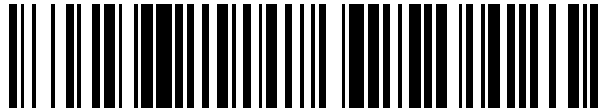


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 654**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2002 E 02789792 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1455755**

54 Título: **Composiciones particuladas mejoradas para suministro pulmonar**

30 Prioridad:

20.11.2001 US 331708 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2013

73 Titular/es:

**CIVITAS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
190 Everett Ave.
Chelsea, MA 02150 , US**

72 Inventor/es:

**BATYCKY, RICHARD, P.;
EDWARDS, DAVID, A. y
LIPP, MICHAEL M.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 415 654 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

Composiciones particuladas mejoradas para suministro pulmonar.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los Solicitantes han encontrado previamente que partículas aerodinámicamente ligeras que comprenden polvo seco son adecuadas para inhalación de fármacos en los pulmones. Sin embargo, existen varios problemas asociados con el suministro por aerosol de agentes terapéuticos, diagnósticos y/o profilácticos (a los que se hace referencia colectivamente en lo sucesivo como fármaco). Por ejemplo, las interacciones de cargas electrostáticas influyen en la eficiencia global de suministro de las partículas secas por un Inhalador de Polvo Seco (DPI), dado que se considera que dichas fuerzas son importantes para la atracción y adhesión entre las partículas propiamente dichas así como entre las partículas y la superficie del dispositivo. Adicionalmente, la distribución de tamaños de partícula, la morfología de las partículas, y el contenido de humedad pueden influir notablemente en las propiedades a granel de una formulación de polvo seco y su comportamiento.

En el caso de los polvos secos que comprenden partículas aerodinámicamente ligeras, tienen que establecerse criterios y tests apropiados para controlar los parámetros que se consideran fundamentales para asegurar la reproducibilidad de las propiedades fisicoquímicas de las partículas que contienen el fármaco. Parámetros de especificación fundamentales pueden incluir color, aspecto (visual y microscópico), humedad, intervalo de fusión, distribución de tamaños de partícula, superficie específica, forma(s) y disolventes residuales. Las especificaciones referentes al control de la distribución del tamaño de partícula y las formas (v.g., forma, textura, superficie) de las partículas que contienen el fármaco son parámetros utilizados a menudo para predecir el comportamiento reproducible del producto farmacéutico.

La composición de una formulación a administrar por un DPI tiene un efecto directo sobre la estabilidad de la formulación así como sobre la eficiencia de dosificación del producto. La idoneidad de una composición particulada de polvo seco depende de sus características químicas y físicas, que pueden tener un efecto directo sobre el comportamiento del producto (v.g., facilidad de arrastre de la formulación, aporte de energía necesario para dispersión y aerosolización, higroscopicidad de la formulación). Por ejemplo, la agregación de las partículas de polvo seco puede afectar a la distribución de tamaños de partícula de la sustancia fármaco emitida, la homogeneidad de la sustancia fármaco, las propiedades aerodinámicas de las partículas de polvo seco en el dispositivo, y por consiguiente la dosis suministrada.

Para los DPI's, el peso de llenado de la formulación diana es importante pero puede ser engañoso si el suministro de las partículas es variable debido a niveles variables de agregación de partículas cohesivas. Las partículas producidas por inhalación, que son de tamaño típicamente pequeño (diámetro geométrico de 1 a 5 μm), tienden a pegarse unas a otras.

Edwards et al. (Patente U.S. nº 5.985.309) (a la que se hace referencia en lo sucesivo como "Edwards") da a conocer ventajas de partículas aerodinámicamente ligeras para suministro de fármacos al sistema pulmonar. El uso por Edwards de partículas mayores (es decir, diámetro medio másico de al menos aproximadamente 5 micrómetros) es ventajoso dado que las mismas son capaces de aerosolizarse más eficientemente que las partículas de aerosol más pequeñas y más densas tales como las utilizadas actualmente para terapias de inhalación.

La publicación internacional intermedia WO 02/085326 da a conocer partículas pulmonares que tienen una densidad aparente con vibración menor que $0,1 \text{ g/cm}^3$, una densidad de la envolvente menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mediano de 10-30 micrómetros.

La publicación internacional intermedia WO 02/067902 da a conocer partículas pulmonares que tienen un diámetro geométrico de 5-30 micrómetros, una densidad aparente con vibración de $0,05 \text{ g/cm}^3$ y una densidad de la envolvente menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$.

Así pues, existe necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas adecuadas para administración pulmonar suministradas por la vía de un inhalador de polvo seco con propiedades mejoradas de aerosolización e interacciones partícula-partícula optimizadas. En particular, existe necesidad de composiciones farmacéuticas de polvo seco que sean altamente dispersables y que emitan y penetren eficientemente en los pulmones desde un inhalador de polvo seco.

60 SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición particulada mejorada para suministro de un fármaco al sistema pulmonar que comprende partículas que tienen una esfera hueca continua colapsada y una densidad aparente con vibración menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mediano mayor que 5 micrómetros y una superficie específica externa mayor que $5 \text{ m}^2/\text{g}$ con la salvedad de que la composición no comprende 60/20/20 por ciento en peso de DPPC, lactosa y albúmina. Un fármaco puede ser un agente terapéutico, diagnóstico y/o profiláctico. Los Solicitantes

dan a conocer un método de identificación en una forma óptima de partículas aerodinámicamente ligeras que son sumamente dispersables. Las partículas de la presente invención se producen por creación de partículas de fármaco esféricas huecas (es decir, partículas progenitoras) que se colapsan en el proceso de formación de las partículas, conduciendo a partículas de fármaco arrugadas de paredes delgadas con densidad de la envoltente muy baja. Adicionalmente, los Solicitantes han encontrado que tales partículas son especialmente óptimas para aerosoles inhalados cuando el parámetro de superficie específica (σ) es mayor que 2, óptimamente mayor que 3.

La invención se refiere a una composición particulada mejorada para suministro al sistema pulmonar que comprende partículas que tienen una densidad aparente con vibración menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mediano mayor que $5 \text{ }\mu\text{m}$, y una superficie específica externa mayor que $5 \text{ m}^2/\text{g}$, preferiblemente mayor que $10 \text{ m}^2/\text{g}$. En una realización adicional, las partículas comprenden además un fármaco. En otra realización, las partículas comprenden además un excipiente farmacéutico. En otra realización adicional, las partículas tienen además una ratio de dispersabilidad comprendida entre 1,0 y 1,5 como se mide por difracción láser (sistema RODOS/HELOS). En una realización adicional, las partículas tienen una densidad de esqueleto de al menos 1 g/cm^3 .

En otra realización, la invención se refiere a una composición particulada mejorada para suministro de un fármaco al sistema pulmonar que comprende partículas que tienen una densidad aparente con vibración menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mayor que $5 \text{ }\mu\text{m}$, teniendo dichas partículas una pared esférica hueca continua colapsada, teniendo dicha pared un espesor de pared menor que 150 nanómetros y una superficie específica externa de al menos $5 \text{ m}^2/\text{g}$. En una realización adicional, al menos 70% de las partículas de la composición particulada tienen una fracción de partículas finas menores que $5,6 \text{ }\mu\text{m}$.

En otra realización, la invención se refiere a un método para maximización del suministro de fármaco al sistema pulmonar que comprende: a) secado por pulverización de una mixtura que comprende el fármaco y un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar partículas secadas por pulverización; b) medición de un espesor medio de pared de las partículas secadas por pulverización; c) ajuste de las condiciones de secado por pulverización para minimizar el espesor medio de pared; d) recogida de las partículas secadas por pulverización que tienen un espesor de pared medio minimizado; y e) administración de las partículas secadas por pulverización que tienen un espesor medio de pared minimizado al tracto respiratorio de un paciente que se encuentra en necesidad del fármaco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los objetos, características y ventajas de la invención que anteceden y otros serán evidentes a partir de la descripción más particular siguiente de realizaciones preferidas de la invención, como se ilustran en los dibujos que se acompañan, en los cuales caracteres de referencia iguales se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas.

La Figura 1 es una imagen SEM de una partícula de polvo de la formulación representativa i (morfología de papel esférico).

La Figura 2 es una imagen SEM de una partícula de polvo de la formulación representativa ii (morfología de papel corrugado).

La Figura 3 es una imagen SEM que muestra el espesor de pared de una partícula de polvo de la formulación representativa i (morfología esférica).

La Figura 4 es una imagen SEM que muestra el espesor de pared de una partícula de polvo de la formulación representativa ii (morfología de papel corrugado).

DEFINICIONES

Como se utiliza en esta memoria, el término "espesor de pared" se refiere al espesor medio de la pared de una partícula. Para las partículas de pared delgada de la invención, el espesor de pared es del orden de 50-150 nm, preferiblemente de 75 a 125 nm, que es aproximadamente 1% del diámetro de la envoltente esférica de la partícula. Los métodos de medición son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin carácter limitante, observaciones visuales (v.g., SEM, TEM), o se calculan en función del diámetro de la envoltente esférica, la densidad aparente con vibración y la superficie específica.

Como se utiliza en esta memoria, el término "diámetro de la envoltente esférica" se refiere al diámetro de una esfera que rodea completamente una partícula dada.

Como se utiliza en esta memoria, el término "densidad de la envoltente" se refiere a la ratio de la masa de una partícula a la suma de los volúmenes del sólido en cada pieza y los huecos dentro de cada pieza, es decir, dentro de envoltentes imaginarias estrechamente ajustadas que rodean completamente cada pieza. Dicho de otro modo, la densidad de la envoltente se refiere a la ratio de la masa de una partícula al volumen de la envoltente de la partícula.

Como se utilizan en esta memoria, los términos "superficie de la envuelta contigua" o "partículas basadas en la envuelta", utilizados para describir las partículas de la presente invención, se refieren a partículas huecas caracterizadas por una pared simple con una superficie interna y una superficie externa (es decir, semejantes a balones). Se considera típicamente que la pared es una superficie cerrada y contigua, aunque pueden existir algunas grietas y/o brechas. Algunas partículas descritas en la técnica tienen paredes que son de naturaleza microporosa (semejantes a esponjas) y tienen paredes múltiples en sus interiores y no se han formado a partir de una sola envuelta como se define arriba.

Como se utiliza en esta memoria, el término "superficie específica externa" se refiere a la superficie específica en la cara exterior de la superficie de la envuelta contigua para las partículas de la invención. La superficie específica externa de las partículas basadas en la envuelta con paredes sólidas contiguas puede medirse por métodos conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, pero sin carácter limitante, Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) y análisis de la isoterma BET. Por ejemplo, las partículas corrugadas de la invención que tienen un diámetro geométrico de 10 micrómetros, tienen superficies específicas externas tal como se miden por análisis de la isoterma BET de 12 a 15 metros cuadrados por gramo. Este es un valor de aproximadamente dos veces la superficie específica externa de una partícula esférica lisa del mismo diámetro de envoltorio esférica y densidad aparente con vibración que la partícula corrugada. Una gama de superficie específica externa para las partículas de la invención es de 5 a 50 metros cuadrados/gramo. Preferiblemente, una gama de superficie específica externa para las partículas de la invención es de 8 a 25 metros cuadrados/gramo. Más preferiblemente, una gama de superficie específica externa para las partículas de la invención es de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 metros cuadrados/gramo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "superficie específica interna" se refiere a la superficie específica de la cara interior de la superficie de la envuelta contigua para las partículas de la invención. La superficie específica interna de las partículas basadas en la envuelta con paredes sólidas contiguas no puede medirse directamente por técnicas como la Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) y el análisis de la isoterma BET, pero puede estimarse basándose en la superficie específica externa de las partículas y el espesor de la pared de las partículas. Para casos tales como los descritos en esta memoria que implican partículas basadas en envuelta con espesores de pared mucho menores que el diámetro de la envoltorio esférica de la partícula, la superficie específica interna será aproximadamente igual a la superficie específica externa.

Como se utiliza en esta memoria, el término "densidad del esqueleto" se refiere a la ratio de la masa de piezas discretas de material sólido a la suma de los volúmenes del material sólido en las piezas y los poros cerrados (ciegos) dentro de las piezas. Las partículas de la presente invención tienen densidades de esqueleto de 1 a 1,3 g/cm³, preferiblemente 1,2 g/cm³, básicamente a la densidad aparente con vibración densa del material de partida (fosfolípidos, etc.), lo que indica que las paredes de las partículas son relativamente densas y no contienen poros encerrados. Los métodos de medición son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin carácter limitante, picnometría de gas (Helio).

DESCRIPCIÓN BETALLADA DE LA INVENCION

A continuación se hace una descripción de realizaciones preferidas de la invención.

Esta invención concierne a una composición particulada mejorada para suministro de un fármaco al sistema pulmonar. En particular, la mejora se refiere al diseño ideal de una partícula aerodinámicamente ligera para inhalación. Específicamente, se ha determinado que existe una interrelación sinérgica de características fundamentales de las partículas secadas por pulverización que da como resultado una eficiencia aerodinámica óptima de las partículas para aerosoles terapéuticos inhalados. Esta sinergia promueve partículas corrugadas finamente pero estructuralmente robustas de densidad aparente con vibración baja con vibración (< 0,4 g/cm³) y tamaño geométrico de partícula relativamente grande (> 5 µm) que requieren menos energía para aerosolizarse eficazmente que las partículas de paredes más gruesas con tamaño y densidad similares. Preferiblemente, este diseño promueve partículas estructuralmente robustas de densidad aparente con vibración ultra-baja (< 0,1 g/cm³) y tamaño de partícula relativamente grande (> 10 µm). Las partículas preferidas son partículas huecas, de paredes extremadamente delgadas que comprenden fármacos y, opcionalmente, excipientes. Adicionalmente, las partículas de la invención con relación a partículas de morfologías alternativas (es decir, partículas no huecas), requieren menos energía para su producción. Por reducción del espesor de pared de las partículas hasta alrededor de 1% del diámetro de la envoltorio esférica de la partícula, es posible alcanzar una gran área de fármaco-superficie-transporte sin crear necesariamente la gran área de contacto partícula-partícula que subyace en los inconvenientes de manipulación asociados normalmente con los sistemas de suministro de fármacos en nanopartículas.

Fue el descubrimiento de la sinergia de las interrelaciones de las características fundamentales lo que condujo a métodos mejorados para producción y selección de partículas con dispersabilidad excelente. Por ejemplo, el foco en cuanto a las características fundamentales ha conducido a innovaciones tales como la clasificación en línea en la que es posible un bucle de realimentación "en tiempo real" que puede reducir los desechos y optimizar el proceso de fabricación de tales partículas superiores. (Véase la Solicitud de Patente U.S. nº de Serie 10/101563 con el título "Methods and Apparatus for Producing Dry Particles", presentada el 20 de marzo de 2002. Esto es esencialmente

importante en la producción de fármacos de coste elevado, por ejemplo, proteínas. Así pues, estas composiciones mejoradas tienen una dispersabilidad mejorada debido a la homogeneidad de las partículas.

De acuerdo con ello, la invención se refiere a una composición particulada mejorada. La mejora consiste en que cuando el diámetro aerodinámico mediano, el diámetro geométrico mediano y a densidad aparente con vibración de dos composiciones particuladas contiguas basadas en envuelta de la misma formulación se mantienen iguales, existe una relación sinérgica entre la superficie específica externa, el espesor de pared, y la densidad del esqueleto que conduce a una Fracción de Partículas Finas (FPF) y dispersabilidad/fluidez preferidas como se miden por RODOS, RODOS/IHA o ambos métodos. Esta relación sinérgica da como resultado partículas excelentes que exhiben mejor dispersabilidad con menos variabilidad a lo largo de una extensa gama de condiciones de arrastre con lo cual se mejora el suministro de la composición particulada.

Es conocido en la técnica que el secado por pulverización de una formulación particulada en condiciones "operativas" diferentes puede dar como resultado partículas secadas por pulverización con características

variables. Sin embargo, esta invención se refiere a partículas cuyo criterio de eficiencia está estrechamente controlado para asegurar una conformidad apropiada en otros atributos afines, por ejemplo, tamaño de partícula, uniformidad de contenido de dosis y deposición en los pulmones. Por tanto, esta invención demuestra que, aunque dos o más polvos secados por pulverización pueden tener los mismos diámetro aerodinámico mediano, diámetro geométrico mediano y densidad aparente con vibración, dicha alteración de las condiciones de secado por pulverización de una de las formulaciones secadas por pulverización para optimizar el espesor de pared y la superficie específica externa de las partículas da como resultado formulaciones que poseen una mayor superficie específica, y por consiguiente robustez, y paredes más delgadas que las otras formulaciones. Los Solicitantes demuestran además que la formulación que ha optimizado la relación sinérgica entre las características de las partículas mejora la dispersabilidad y la independencia de la tasa de flujo para dicha formulación.

En una realización, los Solicitantes dan a conocer un método para modular selectivamente los factores individuales dentro de un intervalo extremadamente estrecho (v.g., dentro de 5% del valor medio para el factor individual) sin interferir con la relación sinérgica. Las partículas resultantes son capaces de lograr una interdependencia de la tasa de flujo que conduce a dispersabilidad mejorada por elegir selectivamente aquellas partículas que tienen un diámetro geométrico grande (es decir, $> 5 \mu\text{m}$), un diámetro aerodinámico pequeño (es decir, una densidad baja con respecto al diámetro geométrico), un espesor de pared medio mínimo y una gran superficie específica externa.

En una realización de la presente invención, partículas de tamaño mayor y morfología muy enrevesada contribuyen a hacerlas fácilmente dispersables y estables con respecto a la agregación durante el almacenamiento. En esta realización, la morfología de la partícula contribuye a una dispersabilidad y estabilidad mejoradas por reducción del área de contacto entre las partículas. El contacto superficial se minimiza por la presencia de numerosos pliegues y circunvoluciones. La superficie expuesta radialmente se reduce así dado que la superficie de las partículas está dominada por hendiduras que no pueden interaccionar químicamente durante el contacto con otras partículas. Las partículas con diámetros $< 5 \mu\text{m}$ son propensas a la agregación, aumentando esta tendencia a medida que disminuye el diámetro.

En una realización, las partículas pueden fabricarse con una textura superficial rugosa que reduce la agregación de las partículas y mejorar la fluidez del polvo. Las partículas secadas por pulverización tienen propiedades de aerosolización mejoradas. Las partículas secadas por pulverización pueden fabricarse con características que mejoran la aerosolización por los dispositivos inhaladores de polvo seco, y conducen a una menor deposición en la boca, la garganta y el dispositivo inhalador.

Como se utiliza en esta memoria, el término "factor de superficie específica" (σ) se refiere a la ratio de la superficie específica externa e interna de una partícula o formulación de partículas basada en envuelta a la superficie específica teórica de una partícula o formulación de partículas esférica sólida con los mismos diámetro de envolvente esférica y densidad aparente con vibración. Para calcular el factor de superficie específica de una partícula, sea S = la superficie específica de una partícula de forma arbitraria de tal modo que σ se define como:

$$\sigma = S/(\pi D_e^2)$$

donde D_e = el diámetro de la envuelta esférica de la partícula. Por ejemplo, si la partícula es una esfera sólida, en la que el espesor de pared (h) = $D_e/2$, $S = \pi D_e^2$, dando como resultado $\sigma = 1$. En cambio, si la partícula es una esfera hueca con un espesor de pared que se aproxima a cero (0), entonces $S = 2 \pi D_1^2$, dando como resultado $\sigma = 2$. La invención se refiere a la producción de esferas huecas con paredes delgadas (pero que tienen suficiente rigidez para prevenir la desintegración de la pared) que se colapsan para formar partículas corrugadas, aumentando con ello el factor de superficie específica hasta valores mayores que 2.

Así pues, la invención implica por tanto partículas aerodinámicamente ligeras, con dispersabilidad mejorada, en las cuales la mejora resulta por el colapso de partículas huecas con un factor de superficie específica comprendido

entre 1 y 2 ($1 < \sigma < 2$), para formar partículas colapsadas con factor de superficie específica mayor que 2 ($\sigma > 2$), idealmente > 3 , y quizás muy idealmente > 5 . La validación de esta invención es el descubrimiento de los autores de que las partículas de fármaco con $1 < \sigma < 2$ se aerosolizan peor que las partículas con $\sigma > 2$, permaneciendo iguales los restantes factores.

5 Las superficies específicas incrementadas de las distribuciones de partículas expuestas en esta memoria pueden describirse también por estimaciones de la rugosidad de la partícula. Como se define en esta memoria, la rugosidad de partícula (R) es la ratio de la ratio de la superficie específica externa de una partícula o formulación de partículas basada en envuelta a la superficie específica teórica de una partícula o formulación de partículas esféricas sólidas con el mismo diámetro de envolvente esférica y la misma densidad aparente con vibración. Así pues, como se describe arriba, para formulaciones de partículas basadas en envuelta con espesores de pared significativamente menores que los diámetros de envolvente esférica de las partículas, la rugosidad de las partículas será aproximadamente igual a la mitad del factor de superficie específica (es decir, $R = 0,5 \sigma$).

15 En otra realización de la invención, las partículas pueden incluir un agente tensioactivo. Como se utiliza en esta memoria, el término "agente tensioactivo" se refiere a cualquier agente que se adsorbe preferentemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre el agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o interfaz disolvente orgánico/aire. Los agentes tensioactivos poseen generalmente un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de tal modo que, después de adsorberse a las micropartículas, tienden a presentar restos al ambiente externo que no atraen las partículas con recubrimiento similar, reduciendo así la agregación de las partículas. Los agentes tensioactivos promueven también la absorción de un agente terapéutico o diagnóstico y aumentan la biodisponibilidad del agente.

25 Agentes tensioactivos adecuados que pueden emplearse en la fabricación de las partículas de la invención incluyen, pero sin carácter limitante, hexadecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); polioxietileno-9-lauriléter; un ácido graso tensioactivo, tal como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85); Tween 80 y tiloxapol.

30 Métodos de preparación y administración de partículas que incluyen agentes tensioactivos, y en particular fosfolípidos, se dan a conocer en la Patente de Reexpedición U.S. nº RE 37,053 otorgada a Hanes et al. (anteriormente Patente U.S. No 5.855.913, expedida en 5 de enero 1999) y en la Patente U.S. nº 5.985.309, expedida en 16 de noviembre, 1999, otorgada a Edwards et al.

35 En una realización adicional, las partículas pueden incluir también otros excipientes tales como, por ejemplo, sales tampón, dextrano, polisacáridos, lactosa, trehalosa, ciclodextrinas, proteínas, agentes complejantes policatiónicos, péptidos, polipéptidos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, compuestos inorgánicos, fosfatos, lípidos, esfingolípidos, colesterol, agentes tensioactivos, poliaminoácidos, polisacáridos, proteínas, sales, gelatinas, polivinilpirrolidona y otros que pueden emplearse también.

40 En otra realización, las partículas de la invención pueden incluir uno o más fosfolípidos. Se prefieren fosfolípidos adecuados para suministro a un individuo humano. Ejemplos específicos de fosfolípidos incluyen, pero sin carácter limitante, fosfatidilcolinas, dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoil-fosfatidiletanolamina (DPPE), diestearoil-fosfatidilcolina (DSPC), dipalmitoil-fosfatidil-glicerol (DPPG) o cualquier combinación de los mismos.

45 Los fosfolípidos o combinaciones de los mismos y métodos de preparación de partículas que tienen propiedades de liberación deseadas se describen en la Solicitud de Patente U.S. nº 09/752106, titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", presentada el 29 de diciembre 2000, en la Solicitud de Patente U.S. nº 09/752.109, titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", presentada el 29 de diciembre, 2000, y en la Solicitud de Patente U.S. titulada "Inhaled Formulations for Sustained Release".

50 Los fosfolípidos pueden estar presentes en las partículas en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 99% en peso. Preferiblemente, aquéllos pueden estar presentes en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80% en peso.

55 En una realización, las partículas de la invención tienen una densidad aparente con vibración menor que aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$. Las partículas que tienen una densidad aparente con vibración inferior a aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$ se conocen en esta memoria como "partículas aerodinámicamente ligeras". Son más preferidas partículas que tienen una densidad aparente con vibración menor que aproximadamente $0,3 \text{ g/cm}^3$. Son aún más preferidas partículas que tienen una densidad aparente con vibración menor que aproximadamente $0,2 \text{ g/cm}^3$. Preferiblemente, las partículas tienen una densidad aparente con vibración menor que aproximadamente $0,1 \text{ g/cm}^3$. La densidad aparente con vibración puede determinarse utilizando el método de USP Densidad Aparente y Densidad Aparente con Vibración, convención de la Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, Suplemento 10º, 4950-4951, 1999. Instrumentos para medición de la densidad aparente con vibración, conocidos por los expertos en la técnica, incluyen, pero sin carácter limitante, el Testador de Densidad Aparente con Vibración de Plataforma Dual Controlado por Microprocesador (Vankel, NC) o un instrumento GeoPyc (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). La densidad aparente con vibración es una medida estándar de la densidad de la

envolvente. La densidad de la envolvente de una partícula isotropa se define como la masa de la partícula dividida por el volumen de la envolvente esférica mínima dentro del cual puede encerrarse aquélla. Características que pueden contribuir a una densidad aparente con vibración baja incluyen textura superficial irregular y estructura porosa.

5 Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen un tamaño preferido, v.g., un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) mayor que aproximadamente 5 micrómetros (μm). En una realización, el VMGD está comprendido entre mayor que aproximadamente 5 μm y aproximadamente 30 μm . En otra realización de la invención, las partículas tienen un VMGD que va desde aproximadamente 10 μm a aproximadamente 30 μm . En una realización preferida, las partículas tienen un VMGD mayor que aproximadamente 5 μm . Son aún más preferidas partículas que tienen un VMGD mayor que aproximadamente 8 μm . Son muy preferidas aquellas partículas que tienen un VMGD mayor que aproximadamente 10 μm . En otras realizaciones, las partículas tienen un diámetro mediano, un diámetro mediano másico (MMD), un diámetro de envolvente mediano másico (MMED) o un diámetro geométrico mediano másico (MMGD) mayor que aproximadamente 5 μm , por ejemplo comprendido entre mayor que aproximadamente 5 μm y aproximadamente 30 μm .

20 El diámetro de las partículas secadas por pulverización, por ejemplo, el VMGD, puede medirse utilizando un instrumento de difracción láser (por ejemplo Helos, fabricado por Sympatec, Princeton, NJ). Otros instrumentos para medida del diámetro de partícula son bien conocidos en la técnica. El diámetro de las partículas en una muestra oscilará dependiendo de factores tales como la composición de las partículas y los métodos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas en una muestra puede seleccionarse para permitir una deposición óptima a sitios direccionados dentro del tracto respiratorio.

25 Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen preferiblemente "diámetro aerodinámico mediano másico" (MMAD), al que se hace referencia también en esta memoria como "diámetro aerodinámico", entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . En otra realización de la invención, el MMAD está comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm . En una realización adicional, el MMAD está comprendido entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm .

30 Otras partículas adecuadas que pueden adaptarse para uso en suministro oral como se describe en esta memoria, describiéndose dichas partículas en la Solicitud de Patente U.S. "Particulate Compositions for Improving Solubility of Poorly Soluble Agents" y en la Solicitud de Patente U.S. "Compositions for Sustained Action Product Delivery and Methods of Use Thereof", presentadas simultáneamente con la presente invención e incorporadas en su totalidad por referencia en esta memoria.

35 La dosis a administrar al mamífero, tal como un humano, contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en esta memoria.

40 Como se utiliza en esta memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad necesaria para alcanzar el efecto o eficacia terapéutico o diagnóstico deseado cuando se administra al tracto respiratorio de un individuo que se encuentra en necesidad de tratamiento, profilaxis o diagnosis. Las cantidades eficaces reales de fármaco pueden variar de acuerdo con la actividad biológica del compuesto particular empleado; el fármaco o la combinación de fármacos específico(a) que se utilice; la composición particular formulada; el modo de administración; la edad, el peso y el estado del paciente; la naturaleza y gravedad de los síntomas o de la afección que se esté tratando; la frecuencia de tratamiento; la administración de otras terapias; y el efecto deseado. Las dosis para un paciente particular pueden ser determinadas por una persona con experiencia ordinaria en la técnica utilizando consideraciones convencionales (v.g., por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado).

50 En una realización de la invención, el suministro de las partículas al sistema pulmonar se realiza por los métodos descritos en la Solicitud de Patente U.S., High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol, la Solicitud nº 09/591.307, presentada el 9 de junio, 2000, y la Solicitud de Patente U.S., Highly Efficient Delivery of A Large Therapeutic Mass Aerosol, Solicitud nº 09/878.146, presentada el 8 de junio, 2001. Como se da a conocer en dichos documentos, las partículas están mantenidas, contenidas, almacenadas o confinadas en un receptáculo. Preferiblemente, el receptáculo, v.g. cápsula o envase burbuja, tiene un volumen de al menos aproximadamente 0,37 cm^3 y puede tener un diseño adecuado para uso en un inhalador de polvo seco. Pueden emplearse también receptáculos mayores que tengan un volumen de al menos aproximadamente 0,48 cm^3 , 0,67 cm^3 o 0,95 cm^3 .

60 Los métodos de la invención se refieren también a la administración al tracto respiratorio de un individuo de partículas y/o composiciones que comprenden las partículas de la invención, que pueden estar confinadas en un receptáculo. Como se describe en esta memoria, en ciertas realizaciones, la invención está orientada a métodos de suministro de las partículas de la invención, mientras que en otras realizaciones, la invención está orientada a métodos de suministro de composiciones respirables que comprenden las partículas de la invención. Como se utiliza en esta memoria, el término "receptáculo" incluye, pero sin carácter limitante, una cápsula, un envase burbuja, un pocillo de recipiente cubierto de film, una cámara y otros medios adecuados de almacenamiento de partículas, un polvo o una composición respirable en un dispositivo de inhalación conocido por los expertos en la técnica.

65

La invención está orientada también a receptáculos que son cápsulas, por ejemplo, cápsulas diseñadas con un tamaño de cápsula particular, tal como 2, 1, 0, 00 ó 000. Cápsulas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, de Shionogi (Rockville, MD). Envases burbuja pueden obtenerse, por ejemplo, de Hueck Foils, (Wall, NJ). Otros receptáculos y otros volúmenes de los mismos adecuados para uso en la presente invención son conocidos por los expertos en la técnica.

Disolventes orgánicos adecuados que pueden emplearse incluyen, pero sin carácter limitante, alcoholes, por ejemplo, etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanoles, y otros. Otros disolventes orgánicos, incluyen, pero sin carácter limitante, perfluorocarbonos, diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, metil-terc-butil-éter y otros.

Técnicas de secado por pulverización adecuadas se describen, por ejemplo, por K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984. Generalmente, durante el secado por pulverización, el calor de un gas caliente tal como aire o nitrógeno calentados se utiliza para evaporar el disolvente de las gotitas formadas por atomización de una alimentación líquida continua. Otros métodos de secado por pulverización son bien conocidos por los expertos en la técnica. En una realización preferida, se emplea un atomizador rotativo. Ejemplos de secadores de pulverización adecuados que utilizan atomización rotativa incluyen el secador de pulverización Mobile Minor, fabricado por Niro, Dinamarca. El gas caliente puede ser, por ejemplo, aire, nitrógeno o argón.

Métodos y aparatos adecuados para formación de las partículas de la presente invención se describen en la Solicitud de Patente U.S. nº de Serie. 10/101.536 con el título "Method and Apparatus for Producing Dry Particles" presentada el 20 de marzo 2002, en la Solicitud de Patente U.S. nº de Serie 09/837.620 con el título "Control of Process Humidity to Produce Large, Porous Particles" presentada el 18 de abril 2001, y en la Solicitud de Patente U.S. nº de Serie. 09/383.054 con el título "Stable Spray-Dried Protein Formulations" presentada el 25 de agosto 1999.

Las partículas de la invención son adecuadas para suministro al sistema pulmonar. Preferiblemente, las partículas administradas al tracto respiratorio se desplazan a través de las vías aéreas superiores (orofaringe y laringe), las vías aéreas inferiores que incluyen la tráquea seguida por bifurcaciones a los bronquios y bronquiolos y a través de los bronquiolos terminales que se dividen a su vez en bronquiolos respiratorios que conducen luego a la zona respiratoria última, los alvéolos o el pulmón profundo. En una realización preferida de la invención, la mayor parte de la masa de las partículas se deposita en el pulmón profundo o los alvéolos.

La "susceptibilidad de flujo" se refiere a una característica del polvo que afecta a la facilidad de procesamiento. Para que un material se considere como adecuadamente susceptible de flujo, el mismo tiene que ser susceptible de procesamiento en equipo automático (tal como llenadores de cápsulas o máquinas de fabricación de tabletas) utilizando técnicas estándar industriales. La susceptibilidad de flujo se mide utilizando diversas técnicas a las que se hace referencia como métodos reométricos de polvo tales como métodos de celda de cizalladura y ángulos en reposo dinámicos.

Los términos "humectabilidad" e "higroscopicidad", pueden utilizarse intercambiabilmente en esta memoria, y se refieren a una propiedad que afecta a la interacción del polvo en el agua. La humectabilidad es función de las propiedades superficiales tales como la energía superficial (tensión superficial) y la morfología. Esta propiedad puede medirse utilizando instrumentos tales como analizadores de la sorción dinámica de vapor o analizadores BET. Unidades adecuadas incluyen la ganancia porcentual de peso de agua.

Los indicadores de dispersabilidad de los polvos pueden obtenerse por métodos analíticos geométricos y aerodinámicos. El tamaño geométrico se obtuvo por difracción láser (sistema Sympatec RODOS), con medidas tomadas a diferentes presiones de dispersión utilizadas como indicador de la dispersabilidad del polvo (v.g., presiones de dispersión comprendidas entre 0,25 y 4 bar). El sistema RODOS puede utilizarse también en asociación con un sistema de fijación del inhalador para medir el tamaño de partícula en función de la tasa de flujo (30-90 l/min) a través de un inhalador, que proporciona otro indicador de la dispersabilidad del polvo. Pueden obtenerse distribuciones de tamaño aerodinámico de las partículas por un sistema Aerosizer que utiliza un Aerodispersador (API, Amherst, MA).

En una realización preferida, la ratio de los tamaños obtenidos a presiones de dispersión bajas (0,25 bar) y altas (2,0 bar) (ratio 0,25/2) puede utilizarse como indicador de la dispersabilidad. Por ejemplo, si una formulación de partículas de polvo seco tiene una ratio 0,25/2 de 3, entonces el tamaño de las partículas medido a presiones de dispersión bajas es 3 veces el tamaño de las partículas medido a presiones de dispersión altas, lo que indica niveles elevados de agregación de las partículas para presiones de dispersión bajas. En contraste, si una formación de partículas de polvo seco tiene una ratio 0,25/2 de 1, entonces el tamaño de las partículas medido a presiones de dispersión bajas es casi el mismo que el tamaño de las partículas medido a presiones de dispersión altas, lo que indica bajos niveles de agregación de las partículas a presiones de dispersión bajas e independencia de la tasa de flujo.

Análogamente, un inhalador a testar puede fijarse al aparato RODOS (RODOS/IHA) para simular las condiciones en las cuales un polvo es emitido por el inhalador. La ratio de los tamaños del polvo emitido por un inhalador a tasas de

flujo bajas (30 l/min) y altas (90 l/min) (ratio 30/90) pueden utilizarse como indicador de dispersabilidad en condiciones clínicamente relevantes. Por ejemplo, si una formulación de partículas de polvo seco tiene una ratio 30/90 de 3, entonces el tamaño geométrico de las partículas medido a tasas de flujo bajas es 3 veces el tamaño de las partículas medido a tasas de flujo altas, lo que indica altos niveles de agregación de las partículas a tasas de flujo bajas. En contraste, si una formulación de partículas de polvo seco tiene una ratio 30/90 próxima a 1, entonces el tamaño geométrico de las partículas medido a tasas de flujo bajas es casi el mismo que el tamaño de las partículas debido a tasas de flujo altas, lo que indica niveles bajos de agregación de las partículas a tasas de flujo bajas, y, por tanto, dispersabilidad mejorada e independencia de la tasa de flujo para estas partículas.

En una realización preferida, la invención se refiere a un método de producción y selección de partículas que tienen una ratio 0,25/2 RODOS que es la misma que/similar a la ratio RODOS/IHA 30/90. La ratio 0,25/2 proporciona una indicación de la dispersabilidad del polvo en condiciones de laboratorio, mientras que la ratio RODOS/IHA 30/90 proporciona una indicación de la dispersabilidad del polvo en condiciones clínicas/terapéuticas. Así pues, por selección de partículas que tengan una correlación alta entre estas ratios respectivas es posible identificar composiciones con propiedades de dispersabilidad mejoradas.

En una realización adicional, los Solicitantes dan a conocer la dispersabilidad incrementada de formulaciones de partículas de polvo seco que poseen morfologías corrugadas con respecto a las formulaciones de polvo de morfología esférica con tamaños geométricos y aerodinámicos de partícula primaria comparables. Las diferencias críticas entre las formulaciones de partículas están basadas en sus morfologías, poseyendo las partículas corrugadas mayores superficies específicas y paredes más delgadas que las partículas esféricas (estas diferencias en superficies específicas y espesores de pared se confirman en los ejemplos que siguen).

EJEMPLIFICACIÓN

Ejemplo de Referencia 1. Producción de partículas con composiciones idénticas y morfologías diferentes (papel esférico frente a papel corrugado).

Formulaciones constituidas por 60:20:20 p:p dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL): seroalbúmina bovina (BSA, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO):lactosa (Spectrum Chemical Co.) se secaron por pulverización de la manera siguiente.

i. Producción de partículas con morfologías esféricas. Se utilizó un Secador de Pulverización Niro Mobile Minor (Niro Inc., Columbus, MD) equipado con un atomizador rotativo de 4 venas (V4) para producción del polvo. Se utilizaron soluciones etanol:agua (70:30 vol:vol) de concentraciones 4,0 g/l para solubilización del excipiente. Para un tamaño de lote típico de 1 litro, se añadieron 600 mg de DPPC a 700 ml de etanol, y se añadieron 200 mg de BSA y 200 mg de lactosa a 300 ml de agua (pH ajustado a 8,1 por adición de NaOH 1,0 N después de la adición de los excipientes). Las condiciones de secado por pulverización eran como sigue: 120°C de temperatura de entrada, 52.000 rpm de velocidad de giro del atomizador, 70 ml/min de tasa de alimentación de la solución, 108 m³/h de tasa de flujo del gas de secado (nitrógeno). Estas condiciones dieron como resultado temperaturas de salida comprendidas en el intervalo de 53-55°C. Utilizando un ciclón para recogida del polvo, los rendimientos de operación típicos eran aproximadamente 40%.

ii. Producción de partículas con morfologías de papel corrugado. Se utilizó un Secador de Pulverización Niro Mobile Minor (Niro Inc., Columbus, MD) equipado con un atomizador rotativo de 24 venas (V24) para producción del polvo. Se utilizaron soluciones etanol:agua (85:15 vol:vol) de concentraciones 1,0 g/l para solubilización del excipiente. Para un tamaño de lote típico de 1 litro, se añadieron 600 mg de DPPC a 850 ml de etanol, y se añadieron 200 mg de BSA y 200 mg de lactosa a 150 ml de agua (pH ajustado a 8,1 por adición de NaOH 1,0 N después de la adición de los excipientes). Las condiciones de secado por pulverización eran como sigue: 100°C de temperatura de entrada, 18.000 rpm de velocidad de giro del atomizador, 52 ml/min de tasa de alimentación de solución, 100 m³/h de tasa de flujo del gas de secado (nitrógeno). Estas condiciones dieron como resultado temperaturas de salida comprendidas en el intervalo de 53-55°C. Utilizando un ciclón para recogida del polvo, los rendimientos típicos de la operación eran aproximadamente 40%.

Ejemplo de Referencia 2. Caracterización de las Propiedades Geométricas y Aerodinámicas del Polvo.

Los polvos producidos por métodos i. y ii del Ejemplo 1 anterior se caracterizaron respecto a sus propiedades geométricas y aerodinámicas. Se obtuvieron también indicadores de la dispersabilidad del polvo (descritos más adelante) por métodos analíticos geométricos y aerodinámicos. El tamaño geométrico se obtuvo por difracción láser (sistema Sympatec RODOS), utilizándose las medidas tomadas a diferentes presiones de dispersión como indicador de la dispersabilidad del polvo (los experimentos se condujeron a presiones de dispersión comprendidas entre 0,25 y 4 bar. El sistema RODOS se utilizó también en asociación con un sistema de fijación del inhalador para medir el tamaño de partícula en función de la tasa de flujo (30-90 l/min) a través de un inhalador, proporcionando otro indicador de dispersabilidad del polvo. Se obtuvieron distribuciones de tamaño aerodinámico de las partículas por la vía de un sistema Aerosizer utilizando un Aerodisperser (API, Amherst, MA). Los resultados de las medidas de

caracterización geométricas, aerodinámicas y de dispersabilidad (todos los datos se dan en micrómetros) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

5

Tipo de Polvo	Medidas de Tamaño RODOS						Dispositivo Inhalador RODOS				Aerosizer
	0,25 bar	0,5 bar	1 bar	2 bar	4 bar	Ratio 0,25:2	30 l/min	60 l/min	90 l/min	Ratio 30/90	MMAD
i. Esférico	24,6	17,7	15,2	12,3	8,57	2,0	23,5	16,1	12,1	1,94	3,20
ii. Corrugado	10,6	10,3	9,91	9,50	8,80	1,12	10,1	9,90	9,65	1,05	3,14

10 Los resultados que se presentan en la Tabla 1 demuestran claramente la dispersabilidad incrementada de las formulaciones de polvo que poseen morfologías de papel corrugado sobre las conformaciones de polvo de morfología esférica con tamaños geométricos y aerodinámicos de partícula primaria comparables. Utilizando los resultados RODOS obtenidos con una presión de dispersión de 4 bar, las formulaciones de partículas esféricas (i) y partículas de papel corrugado (ii) parecen tener tamaños de partícula dispersados similares (8,57 micrómetros para i frente a 8,80 micrómetros para ii). Adicionalmente, las formulaciones de partículas de papel esférico (i) y corrugado (ii) parecen tener diámetros aerodinámicos comparables como se miden por la vía del sistema Aerosizer (3,20 micrómetros para i frente a 3,4 micrómetros para ii), lo cual indica también que las formulaciones de partículas tienen densidades de partícula comparables. Estimaciones de las densidades de partícula basadas en los tamaños geométricos RODOS medidos a 4 bar y los MMADs son 0,14 g/cm³ para la formulación i y 0,13 g/cm³ para la formulación ii. Así pues, las diferencias principales entre las formulaciones de partículas i y ii están basadas en sus morfologías, poseyendo las partículas de la formulación ii superficies específicas y rugosidad mayores y paredes más delgadas que las partículas esféricas de la formulación i (confirmándose estas diferencias en las superficies específicas y los espesores de pared en los ejemplos que siguen).

25 Como se evidencia por los resultados que se muestran en la Tabla 1, la formulación de partículas de papel corrugado es significativamente más dispersable que la formulación de partículas de papel esférico. Por ejemplo, la ratio del tamaño obtenido por el sistema RODOS depende acusadamente de la presión de dispersión para la formulación de partículas (esféricas), siendo evidente la agregación de las partículas para presiones de dispersión bajas. Como se muestra en la Tabla 1, la ratio de los tamaños obtenidos a presiones de dispersión bajas (0,25 bar) y altas (2,0 bar) (ratio 0,25/2) puede utilizarse como indicador de dispersabilidad. La formulación de polvo i (esférico) tiene una ratio 0,25/2 de 2, siendo el tamaño medido a presiones de dispersión bajas dos veces el tamaño medido a presiones de dispersión altas. En contraste, la ratio 0,25/2 para la formulación de polvo ii (corrugado) es sólo 1,12, lo que indica niveles bajos de agregación de las partículas a presiones de dispersión bajas.

35 Los resultados del dispositivo RODOS/Inhalador confirman la dispersabilidad mejorada de la formulación ii de polvo (corrugado) tal como es emitida por un inhalador a tasas de flujo diferentes. Como se muestra en la Tabla 1 anterior, la ratio de los tamaños medidos a tasas de flujo de 30 frente a 90 litros por minuto es aproximadamente igual a 2 para la formulación de polvo i (esférico), mientras que la ratio para la formulación de polvo ii (corrugado) está próxima a 1, lo que indica una dispersabilidad mejorada e independencia de la tasa de flujo para el polvo con morfología de papel corrugado.

40 **Ejemplo 3. Obtención de Imágenes SEM de la Morfología de las Partículas y el Espesor de Pared**

Se utilizó microscopía SEM para elucidar a la vez las diferencias de morfología entre muestras de polvo de papel corrugado y de morfología esférica y confirmar que las muestras de polvo con morfología de papel corrugado poseían paredes más delgadas que las muestras de morfología esférica. Imágenes SEM de muestras de los polvos inalterados se presentan en las Figuras 1 (formulación i) y 2 (formulación ii). Para observación de los espesores de pared, los polvos esféricos se trituraron mediante el uso de un ciclón de 3 pulgadas (7,5 cm) de diámetro a fin de fracturar algunas de las partículas para permitir la obtención de imágenes de secciones transversales de la pared, en tanto que los espesores de pared se estimaron para los polvos con morfología de papel corrugado por observación de regiones fuertemente plegadas (con la suposición de que el espesor de pared es aproximadamente la mitad de la anchura de la región fuertemente plegada). Las estimaciones para los espesores de pared fueron aproximadamente 150 a 200 nanómetros para las partículas esféricas y 80 a 120 nanómetros para las partículas con morfología de papel corrugado.

55 **Ejemplo 4. Caracterización de la Superficie Específica del Polvo**

Se utilizó el método de la isoterma BET (Autosorb System, Quantachrome Instruments, Boynton Beach, FL) para determinar las superficies específicas externas de muestras de polvo representativas de la formulación i (esférica) y ii (morfología de papel corrugado). Las muestras se desgasificaron durante 24 horas a la temperatura ambiente

antes de obtener la isoterma por un método de 3 puntos utilizando nitrógeno gaseoso como el adsorbato. Las superficies específicas obtenidas por este método fueron 5,16 m²/gramo para la formulación i y 8,10 m²/gramo para el polvo de la formulación ii. Los resultados AFM respaldaban la suposición de que el método de la isoterma BET proporcionaba una medida de la superficie específica externa de las partículas, siendo equivalentes las superficies específicas medidas por AFM a las obtenidas por el método de la isoterma BET (datos no presentados). Para calcular los factores de superficie específica (σ) para cada formulación, se utilizaron los diámetros geométricos medidos por RODOS a una presión de dispersión de 4 bar y las densidades de las partículas estimadas a fin de calcular la superficie específica equivalente de una partícula sólida (de baja densidad) por la ecuación siguiente:

$$SA \text{ (equivalente)} = \frac{4\pi R^2}{\frac{4}{3}\pi R^3 * \rho} = \frac{3}{R * \rho}$$

Este procedimiento dio como resultado estimaciones de 5,00 m²/gramo para los polvos de la formulación i y 5,24 m²/gramo para los polvos de la formulación ii, lo cual dio como resultado estimaciones del factor de superficie específica (σ) de 2,06 para los polvos de la formulación i y 3,09 m²/gramo para la formulación ii. La utilización de estos resultados con la ecuación 1 arriba descrita dio como resultado estimaciones del espesor de pared de aproximadamente 160 nm para los polvos de la formulación i y 100 nm para la formulación ii. Estas estimaciones se corresponden con los espesores de pared estimados a partir de las imágenes SEM como se ha descrito arriba. Así pues, estos resultados confirman el hecho de que, para polvos con tamaño geométrico mediano y densidad de partícula dados, la disminución del espesor de pared da como resultado polvos con superficies específicas incrementadas y cohesividad reducida.

Ejemplo 5. Ejemplos adicionales de polvos con morfología de papel corrugado que contienen fármaco.

Pueden obtenerse resultados similares utilizando excipientes diferentes de los arriba descritos tanto para polvos en blanco como para polvos que contienen fármaco que poseen morfologías de papel corrugado. Utilizando métodos de secado por pulverización similares a los descritos en el Ejemplo 1 anterior, se formularon los polvos que contenían fármaco siguientes que poseían morfologías de papel corrugado:

a. 68:20:10:2 DPPC:citrato de sodio:cloruro de calcio:sulfato de albuterol

b. 58:20:20:2 DPPC:DPPE:lactosa:estradiol.

Los resultados de la caracterización se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Polvo	Medidas de Tamaño RODOS						RODOS - IHA				Aerosizer	BET
	0,25 bar	0,5 bar	1 bar	2 bar	4 bar	Ratio 0,25/2	30 l/min	60 l/min	90 l/min	Ratio 30/90	MMAD	SA (m ² /gramo)
a	12,3	10,7	9,66	8,62	7,25	1,43	10,7	9,63	9,17	1,17	2,54	10,3
b	11,7	10,5	9,38	8,46	7,37	1,38	10,3	9,2	8,8	1,16	2,92	10,5

Las densidades de partícula estimadas para los polvos A y B basados en el VMGD medido a 4 bar y el MMAD medido por el Aerosizer son 0,12 g/cm³ para el Polvo A y 0,16 g/cm³ para el Polvo b (densidades aparentes con vibración medidas para los Polvos A y B eran 0,12 y 0,11 g/cm³, en concordancia con las densidades de partícula estimadas). El procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anterior para determinación de los factores de superficie específica de los polvos dio como resultado estimaciones de 6,89 m²/gramo para el Polvo A y 5,09 m²/gramo para el Polvo b, lo cual dio como resultado estimaciones del factor de superficie específica (σ) de 2,99 para el Polvo A y 4,13 para el Polvo b. Los resultados AFM respaldaban una vez más la suposición de que el método de la isoterma BET proporcionaba una medida de la superficie específica externa de las partículas, siendo las superficies específicas medidas por AFM equivalentes a las obtenidas por el método de la isoterma BET (datos no presentados). La utilización de estos resultados con la ecuación 1 arriba descrita dio como resultado estimaciones de espesor de pared de aproximadamente 80 mm para ambos Polvos A y B.

Ejemplo 6

Un polvo de placebo, que comprendía 70/20/10% en peso de DPPC/citrato de sodio/cloruro de calcio, que se utilizó, tenía las características siguientes: Dg = 6,7 μm; ρ = 0,06 g/cm³; Da = 1,6 μm. Las características primarias de tamaño

de partícula aerodinámico se obtuvieron utilizando tiempo de vuelo (AeroSizer/AeroDisperser) y las características de tamaño geométrico de partícula se obtuvieron utilizando difracción láser (medida utilizando el dispersador de polvo seco RODOS y el difractómetro láser HELOS, como se describe en esta memoria) que operaban a 1 y 2 bar. Las características de tamaño de partícula aerodinámico emitido se obtuvieron utilizando impacción en cascada Andersen (análisis gravimétrico) que operaba a 28,3 l/min, para un volumen total de aire de 2 l. Las características de tamaño geométrica de partícula se obtuvieron utilizando difracción láser RODOS/HELOS, Sympatec, NJ) con el dispositivo inhalador que operaba a 60 l/min.

Ejemplo 7

Un polvo fuertemente dispersante puede emitir eficientemente y penetrar en los pulmones desde una gama de inhaladores de polvo seco activados por la respiración (DPIs). Se preparó un polvo secado por pulverización que comprendía citrato de sodio, DPPC, tampón de cloruro de calcio y una cantidad traza de un marcador fluorescente de rodamina. El polvo poseía un diámetro aerodinámico mediano de 2,1 μm (medido por el AeroDisperser y Aerosizer) y un diámetro geométrico de 11,0 μm (medido utilizando el dispersador de polvo seco RODOS y el difractómetro láser HELOS, como se describen en esta memoria) y exhibía propiedades de desagregación excelentes.

Se pusieron 5 miligramos del polvo en las cápsulas utilizando un dispositivo semiautomático de llenado de cápsulas en los inhaladores siguientes: un inhalador activado por la respiración en desarrollo por los Solicitantes (AIR Inhaler), el Spinhaler[®] (Fisons, Loughborough, U.K.), Rotahaler[®] (Glaxo-Wellcome, RTP, NC), FlowCaps[®] (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator[®] (Boehringer-Ingelheim, Alemania), y el Aerolizer[®] (Novartis, Suiza). Se testó también el Diskhaler (Glaxo-Wellcome, RTP, NC), para lo cual se introdujeron mecánicamente 3 mg de polvo en los envases burbuja. Los Solicitantes conectaron cada inhalador a un impactador de cascada Andersen (constituido por la etapa cero y la etapa de filtración), y se extrajo aire a 60 l/minuto durante 2 segundos después del accionamiento del dispositivo. La fracción de partículas finas inferiores a la etapa cero, que tenían un punto de corte de 4,0 μm , se determinó utilizando espectroscopia fluorescente.

En este estudio, se encontró que en cada caso, aproximadamente el 50% o más de la dosis emitida exhibía un diámetro aerodinámico mediano (D_a) de tamaño menor que 4 μm , lo que indicaba que el polvo podría entrar eficientemente en los pulmones de un individuo humano con una tasa de respiración fisiológica, a pesar de la simplicidad de estos dispositivos activados por la respiración. Ocurría también que grandes porcentajes de una dosis nominal a energía baja eran emitidos no sólo por los inhaladores de dosis simples accionados por la respiración, sino también por una gama de inhaladores de polvo seco (DPIs) accionados por la respiración.

Ejemplo 8

Se formaron partículas de finura nanométrica (es decir partículas huecas con espesor de pared aproximado de 100 nm) mediante secado por pulverización de soluciones en codisolvente etanol/agua de fármaco y excipientes farmacéuticos a temperaturas de entrada y tasas de secado que promovían la formación de una envuelta seca delgada que podría colapsarse en grados variables dependiendo de las condiciones de secado. Este proceso demostró ser robusto, permitiendo la formulación de partículas de finura nanométrica con fármacos que incluían insulina, sulfato de albuterol, estradiol, hormona del crecimiento humano, e inmunoglobulina, y excipientes que incluían lípidos, azúcares, y aminoácidos.

Se produjeron dos tipos de partículas de finura nanométrica para testar la hipótesis de que las partículas de paredes delgadas se aerosolizan más fácilmente que las partículas de paredes más gruesas de tamaño y densidad similares. Se diseñaron polvos A y B de dextrina y dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPPC) que contenían partículas que poseían un diámetro geométrico mediano de aproximadamente 10 μm y densidad aparente con vibración de aproximadamente 0,08 g/cm³. El polvo A revelaba una morfología de esferas huecas y el polvo B una morfología de envuelta corrugada. Estas diferencias morfológicas se referían únicamente a la característica espesor de pared de la partícula h :

$$h \approx \frac{dp}{3\sigma_p} \quad (1)$$

donde ρ_s es la densidad del esqueleto de la partícula, y σ la superficie específica media de las partículas por superficie específica de una esfera no porosa de diámetro de envolvente esférica equivalente, d . Por tanto, de acuerdo con la ecuación, el espesor de pared de la partícula (h) dicta la superficie específica de la partícula (σ), o morfología superficial, para polvos de partículas huecas de densidad (ρ) y tamaño (d) constantes. Se midió ρ_s por picnometría ($\rho_s = 1,2 \text{ g/cm}^3$) y σ por Microscopía de Fuerza Atómica (AFM) ($\sigma_A = 2,6$; $\sigma_B = 5,0$), conduciendo a estimaciones de espesor de pared de la partícula de $h = 200 \text{ nm}$ para la partícula esférica A y $h = 50 \text{ nm}$ para partícula corrugada B. Estas estimaciones se confirmaron visualmente por imágenes obtenidas con el microscopio

electrónico de transmisión (TEM), verificando indirectamente la estructura de partícula supuesta como resultado de la ecuación anterior.

5 Los polvos (A) y (B) se introdujeron en cápsulas de un inhalador de polvo seco (DPI) Spinhaler® y se accionó el inhalador en un colisionador de líquido multietápico (MSLI) para evaluar la eficiencia de aerosolización de ambos polvos. El MSLI simula el vuelo del aerosol y la deposición en los pulmones humanos, depositándose las partículas de un aerosol en placas paralelas apiladas recubiertas de líquido de acuerdo con su tamaño aerodinámico. Las partículas determinadas por el MSLI que poseen tamaño aerodinámico inferior a aproximadamente 5 μm , para una tasa de flujo fisiológica (v.g. 60 l/min), se consideran suficientemente pequeñas para pasar a través de la boca y la garganta, y entrar en los pulmones durante una inhalación humana. La fracción de la masa original del polvo en el inhalador con tamaño aerodinámico inferior a 5 μm se consideró como la fracción de partículas finas. Esta fracción era 40% para el polvo A y 70% para el polvo B, utilizando el MSLI con una tasa de flujo de inhalación de 60 l/min.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición particulada mejorada para suministro al sistema pulmonar que comprende partículas que tienen una pared esférica hueca continua colapsada y que tiene una densidad aparente con vibración menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mediano mayor que $5 \text{ }\mu\text{m}$, y una superficie específica externa mayor que $5 \text{ m}^2/\text{g}$, con la salvedad de que la composición no comprende 60/20/20 por ciento en peso de DPPC, lactosa y albúmina.
- 10 2. Las partículas de la reivindicación 1 que comprenden adicionalmente un fármaco.
3. Las partículas de la reivindicación 2, que comprenden adicionalmente un excipiente farmacéutico.
- 15 4. Las partículas de la reivindicación 1 que comprenden adicionalmente una ratio de diámetros geométricos medianos comprendida entre 1,0 y 1,5 como se mide por difracción láser (sistema RODOS/HELOS).
5. Las partículas de la reivindicación 4 que tienen una densidad de esqueleto de al menos 1 g/cm^3 .
- 20 6. Una composición particulada mejorada para suministro de un fármaco al sistema pulmonar que comprende partículas que tienen una densidad aparente con vibración menor que $0,4 \text{ g/cm}^3$ y un diámetro geométrico mayor que $5 \text{ }\mu\text{m}$, teniendo dichas partículas una pared de esferas huecas continua colapsada, teniendo dicha pared un espesor de pared menor que 150 nanómetros y una superficie específica externa de al menos aproximadamente $5 \text{ m}^2/\text{g}$, con la salvedad de que la composición no comprende 60/20/20 por ciento en peso de DPPC, lactosa y albúmina.
- 25 7. La composición particulada de la reivindicación 6, en la cual al menos 70% de las partículas tienen una fracción de partículas finas menores que $5,6 \text{ }\mu\text{m}$.
8. Un método para maximizar el suministro de fármaco al sistema pulmonar que comprende:
 - 30 (a) secar por pulverización una mixtura que comprende el fármaco y un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar partículas secadas por pulverización de acuerdo con la reivindicación 1;
 - (b) medir un espesor medio de pared de las partículas secadas por pulverización;
 - 35 (c) ajustar las condiciones de secado por pulverización para minimizar el espesor medio de pared;
 - (d) recoger las partículas secadas por pulverización que tienen espesor medio de pared minimizado.

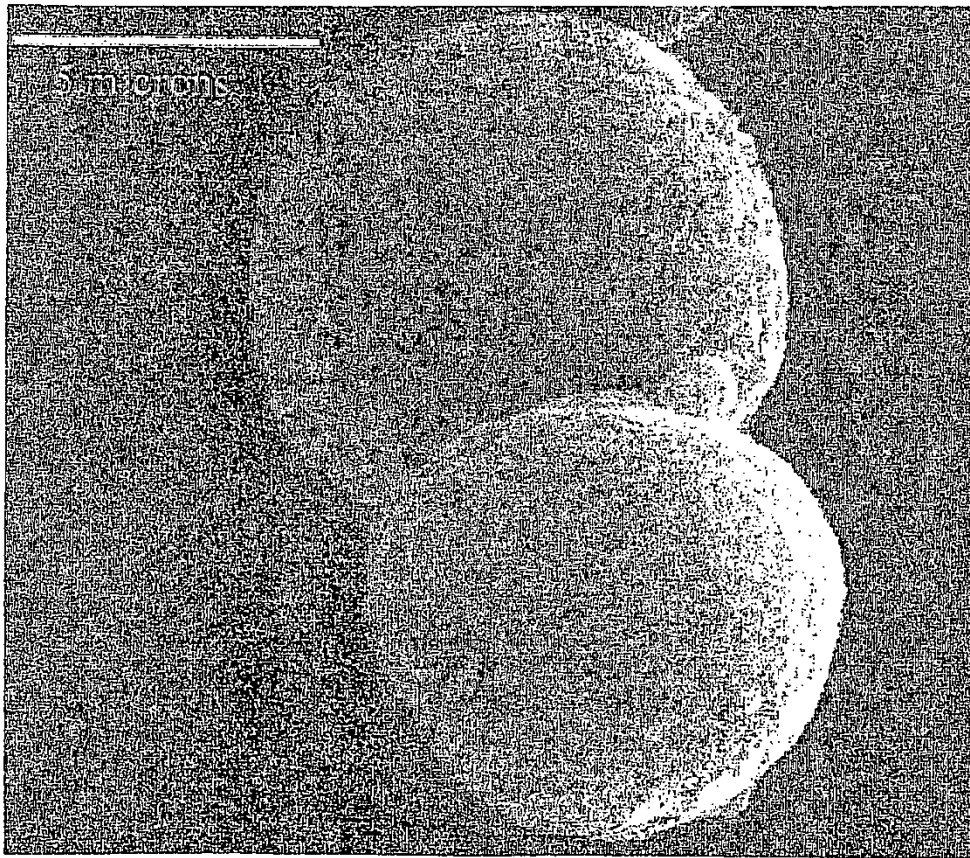


Figura 1

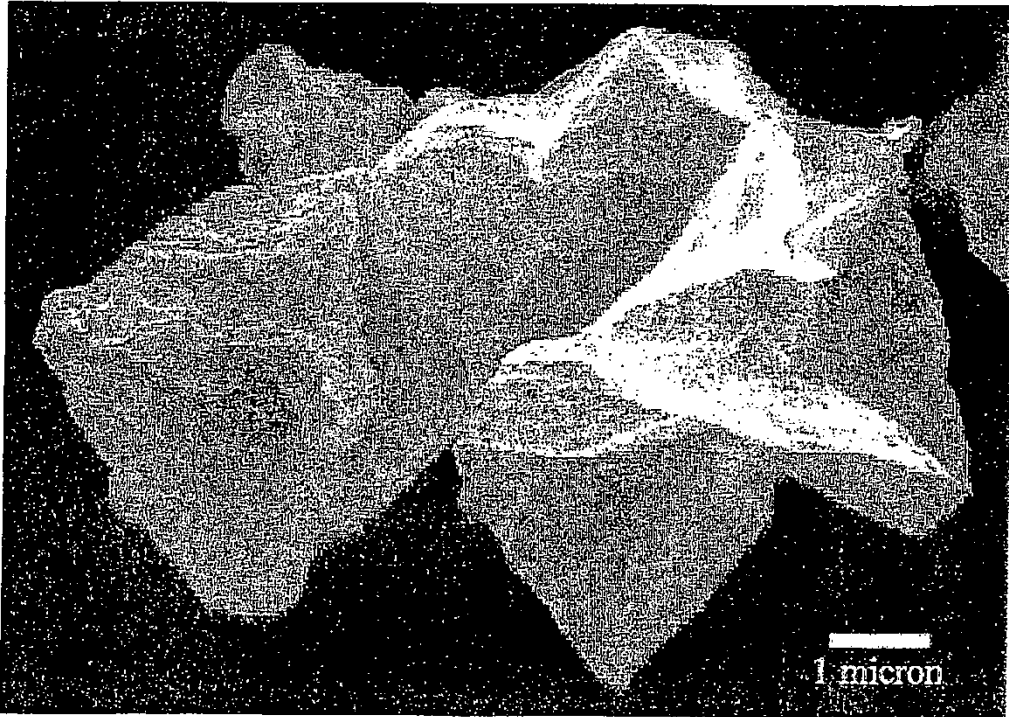


Figura 2

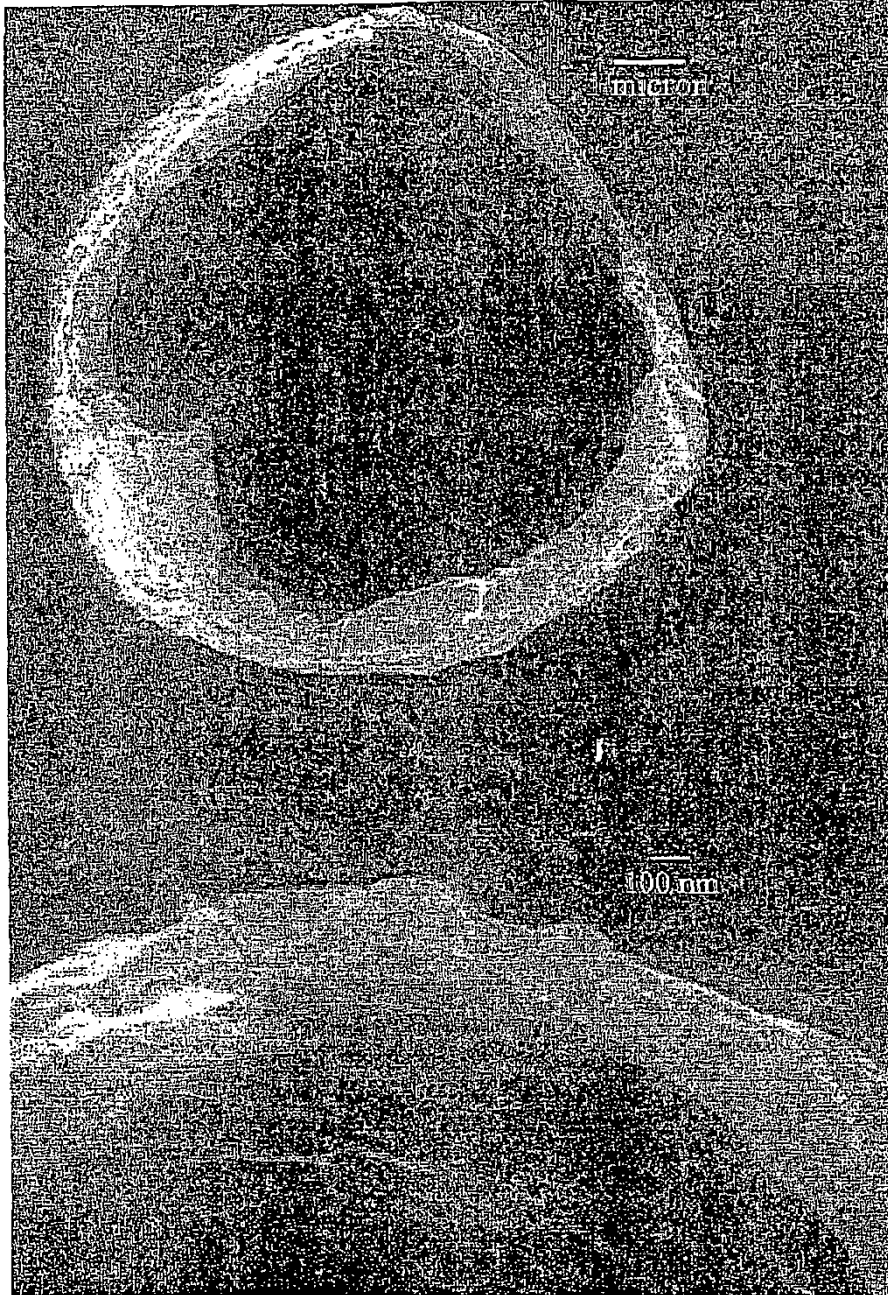


Figura 3

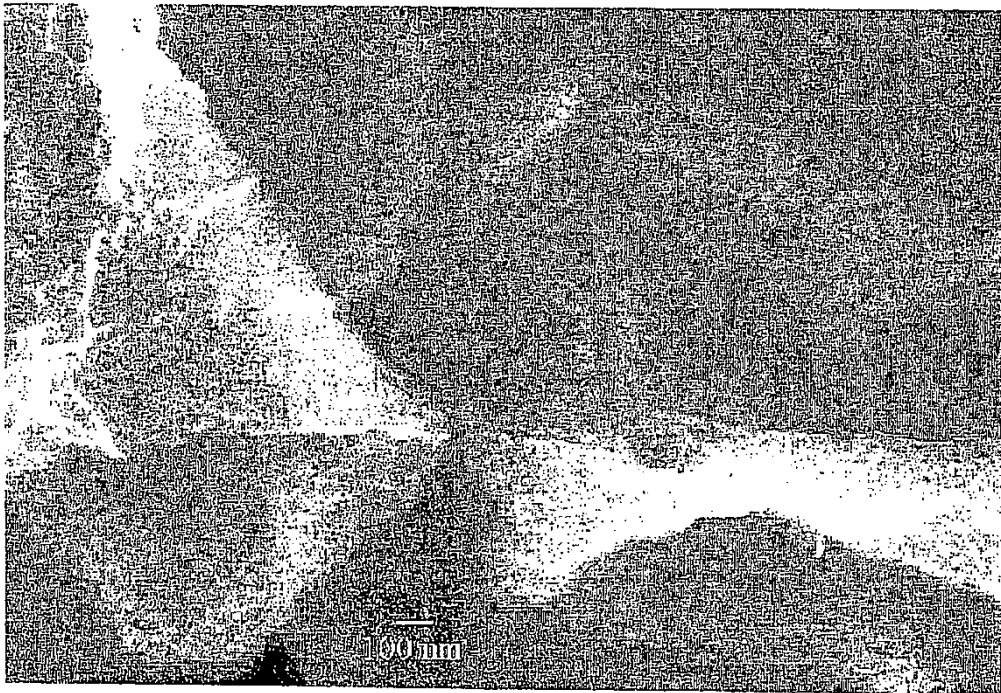


Figura 4