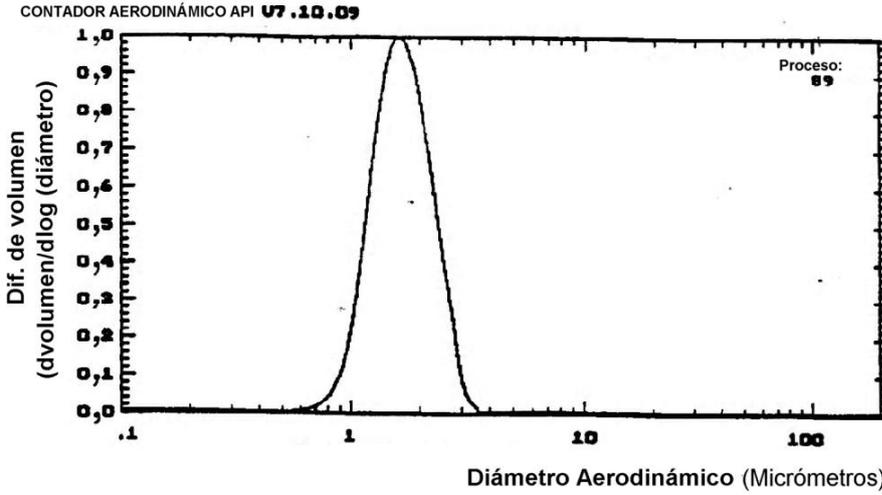
FIGURA 2

Patrón de deposición *in vitro* de suspensiones de BPD nanoparticuladas



Sitio de Deposición

FIGURA 3



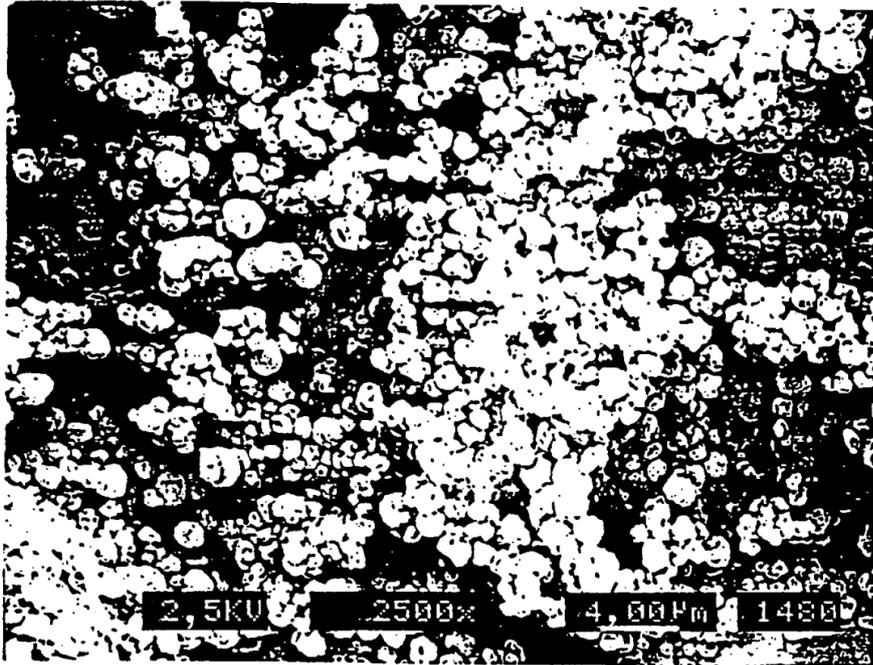
NAPROXENO SECADO
POR PULVERIZACIÓN

Distribución de Volumen por Diámetro Aerodinámico

VALOR ESTÁTICO		PARÁMETROS		% INF.	TAMAÑO	% INF. TAMAÑO
Tamaño medio	: 1,671	Material	: Naproxeno SDI	10%	1,157	90%
Desviación típica	: 1,334	Densidad	: 1,26	50%	1,675	2,432
D (4,3)	: 1,740	Duración del proceso (s)	: 123,9			
D (3,2)	: 1,602	Tensión PMT	: 1100,0			
Modo (escala Log)	: 1,65	Tamaño de canales	: 46211			
Área superficial específica	: 2,97 m ² /g	Límite de tamaño inf.	: 0,10			
		Límite de tamaño sup.	: 200,00			
		Tipo de boquilla	: 780mm			
		Desfase inicial	: 0,10			
		Filtro antiparásitos	: 6,00			
		Regularización	: Baja			

TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% DENTRO	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% DENTRO	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% DENTRO		
		100	0,0000	86,0	100,00	10,0	0,0000	8,60	100,00	1,00	2,4683	0,86	1,2857
		86,0	0,0000	74,0	100,00	8,60	0,0000	7,40	100,00	0,86	0,8384	0,74	0,4463
		74,0	0,0000	63,0	100,00	7,40	0,0000	6,30	100,00	0,74	0,3050	0,63	0,1413
		63,0	0,0000	54,0	100,00	6,30	0,0000	5,40	100,00	0,63	0,1042	0,54	0,0371
		54,0	0,0000	46,0	100,00	5,40	0,0000	4,60	100,00	0,54	0,0333	0,46	0,0038
		46,0	0,0000	40,0	100,00	4,60	0,0000	4,00	100,00	0,46	0,0036	0,40	0,0003
		40,0	0,0000	34,0	100,00	4,00	0,1153	3,40	99,885	0,40	0,0003	0,34	0,0000
		34,0	0,0000	29,0	100,00	3,40	1,7044	2,90	98,180	0,34	0,0000	0,29	0,0000
		29,0	0,0000	25,0	100,00	2,90	6,4095	2,50	91,771	0,29	0,0000	0,25	0,0000
		25,0	0,0000	22,0	100,00	2,50	9,8151	2,20	81,956	0,25	0,0000	0,22	0,0000
		22,0	0,0000	18,0	100,00	2,20	22,997	1,80	59,359	0,22	0,0000	0,18	0,0000
180	0,0000	160	100,00	18,0	0,0000	16,0	15,436	1,60	43,923	0,18	0,0000	0,16	0,0000
160	0,0000	140	100,00	16,0	0,0000	14,0	16,757	1,40	27,166	0,16	0,0000	0,14	0,0000
140	0,0000	120	100,00	14,0	0,0000	12,0	14,681	1,20	12,484	0,14	0,0000	0,12	0,0000
120	0,0000	100	100,00	12,0	0,0000	10,0	8,7303	1,00	3,7540	0,12	0,0000	0,10	0,0000

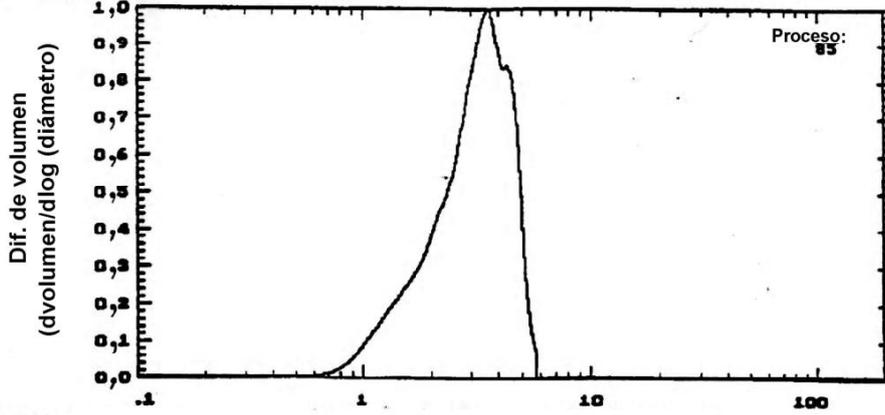
FIGURA 4



Naproxeno Nanoparticulado Secado por Pulverización

FIGURA 5

CONTADOR AERODINÁMICO API U7.10.09



NAPROXENO SECADO
POR PULVERIZACIÓN

Diámetro Aerodinámico (Micrómetros)

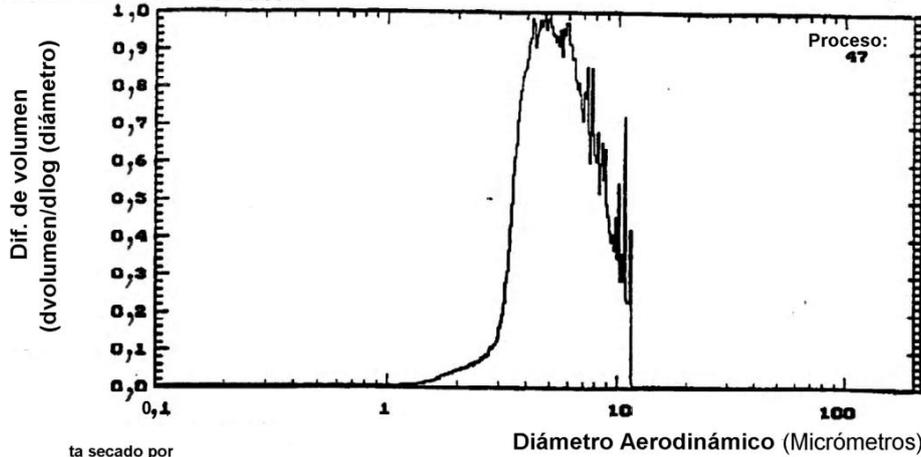
Distribución de Volumen por Diámetro Aerodinámico

VALOR ESTÁTICO		PARÁMETROS		% INF.	TAMAÑO	% INF.	TAMAÑO
Tamaño medio	: 2,906	Material	: Naproxeno SDI	10%	1,954	90%	4,651
Desviación típica	: 1,524	Densidad	: 1,26	50%	3,183		
D (4,3)	: 3,142	Duración del proceso (s)	: 108,9				
D (3,2)	: 2,632	Tensión PMT	: 1100,0				
Modo (escala Log)	: 3,66	Tamaño de canales	: 13520				
Área superficial específica	: 1,81 m ² /g	Limite de tamaño inf.	: 0,10				
		Limite de tamaño sup.	: 200,00				
		Tipo de boquilla	: 700mm				
		Desfase inicial	: 0,10				
		Filtro antiparásitos	: 6,00				
		Regularización	: Baja				

TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	%	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	%	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	%	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	%
		100	0,0000	86,0	100,00	10,0	0,0000	8,60	100,00	1,00	1,0101	0,86	0,6844		
		86,0	0,0000	74,0	100,00	8,60	0,0000	7,40	100,00	0,86	0,4335	0,74	0,2509		
		74,0	0,0000	61,0	100,00	7,40	0,0000	6,30	100,00	0,74	0,1785	0,63	0,0723		
		61,0	0,0000	51,0	100,00	6,30	1,1614	5,40	98,839	0,63	0,0548	0,54	0,0175		
		51,0	0,0000	46,0	100,00	5,40	9,8645	4,60	88,974	0,54	0,0153	0,46	0,0021		
		46,0	0,0000	40,0	100,00	4,60	13,706	4,00	75,268	0,46	0,0020	0,40	0,0001		
		40,0	0,0000	34,0	100,00	4,00	18,274	3,40	56,994	0,40	0,0001	0,34	0,0000		
		34,0	0,0000	29,0	100,00	3,40	15,715	2,90	41,278	0,34	0,0000	0,29	0,0000		
		29,0	0,0000	25,0	100,00	2,90	10,821	2,50	30,457	0,29	0,0000	0,25	0,0000		
		25,0	0,0000	22,0	100,00	2,50	7,2247	2,20	23,232	0,25	0,0000	0,22	0,0000		
		22,0	0,0000	18,0	100,00	2,20	6,6259	1,80	14,606	0,22	0,0000	0,18	0,0000		
180	0,0000	160	100,00	18,0	0,0000	1,80	3,7744	1,60	10,832	0,18	0,0000	0,16	0,0000		
160	0,0000	140	100,00	16,0	0,0000	1,60	3,5448	1,40	7,2871	0,16	0,0000	0,14	0,0000		
140	0,0000	120	100,00	14,0	0,0000	1,40	3,1759	1,20	4,1112	0,14	0,0000	0,12	0,0000		
120	0,0000	100	100,00	12,0	0,0000	1,20	2,4167	1,00	1,6945	0,12	0,0000	0,10	0,0000		

FIGURA 6

CONTADOR AERODINÁMICO API 07.10.09



ta secado por pulverización

Diámetro Aerodinámico (Micrómetros)

Distribución de Volumen por Diámetro Aerodinámico

VALOR ESTÁTICO		PARÁMETROS		% INF.	TAMAÑO	% INF. TAMAÑO
Tamaño medio	: 5,540	Material	: SOT-naproxen	10%	1,600	90%
Desviación típica	: 1,455	Densidad	: 1,26	50%	5,516	9,082
D (4,3)	: 5,924	Duración del proceso (s)	: 189,6			
D (3,2)	: 5,146	Tensión PMT	: 1100,0			
Modo (escala Log)	: 4,82	Tamaño de canales	: 100494			
Área superficial específica	: 0,93 m ² /g	Límite de tamaño inf.	: 0,10			
		Límite de tamaño sup.	: 200,00			
		Tipo de boquilla	: 700um			
		Desfase inicial	: 0,10			
		Filtro antiparásitos	: 6,00			
		Regularización	: Off			

TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% INFERIOR	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% INFERIOR	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% INFERIOR	TAMAÑO SUPERIOR	% DENTRO	TAMAÑO INFERIOR	% INFERIOR
		100	0,0000	86,0	100,00	10,0	7,5026	8,60	86,677	1,00	0,0237	0,86	0,0213		
		86,0	0,0000	74,0	100,00	8,60	10,326	7,40	76,352	0,86	0,0121	0,74	0,0092		
		74,0	0,0000	63,0	100,00	7,40	13,417	6,30	62,935	0,74	0,0064	0,63	0,0028		
		63,0	0,0000	54,0	100,00	6,30	14,999	5,40	47,935	0,63	0,0021	0,54	0,0006		
		54,0	0,0000	46,0	100,00	5,40	16,094	4,60	31,841	0,54	0,0006	0,46	0,0001		
		46,0	0,0000	40,0	100,00	4,60	13,547	4,00	18,295	0,46	0,0001	0,40	0,0000		
		40,0	0,0000	34,0	100,00	4,00	11,255	3,40	7,5394	0,40	0,0000	0,34	0,0000		
		34,0	0,0000	29,0	100,00	3,40	3,2799	2,90	3,7595	0,34	0,0000	0,29	0,0000		
		29,0	0,0000	25,0	100,00	2,90	1,3355	2,50	2,4240	0,29	0,0000	0,25	0,0000		
		25,0	0,0000	22,0	100,00	2,50	0,8131	2,20	1,6109	0,25	0,0000	0,22	0,0000		
		22,0	0,0000	18,0	100,00	2,20	0,8995	1,80	0,7114	0,22	0,0000	0,18	0,0000		
180	0,0000	160	100,00	18,0	0,0000	16,0	0,3128	1,60	0,3985	0,18	0,0000	0,16	0,0000		
160	0,0000	140	100,00	16,0	0,0000	14,0	0,1861	1,40	0,2125	0,16	0,0000	0,14	0,0000		
140	0,0000	120	100,00	14,0	0,0000	12,0	0,1061	1,20	0,1063	0,14	0,0000	0,12	0,0000		
120	0,0000	100	100,00	12,0	5,8201	10,0	0,0613	1,00	0,0450	0,12	0,0000	0,10	0,0000		

FIGURA 7 (A)

Budesonida nanoparticulada secada por pulverización

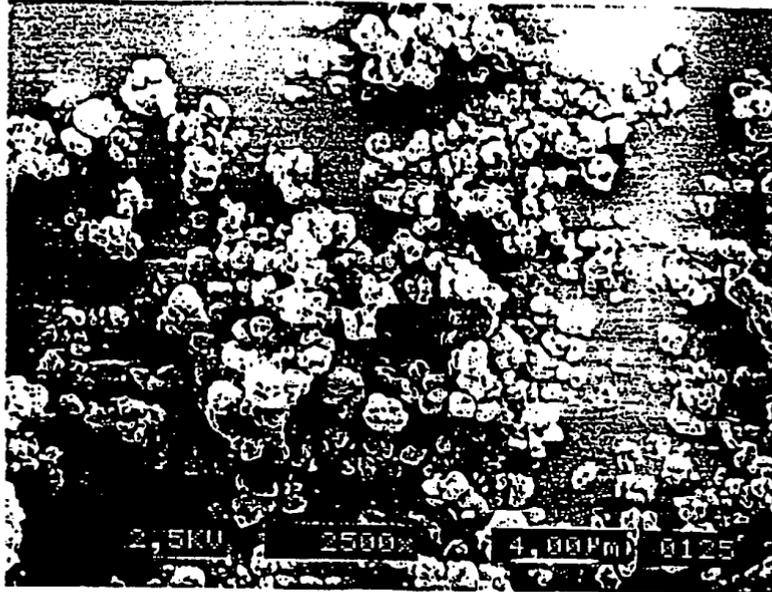


FIGURA 7 (B)

Budesonida micronizada

FIGURA 8

HORIBA LA-910

Analizador de distribución de tamaño de partícula por dispersión láser

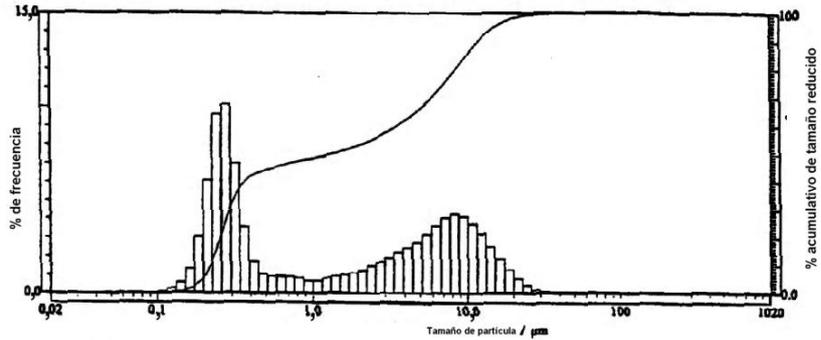
DATOS DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Material: 5% Dextrosa 4-3-98
 Fuente: reconst. agua/3 g carga
 Secado por congelación N° de Lote: en agua/1 min de tratamiento con ultrasonidos

Datos
 Media : 1,355µm Área SP : 114884cm²/cm³ D.T. : 5,324µm
 Modo : 0,272µm Media : 4,225µm
 C.V. : 128,02%

Intervalo: (D 10,0-D 90,0) / D50 = 8,664

Dia en % (90,0%) : 11,822µm	Dia en % (0,400µm) : 41,9%
Dia en % (80,0%) : 1,355µm	Dia en % (0,300µm) : 31,7%
Dia en % (95,0%) : 14,999µm	Dia en % (0,100µm) : 0,0%
Dia en % (80,0%) : 8,384µm	Dia en % (0,200µm) : 8,9%
Dia en % (70,0%) : 5,949µm	Dia en % (1,000µm) : 48,3%



Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)	Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)	Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)
1019,5	0,00	100,00	28,11	0,49	99,99	0,669	0,66	48,02
890,1	0,00	100,00	22,80	0,81	99,20	0,584	0,90	48,16
777,1	0,00	100,00	19,90	1,29	98,39	0,610	1,03	44,26
678,5	0,00	100,00	17,38	1,88	97,10	0,445	1,68	43,23
592,4	0,00	100,00	15,17	2,54	95,22	0,389	3,56	41,64
517,2	0,00	100,00	13,25	3,20	92,68	0,399	6,97	37,98
451,6	0,00	100,00	11,58	3,78	89,48	0,296	10,10	31,01
394,2	0,00	100,00	10,10	4,15	85,72	0,259	9,61	20,91
344,2	0,00	100,00	8,816	4,28	81,87	0,228	6,08	11,30
300,6	0,00	100,00	7,697	4,08	77,32	0,197	2,99	5,23
262,4	0,00	100,00	6,720	3,63	73,28	0,172	1,21	2,24
229,1	0,00	100,00	5,867	3,16	69,63	0,150	0,56	0,93
200,0	0,00	100,00	5,122	2,70	66,47	0,131	0,26	0,37
174,6	0,00	100,00	4,472	2,48	63,71	0,116	0,11	0,11
152,5	0,00	100,00	3,905	2,18	61,25	0,100	0,00	0,00
133,1	0,00	100,00	3,409	1,89	59,10	0,087	0,00	0,00
116,2	0,00	100,00	2,978	1,68	57,21	0,078	0,00	0,00
101,6	0,00	100,00	2,599	1,49	55,52	0,067	0,00	0,00
88,58	0,00	100,00	2,269	1,24	54,03	0,058	0,00	0,00
77,34	0,00	100,00	1,991	1,10	52,79	0,051	0,00	0,00
67,52	0,00	100,00	1,729	0,97	51,69	0,044	0,00	0,00
58,95	0,00	100,00	1,510	0,90	50,72	0,039	0,00	0,00
51,47	0,00	100,00	1,318	0,80	49,82	0,034	0,00	0,00
44,94	0,00	100,00	1,161	0,67	49,02	0,029	0,00	0,00
39,23	0,00	100,00	1,005	0,66	48,35	0,026	0,00	0,00
34,25	0,11	100,00	0,877	0,81	47,69	0,022	0,00	0,00
29,91	0,24	99,89	0,768	0,86	46,88			

FIGURA 9

HORIBA LA-910

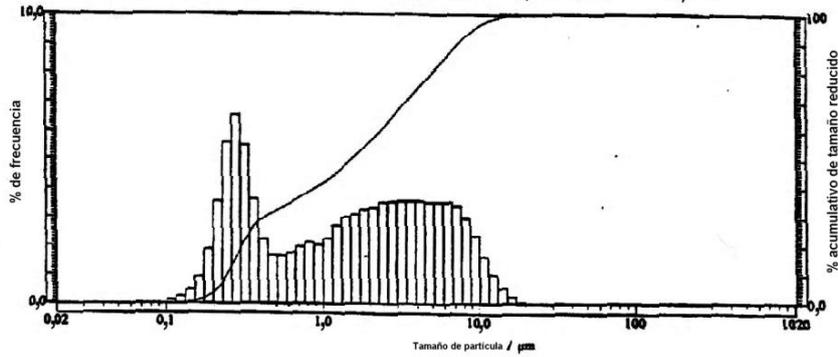
Analizador de distribución de tamaño de partícula por dispersión láser
 DATOS DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Material: reconst. 1%N9585. 5%Manitol
 Fuente: en agua
 N° de Lote: 1 min tratamiento con ultrasonidos

Datos
 Media : 1,533µm Área SP : 934850m²/cm² D.T. : 3,123µm
 Modo : 0,278µm Media : 2,767µm
 C.V. : 112,88%

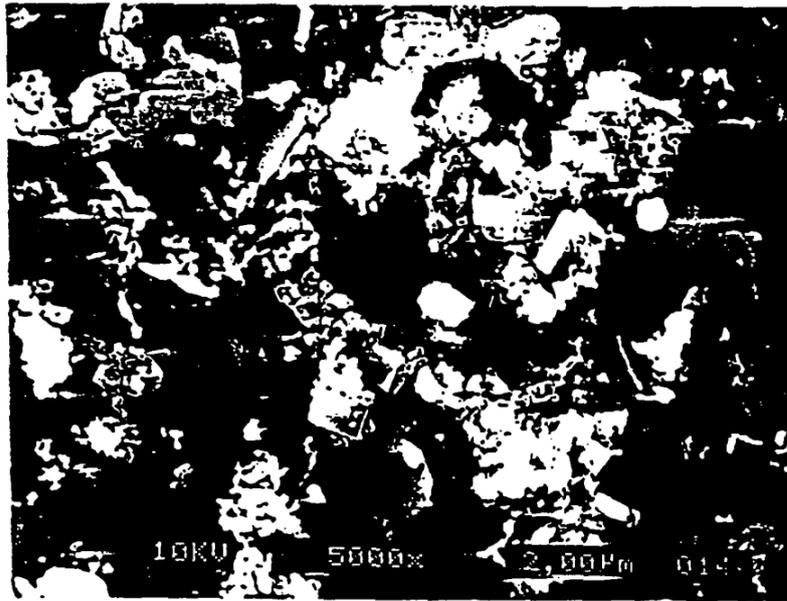
Intervalo : (D 10,0-D 90,0) / D50 = 4,668

Dia en % (90,0%) : 7,392µm	Dia en % (0,400µm) : 28,8%
Dia en % (80,0%) : 1,533µm	Dia en % (0,300µm) : 19,8%
Dia en % (68,0%) : 9,346µm	Dia en % (0,100µm) : 0,0%
Dia en % (50,0%) : 5,011µm	Dia en % (0,200µm) : 4,0%
Dia en % (70,0%) : 3,416µm	Dia en % (1,000µm) : 41,7%



Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)	Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)	Tamaño (µm)	Frec. (%)	Inf. (%)
1019,5	0,00	100,00	26,11	0,00	100,00	0,669	1,75	38,66
890,1	0,00	100,00	22,50	0,00	100,00	0,584	1,65	33,91
777,1	0,00	100,00	19,90	0,11	100,00	0,510	1,67	32,26
678,5	0,00	100,00	17,38	0,27	99,89	0,445	2,22	30,59
592,4	0,00	100,00	15,17	0,57	99,51	0,389	3,60	28,98
517,2	0,00	100,00	13,25	1,04	99,04	0,339	5,49	24,79
451,9	0,00	100,00	11,58	1,88	98,00	0,298	8,54	19,28
384,2	0,00	100,00	10,10	2,35	96,34	0,259	9,59	12,74
344,2	0,00	100,00	8,816	2,98	93,99	0,226	3,62	7,15
300,8	0,00	100,00	7,697	3,38	91,01	0,197	1,67	3,63
262,4	0,00	100,00	6,720	3,63	87,82	0,172	0,93	1,76
229,1	0,00	100,00	5,897	3,82	84,09	0,150	0,46	0,84
200,0	0,00	100,00	5,122	3,51	80,57	0,131	0,26	0,38
174,9	0,00	100,00	4,472	3,58	77,08	0,116	0,13	0,13
152,0	0,00	100,00	3,905	3,58	73,50	0,100	0,00	0,00
133,1	0,00	100,00	3,409	3,53	69,94	0,087	0,00	0,00
116,2	0,00	100,00	2,978	3,54	66,41	0,076	0,00	0,00
101,5	0,00	100,00	2,599	3,51	62,87	0,067	0,00	0,00
88,58	0,00	100,00	2,269	3,33	59,36	0,058	0,00	0,00
77,34	0,00	100,00	1,961	3,27	56,03	0,051	0,00	0,00
67,52	0,00	100,00	1,729	3,10	52,76	0,044	0,00	0,00
58,95	0,00	100,00	1,510	3,00	49,66	0,039	0,00	0,00
51,47	0,00	100,00	1,318	2,70	46,66	0,034	0,00	0,00
44,94	0,00	100,00	1,151	2,24	43,96	0,029	0,00	0,00
39,23	0,00	100,00	1,005	2,02	41,73	0,026	0,00	0,00
34,25	0,00	100,00	0,877	2,09	39,71	0,022	0,00	0,00
29,91	0,00	100,00	0,766	1,96	37,62			

FIGURA 10



**Micrografía de
TA Molido (3,6%) con Span 85 (0,5%)**

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- US 4807814 A [0008]
- SU 628930 [0008]
- EP 347779 A [0008]
- US 5785049 A [0008]
- WO 9625918 A [0009]
- US 5145684 A [0019]
- EP 0275796 A [0072]
- US 5260478 A [0078]
- US 5264610 A [0078]
- US 5322679 A [0078]
- US 5300739 A [0078]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **Newman, S. P. et al.** Aerosols and the Lung. Butterworths, 1984, 197-224 [0007]
- **Fox et al.** Powder and Bulk Engineering, March 1988, 33-36 [0008]
- Aerosol Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems. **P. Byron.** Respiratory Drug Delivery. CRC Press, 1989, 144-151 [0010]
- Airborne Particles and Their Pulmonary Deposition. **Parodi et al.** Scientific Foundations of Respiratory Medicine. W.B. Saunders, 1981, 545-557 [0010]
- **J. Heyder.** Mechanism of Aerosol Particle Deposition. *Chest*, 1981, vol. 80, 820-823 [0010]
- **Susan L. Tiano.** Functionality Testing Used to Rationally Assess Performance of a Model Respiratory Solution or Suspension in a Nebulizer. *Dissertation Abstracts International*, 1995, vol. 56/12-B, 6578 [0013]
- **Martindale.** The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, 1989 [0077]
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press, 1986 [0081]