

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 676**

51 Int. Cl.:

|                     |           |                  |           |
|---------------------|-----------|------------------|-----------|
| <b>A61K 47/26</b>   | (2006.01) | <b>A61K 9/14</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/10</b>    | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/192</b>  | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/222</b>  | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/405</b>  | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/41</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/4174</b> | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 31/573</b>  | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 47/24</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61K 47/32</b>   | (2006.01) |                  |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009** **E 09814279 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2345426**

54 Título: **Polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, método para producir el mismo y suspensión del mismo**

30 Prioridad:

**19.09.2008 JP 2008241855**

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

**12.06.2014**

73 Titular/es:

**ACTIVUS PHARMA CO., LTD. (100.0%)**  
**1-17-25, Kitahon-cho**  
**Funabashi-shi, Chiba 273-0864, JP**

72 Inventor/es:

**HIROKAWA, TAKASHI;**  
**TADA, TAKAHIRO y**  
**NIHIRA, JUN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 467 676 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**

Polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, método para producir el mismo y suspensión del mismo.

## Área técnica

La presente invención se refiere a un método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, que consiste en mezclar un polvo de un compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino y una sal fisiológicamente aceptable; y pulverizar finamente el polvo del compuesto orgánico manteniéndolo en forma de masa mediante la adición gota a gota de un poliol fisiológicamente aceptable; agregar una lecitina durante y/o después de la pulverización fina; y eliminar al menos la sal y el poliol después de la pulverización fina. Además, la invención se refiere al polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico en sí mismo y a una suspensión en la cual se dispersa el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico.

## Antecedentes técnicos

La acción eficaz de un principio activo de una formulación requiere que dicho principio activo alcance a través de los vasos sanguíneos del cuerpo el sitio de destino. Los capilares, que son los más estrechos de los vasos sanguíneos, tienen aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  de diámetro. Por lo tanto, para que un compuesto orgánico con principios activos pase a través de los capilares sin causar oclusión, el compuesto orgánico debe tener un diámetro de partícula menor a 5  $\mu\text{m}$ .

Lograr una mayor biodisponibilidad para una formulación es muy importante en la práctica médica y la producción farmacéutica porque reduce la dosis y por lo tanto causa menos efectos secundarios en el organismo vivo. Generalmente, la biodisponibilidad de una formulación depende de las propiedades fisicoquímicas, la forma farmacéutica y la vía de administración del fármaco. Por ejemplo, si bien una formulación oral tiene las ventajas de ser conveniente y causar poco estrés en comparación con una preparación inyectable (parenteral), tiene la desventaja de proporcionar una baja biodisponibilidad. La formulación oral penetra en el intestino a través del estómago y el duodeno, se absorbe principalmente pasando desde el tracto intestinal a la sangre y es transportada al hígado a través de la vena porta. La formulación oral se descompone parcialmente por acción del ácido gástrico y análogos o se convierte en una sustancia totalmente diferente al ser metabolizada en el hígado durante el curso del pasaje a través de dicha larga ruta. Una de las razones principales de la baja biodisponibilidad es que la formulación oral es absorbida menos fácilmente desde los órganos digestivos como el intestino. Para mejorar la biodisponibilidad de una formulación, es necesario reducir el tamaño del compuesto orgánico que contiene principios activos hasta un nivel necesario para facilitar la absorción del compuesto a través del pasaje desde los órganos digestivos a la sangre.

Entre las formulaciones, unas cuantas contienen un compuesto orgánico poco soluble en agua o insoluble en agua como principio activo. Una formulación que contenía el compuesto orgánico poco soluble en agua o insoluble en agua como principio activo ha sido administrada previamente al organismo vivo mediante reducción del tamaño del compuesto orgánico, empleando un método que implica disolver el compuesto orgánico en un solvente orgánico antes de dispensarlo, un método que implica someter el compuesto orgánico a disolución térmica antes de formar una emulsión del compuesto (véase por ejemplo bibliografías de patentes 1 y 2), un método que implica convertir el compuesto orgánico en granos finos con un tamaño del orden de micrómetros seguido de mezcla con agua, o similar.

Sin embargo, un solvente orgánico que disuelva un compuesto orgánico puede causar un suceso médicamente indeseable; por lo tanto, es necesario reducir al mínimo el uso de dicho solvente orgánico. Además, muchos de los compuestos orgánicos que tienen principios activos tienen un punto de fusión que es casi el mismo que su punto de descomposición; por lo tanto, estos compuestos orgánicos son propensos a descomponerse al mismo tiempo que son disueltos térmicamente y de tal modo transformarse en compuestos incapaces de ser principios activos. Además, otro problema es que es difícil utilizar el método de disolución térmica con compuestos orgánicos que tienen puntos de fusión altos.

Con los recientes avances de la nanotecnología, la atención se ha dirigido a un método para convertir los compuestos orgánicos en granos finos mediante pulverización fina con medios mecánicos. Por ejemplo, se conoce un método que implica pulverizar finamente un principio activo agroquímico sólido con un molino de perlas usando perlas de cerámica, vidrio o similares (véase por ejemplo, bibliografía de patente 3). Además, también se conoce un método que consiste en pulverizar finamente un compuesto orgánico para usar en agentes que absorben la radiación ultravioleta utilizando un dispositivo de pulverización como un molino de bolas rotatorio (véase por ejemplo, bibliografía de patente 4). Asimismo, también se sabe que un método denominado molienda con sal y solvente, que es un método para pulverizar finamente un pigmento, implica someter dioxazina cruda a pulverización fina en húmedo en una sal inorgánica y un líquido orgánico de un alcohol o un poliol (véase por ejemplo, bibliografía de patente 5).

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- 5 Bibliografía de patente 1  
Patente japonesa abierta a inspección pública Nº 2007-23051
  - Bibliografía de patente 2  
Publicación nacional de solicitud de patente internacional Nº 2003-531162
  - 10 Bibliografía de patente 3  
Patente japonesa abierta a inspección pública Nº 2003-286105
  - Bibliografía de patente 4  
Patente japonesa abierta a inspección pública Nº H11-100317
- EP 0 499 299 A2 da a conocer nanopartículas de fármaco de superficie modificada que tienen una partícula promedio eficaz de tamaño inferior a aproximadamente 400 nm, donde los posibles principios activos son por ejemplo anfotericina B, indometacina y ketoprofeno. Aunque se da a conocer la lecitina como un modificador de la superficie preferido, EP 0 499 299 A2 no llega a dar a conocer la adición de un polímero de carboxivinilo.
- U.S. 2007/0178051 A1 apunta a composiciones estériles de glucocorticoesteroides útiles en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y otras afecciones inflamatorias y alérgicas en pacientes pediátricos y adultos. Por ejemplo, U.S. 2007/0178051 A1 da a conocer partículas de budesonida con un tamaño de partícula menor de aproximadamente 400 nm con lecitina, sin embargo, no llega a dar a conocer la adición de un polímero de carboxivinilo.
- EP 1 849 830 A1 apunta a una composición con un diámetro mediano de no más de 1 µm, que contiene una sustancia poco soluble en agua y polivinilpirrolidona o un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, sin embargo, no llega a dar a conocer partículas combinadas en las cuales la lecitina sea acarreada sobre la superficie de esas partículas.
- JP 6 228454 A se refiere a la producción de un pigmento de dioxazina tipo beta mediante incorporación de dioxazina cruda con una cantidad específica de un derivado específico de dioxazina en presencia de un auxiliar de molienda como una sal inorgánica seguida de la molienda en húmedo, sin embargo, no llega a dar a conocer partículas combinadas en las cuales la lecitina sea acarreada sobre la superficie de esas partículas.
- Resumen de la invención
- Problema técnico
- Sin embargo, un método de pulverización fina que utilice un medio duro como en el molino de perlas y el molino de bolas rotatorio, tiene el problema de que cuando se pulverizan finamente, las partículas del compuesto orgánico se contaminan con el medio duro y un polvo de desgaste generado en el recipiente desgastado del molino. En contraste, el método de molienda con sal y solvente utiliza una sal como herramienta de pulverización fina; así, incluso si la sal se desgasta o tritura en las partículas del compuesto orgánico que está siendo pulverizado finamente, la sal se puede eliminar por lavado con agua después de la pulverización fina. Como resultado, este método tiene la ventaja de ser menos propenso a plantear un problema de contaminación en comparación con el método de pulverización fina anterior que utiliza un medio duro.
- Sin embargo, aunque el método de molienda con sal y solvente es un método útil para la pulverización fina de pigmentos orgánicos como dioxazina y ftalocianina de cobre, existe alguna duda acerca de la magnitud de la pulverización fina y acerca de si es un método de pulverización fina aplicable a compuestos orgánicos para uso médico. En particular, los compuestos orgánicos como principios activos para productos farmacéuticos deben ser pulverizados finamente manteniendo sus formas cristalinas; sin embargo, puesto que la disolución de dichos compuestos orgánicos en un medio líquido provoca disolución y re-elución incluso con trazas, lo que resulta en una forma cristalina que es diferente de la forma anterior a la pulverización fina o una forma amorfa, se sabe que la selección del medio líquido es muy difícil (Pharmaceutical Development and Technology, Vol. 9, Nº 1, pp. 1-13 (2004)). Muchos de los pigmentos orgánicos pulverizados finamente por el método de molienda con sal y solvente son aquellos que desarrollan un color debido a la estructura cristalina y sus estructuras químicas tienen cada una menos sustituyentes y elevada planaridad molecular, lo que resulta en una estructura cristalina compacta. Como resultado, muchos de los materiales pulverizados finamente son compuestos con alto punto de fusión (punto de fusión: 350 °C o superior) y tienen la característica de una baja solubilidad en solventes. El método de molienda con sal y solvente se cree que es aprovechable porque se utiliza para pulverizar finamente pigmentos que tienen una solubilidad especialmente baja entre otros compuestos orgánicos poco solubles. Un compuesto orgánico para uso médico tiene a menudo características significativamente diferentes como una red cristalina dispersa, un punto de fusión bajo o una alta solubilidad en solventes, en comparación con un pigmento. Cuando el método se aplicaba a un compuesto orgánico para uso médico de este tipo, se creía que el compuesto orgánico era disuelto por el solvente y era incapaz de ser pulverizado finamente.

Antes de la presente invención, los inventores intentaron pulverizar finamente un compuesto orgánico para uso médico mezclando una sal con el compuesto y tuvieron éxito en la búsqueda de un método capaz de pulverizar finamente el compuesto hasta un nivel útil para un medicamento. Sin embargo, se requieren las mejoras siguientes en la conversión del compuesto orgánico para uso médico en granos finos. Es decir, se requieren los tres puntos siguientes: 1) seguir mejorando la eficacia de la pulverización fina, 2) impedir que los granos finos resultantes se vuelvan a agregar y 3) evitar la reducción de la tasa de recuperación del compuesto orgánico nanonizado para uso médico. Además de una nueva agregación, la conversión del compuesto orgánico para uso médico en granos finos a un nivel de nanopartícula puede provocar la disolución del compuesto orgánico para uso médico en el agua de lavado, incluso si es poco soluble en agua, debido a la mayor área superficial específica del mismo. Generalmente, una sustancia poco soluble en agua se clasifica en dos tipos: insoluble en agua y muy ligeramente soluble en agua. Esta última incluye una sustancia capaz de ser disuelta cuando se toma el tiempo suficiente; esta sustancia se clasifica como sustancia poco soluble en agua cuando su tiempo de disolución es tan prolongado que es inadecuada para uso industrial. Por otra parte, un aumento en el área superficial específica debido a la conversión en granos finos puede aumentar la superficie de contacto con el agua y aumentar la velocidad de disolución.

Las nanopartículas dispersadas establemente se tornan muy difíciles de recolectar en el "paso de filtración (separación)-lavado" debido a su configuración microscópica. Esto es porque pasan a través de un filtro o similar en el paso de filtración y no se precipitan suficientemente en el paso de centrifugación. Por lo tanto, una elevada eficacia de pulverización fina, una elevada redispersibilidad y una elevada eficacia de recolección representan exigencias contradictorias entre sí.

La presente invención se hizo para cumplir con esas exigencias y está destinada a proporcionar un medicamento poco contaminado con un medio de pulverización fina, seguro y con mayor biodisponibilidad.

#### Solución al problema

Como resultado de estudios intensivos para resolver los problemas descritos antes, los inventores de la presente encontraron que, además de una sal fisiológicamente aceptable y un poliol fisiológicamente aceptable, se puede agregar un polímero de carboxivinilo al polvo del compuesto orgánico, seguido de la pulverización fina de la mezcla para pulverizar el polvo del compuesto orgánico con una alta eficacia, y que la sal y el poliol se pueden eliminar después de la pulverización fina para producir un polvo del compuesto orgánico que tenga un diámetro promedio de partícula extremadamente pequeño y una forma en la cual la superficie de cada partícula del compuesto orgánico esté parcial o totalmente cubierta por el polímero de carboxivinilo manteniendo simultáneamente su estructura cristalina. Además, los inventores de la presente encontraron que se puede agregar una lecitina al compuesto orgánico convertido en granos, que luego se somete al tratamiento de mezcla para producir un polvo del compuesto orgánico rico en dispersabilidad y excelente en eficacia de recolección, logrando así la presente invención superior. En este sentido, el polímero de carboxivinilo se puede agregar, o no, cuando se agrega la lecitina.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico que tiene la superficie de las partículas de un compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino, donde el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico está constituido por partículas combinadas en las cuales es acarreada una lecitina y un polímero de carboxivinilo sobre la superficie de dichas partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, o es acarreada una lecitina sobre la superficie de un polímero de carboxivinilo que es acarreado sobre la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, donde dichas partículas combinadas tienen un diámetro promedio de partícula de 400 nm o menor calculado en términos de volumen, convertido a partir del área superficial específica BET; a una suspensión que contiene el polvo, y a un método de pulverización fina para obtener el polvo con alta eficacia de recolección.

Más específicamente, la presente invención es como sigue.

(1) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la presente invención tiene la superficie de las partículas de un compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino, donde el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico está constituido por partículas combinadas en las que es acarreada una lecitina y un polímero de carboxivinilo sobre la superficie de dichas partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, o es acarreada una lecitina sobre la superficie de un polímero de carboxivinilo que es acarreado sobre la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, donde dichas partículas combinadas tienen un diámetro promedio de partícula de 400 nm o menor calculado en términos de volumen, convertido a partir del área superficial específica BET.

(2) El compuesto orgánico es preferentemente uno o más del grupo que consiste en fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramide, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacetamida, etofenato, primidona, diazepam, nitrazepam,

clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidíxico, cloramfenicol, cloroxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol.

(3) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico es preferentemente polvo de fenofibrato con un diámetro promedio de partícula entre 50 y 400 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(4) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente polvo de felbinac con un diámetro promedio de partícula entre 50 y 400 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(5) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente polvo de hidrato de pranlukast con un diámetro promedio de partícula entre 20 y 70 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(6) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente polvo de miconazol con un diámetro promedio de partícula entre 50 y 300 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(7) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente polvo de propionato de fluticasona con un diámetro promedio de partícula entre 20 y 100 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(8) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente polvo de indometacina con un diámetro promedio de partícula entre 20 y 120 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

(9) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la presente invención tiene además una lecitina sobre la superficie de un polímero de carboxivinilo o las partículas del compuesto orgánico.

(10) La presente invención es una suspensión en la cual está disperso el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con el punto (9).

(11) El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la presente invención comprende: mezclar un polvo de un compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino y una sal fisiológicamente aceptable, y pulverizar finamente el polvo del compuesto orgánico manteniéndolo en forma de masa mediante la adición gota a gota de un poliol fisiológicamente aceptable; agregar una lecitina durante y/o después de la pulverización fina; y eliminar al menos la sal y el poliol después de la pulverización fina.

(13) El compuesto orgánico es preferentemente uno o más del grupo que consiste en fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramida, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamiloamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacetimida, etotoína, primidona, diazepam, nitrazepam, clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidíxico, cloramfenicol, cloroxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol.

(14) La sal es preferentemente una o más del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, malato de sodio, citrato de sodio, citrato disódico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de potasio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disódico y fosfato dipotásico.

(15) El poliol es preferentemente glicerina, propilenglicol o polietilenglicol.

(16) La sal y el poliol son preferentemente cloruro de sodio y glicerina, respectivamente.

(17) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la presente invención consiste en partículas combinadas en las cuales son acarreados una lecitina y un polímero de carboxivinilo sobre la superficie de dichas partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, o una lecitina es acarreada sobre la superficie de un polímero de carboxivinilo que es acarreado sobre la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua. Las partículas combinadas que constituyen el polvo tienen preferentemente un diámetro promedio de partícula de 400 nm o menor calculado en términos de volumen.

(18) El compuesto orgánico es preferentemente uno o más del grupo que consiste en fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramida, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxycinamiloamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacemida, etotoína, primidona, diazepam, nitrazepam, clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidíxico, cloramfenicol, clorzoxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol.

(19) El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también es preferentemente un polvo de al menos uno entre: anfotericina B, aciclovir e indometacina, con un diámetro promedio de partícula entre 50 y 250 nm.

(20) La presente invención también es una suspensión en la cual está disperso el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con al menos uno de los puntos 17 a 19.

(21) El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la presente invención comprende: mezclar un polvo de un compuesto orgánico poco soluble en agua y una sal fisiológicamente aceptable, y pulverizar finamente el polvo del compuesto orgánico manteniéndolo en forma de masa mediante la adición gota a gota de un poliol fisiológicamente aceptable; agregar una lecitina durante y/o después de la pulverización fina; y eliminar al menos la sal y el poliol después de la pulverización fina.

Según la presente invención, el "diámetro promedio de partícula convertido a partir del área superficial específica BET" se calcula convirtiendo un valor del área superficial específica medida por el método de flujo BET (tipo un punto) en el diámetro de una partícula esférica hipotética. La fórmula 1 siguiente es una fórmula de conversión para convertir un valor de área superficial específica en el diámetro. Aquí, D es un diámetro promedio de partícula,  $\rho$  es la densidad de un sólido, S es un área superficial específica y  $\alpha$  es un factor de forma.  $\alpha$  es 6 para las partículas esféricas.

$$D = \alpha / (\rho \cdot S) \dots \quad (\text{formula 1})$$

El método de flujo BET es preferentemente un método para medir el área superficial específica mediante el procedimiento siguiente. Una mezcla de gases de nitrógeno y helio se hace fluir en una celda en la cual se coloca una muestra que se va a medir, seguido del enfriamiento de la muestra con nitrógeno líquido. Luego, solo el nitrógeno gaseoso se adsorbe en la superficie de la muestra. Posteriormente, cuando la celda se vuelve a la temperatura ordinaria, se produce la desorción del gas. Durante la desorción del gas, la proporción de nitrógeno gaseoso en la mezcla de gases que fluye a través de un detector llega a ser más grande que la proporción de nitrógeno gaseoso que fluye a través de otro detector. La diferencia entre las señales de esos detectores representa la cantidad de adsorción, que permite la medición del área superficial específica.

El "compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico" según la presente invención tiene preferentemente un punto de fusión entre 80 y 400 °C. El punto de fusión del compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico según la presente invención es preferentemente entre 80 y 360 °C, más preferentemente entre 80 y 320 °C, y muy preferentemente entre 80 y 280 °C.

A los efectos de la presente memoria, "poco soluble en agua" significa que la solubilidad de un compuesto orgánico en agua es baja hasta tal punto que el compuesto se ve afectado cuando se utiliza como un producto farmacéutico, y como se describió antes incluye tanto la propiedad de ser insoluble en agua como la propiedad de ser muy ligeramente soluble en agua. Respecto al concepto de poca solubilidad en agua en productos farmacéuticos, se puede remitir a una descripción farmacopeica en cada país. Por ejemplo, la solubilidad en agua del compuesto orgánico poco soluble en agua puede ser de aproximadamente 1 mg/mL o menos, a una temperatura de manipulación común para compuestos orgánicos para uso médico, por ejemplo, alrededor de la temperatura ambiente de 25 °C; es preferentemente de 0.5 mg/mL o menos, más preferentemente de 0.3 mg/mL y muy preferentemente de 0.1 mg/mL o menos.

El "compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico" según la presente invención es un compuesto orgánico poco soluble en agua cristalino para uso médico. A los efectos de la presente memoria, "cristalina" es una forma en la cual las moléculas se organizan regularmente; si una sustancia es o no cristalina, se puede determinar usando un método conocido por los expertos en el área, como el análisis térmico, la difracción de rayos X y la difracción electrónica. El compuesto orgánico poco soluble en agua cristalino para uso médico empleado en el método de la presente invención también es preferentemente un compuesto orgánico que tiene una forma cristalina más definida. No obstante, el "compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico" también incluye un compuesto orgánico amorfo sin el requisito esencial de que sea cristalino.

A los efectos de la presente memoria, el compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico puede ser un producto natural o un producto sintético. Los ejemplos de productos naturales pueden incluir compuestos orgánicos derivados de animales, compuestos orgánicos derivados de plantas o compuestos orgánicos derivados de microorganismos como levaduras. El compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico según la presente invención puede ser un compuesto orgánico o una mezcla de dos o más compuestos orgánicos.

Los ejemplos del compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico pueden incluir fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramida, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoilamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacetimida, etotoína, primidona, diazepam, nitrazepam, clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidíxico, cloramfenicol, clorzoxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol, se prefieren indometacina, nifedipina, acetato de cortisona, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoilamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, miconazol, pranlukast, dexametasona y zafirlukast.

A los efectos de la presente memoria, "composición para uso médico" no está particularmente limitada siempre que se use para tratar, prevenir o diagnosticar a seres humanos o animales. Por ejemplo, la composición para uso médico según la presente invención se puede administrar al interior, la superficie o similares del cuerpo humano o animal, o utilizar para tratar fuera del cuerpo sangre, urea o similares extraídas de un ser humano o un animal. Los ejemplos de la composición para uso médico pueden incluir un antipirético, un analgésico, un antiinflamatorio, un antigotoso, un agente terapéutico para la hiperuricemia, un hipnótico, un sedante, un ansiolítico, un antipsicótico, un antidepresivo, un antimaníaco, un psicoestimulante, un antiepiléptico, un relajante muscular, un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson, un agente para el sistema nervioso autónomo, un mejorador de la circulación cerebral y del metabolismo, un antialérgico, un cardiotónico, un antianginoso, un betabloqueante, un antagonista del Ca, un antiarrítmico, un antidiurético, un diurético, un hipotensor, un agente terapéutico para trastornos de la circulación periférica, un agente para la hiperlipidemia, un hipertensor, un estimulante respiratorio, un broncodilatador, un agente terapéutico para el asma, un antitusígeno, un expectorante, un agente terapéutico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un agente terapéutico para la úlcera péptica, un purgante, un antidiarreico/condicionador intestinal, un antidiabético, una preparación de hormona córticosuprarrenal, una preparación de hormonas sexuales, un agente para la osteoporosis, un mejorador del metabolismo óseo, una preparación de vitamina, un hematínico, una preparación coagulante de la sangre, un quimioterápico, un antibiótico, un antifúngico, un antiviral, un anticancerígeno, un inmunosupresor, un fármaco oftalmológico, un fármaco otorrinolaringológico, una preparación para una lesión de la mucosa oral, un agente dermatológico, un radiofármaco, un agente de diagnóstico, un agente para el estilo de vida y una medicina a base de hierbas.

Según la presente invención, el polímero de carboxivinilo puede tener una forma que cubra una parte pero no toda la superficie de la partícula del compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino, o que cubra por completo la superficie de la partícula, donde la lecitina está presente directamente sobre la superficie de la partícula del compuesto orgánico, o está presente sobre la superficie del polímero de carboxivinilo. A los efectos de la presente memoria, "fisiológicamente aceptable" significa ser ingerible sin causar ningún problema fisiológico particular; si una sustancia es, o no, una sustancia fisiológicamente aceptable se determina adecuadamente mediante la especie del organismo de ingestión, la forma de ingestión y similares. Los ejemplos de solvente fisiológicamente aceptable incluyen las sustancias aprobadas como aditivos o solventes para productos farmacéuticos o productos alimenticios y análogos.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede proporcionar un medicamento que tenga una baja contaminación con un medio de pulverización fina, que sea seguro y que tenga mayor biodisponibilidad.

Breve descripción de las figuras

[Figura 1]

La figura 1 es una fotografía SEM (microscopia electrónica de barrido) (aumento: 10 000 veces) del polvo de felbinac pulverizado finamente, obtenido en las condiciones del ejemplo 2.

[Figura 2]

Figura 2 es una fotografía SEM en la cual una parte del campo de visión que se muestra en la figura 1 esta agrandada (aumento: 20 000 veces).

[Figura 3]

La figura 3 es una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo de felbinac pulverizado finamente, obtenido en las condiciones del ejemplo 2.

[Figura 4]

La figura 4 es una fotografía SEM en la cual una parte del campo de visión que se muestra en la figura 3 esta agrandada (aumento: 20 000 veces).

[Figura 5]

La figura 5 es una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo de propionato de fluticasona pulverizado finamente, obtenido en las condiciones del ejemplo 5.

[Figura 6]

La figura 6 es una fotografía SEM en la cual una parte del campo de visión que se muestra en la figura 5 esta agrandada (aumento: 20 000 veces).

[Figura 7]

La figura 7 es una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo de propionato de fluticasona pulverizado finamente obtenido en las condiciones del ejemplo comparativo 5.

[Figura 8]

La figura 8 es una fotografía SEM en la cual una parte del campo de visión que se muestra en la figura 7 esta agrandada (aumento: 20 000 veces).

Descripción de las realizaciones

A continuación se describirán las realizaciones del polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico, el método de producción y la suspensión del mismo según la presente invención.

1. Polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico

El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico según una realización preferida tiene la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino, parcial o completamente cubierta por un polímero de carboxivinilo y tiene un diámetro promedio de partícula de las partículas de 400 nm o menos, convertido a partir del área superficial específica BET, en una forma cubierta por el polímero de carboxivinilo, donde el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico tiene además una lecitina sobre la superficie del polímero de carboxivinilo o el polvo del compuesto orgánico. Por lo tanto, el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico según esta invención está constituido por partículas en una forma que tiene una lecitina sobre la superficie de la partícula del compuesto orgánico o en una forma en la cual el compuesto orgánico y la lecitina forman una combinación, y también incluye las que tienen un diámetro promedio de partícula de 400 nm o menos calculado en términos de volumen.

(1) Compuesto orgánico

Los ejemplos del compuesto orgánico utilizado en el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico incluyen fenofibrato (punto de fusión: 80 a 83 °C), felbinac (punto de fusión: 163 a 166 °C), hidrato de pranlukast (punto de fusión: 231 a 235 °C), miconazol (punto de fusión: 84 a 87 °C), propionato de fluticasona (punto de fusión: aproximadamente 273 °C (descompuesto)), indometacina (punto de fusión: 155 a 162 °C), nifedipina (punto de fusión: 172 a 175 °C), nicardipina (punto de fusión: 136 a 138 °C), nimodipina (punto de fusión: 123 a 126 °C), dipiridamol (punto de fusión: 165 a 169 °C), disopiramida (punto de fusión: aproximadamente 204 °C), clorhidrato de prazosina (punto de fusión: aproximadamente 275 °C (descompuesto)), prednisolona (punto de fusión: aproximadamente 235 °C (descompuesta)), acetato de cortisona (punto de fusión: aproximadamente 240 °C (descompuesto)), dexametasona (punto de fusión: aproximadamente 245 °C (descompuesta)), betametasona (punto de fusión: aproximadamente 240 °C (descompuesta)), dipropionato de beclometasona (punto de fusión: aproximadamente 208 °C (descompuesto)), budesonida (punto de fusión: aproximadamente 240 °C (descompuesta)), acetónido de fluocinolona (punto de fusión: aproximadamente 266 a 274 °C (descompuesto)),

naproxeno (punto de fusión: 154 a 158 °C), ketoprofeno (punto de fusión: 94 a 97 °C), 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoilamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona (de aquí en adelante denominada derivado de quinolinona) (punto de fusión: 186 a 187 °C), fenitoína (punto de fusión: aproximadamente 296 °C (descompuesta)), fenacemida (punto de fusión: 214 a 216 °C), etotoína (punto de fusión: 90 a 95 °C), primidona (punto de fusión: 279 a 284 °C), diazepam (punto de fusión: 130 a 134 °C), nitrazepam (punto de fusión: aproximadamente 227 °C (descompuesto)), clonazepam (punto de fusión: aproximadamente 240 °C (descompuesto)), digitoxina (punto de fusión: aproximadamente 256 a 257 °C (descompuesta)), espironolactona (punto de fusión: 198 a 207 °C), triamtereno (punto de fusión: 316 °C), clortalidona (punto de fusión: 217 °C), politiazida (punto de fusión: 202.5 °C), benzotiazida (punto de fusión: 231.5 °C), griseofulvina (punto de fusión: 218 a 222 °C), ácido nalidíxico (punto de fusión: 225 a 231 °C), cloramfenicol (punto de fusión: 149 a 153 °C), clorzoxazina (punto de fusión: 188 a 192 °C), fenprobamato (punto de fusión: 102 a 105.5 °C), mequitazina (punto de fusión: 146 a 150 °C), bisbentamina (punto de fusión: 140 a 144 °C), acetónido de triamcinolona (punto de fusión: aproximadamente 290 °C (descompuesto)), fluconazol (punto de fusión: 137 a 141 °C), rifampicina (punto de fusión: 183 a 188 °C (descompuesto)), dacarbazina (punto de fusión: aproximadamente 204 °C (descompuesta)), mitomicina C (punto de fusión: 300 °C o superior), bicalutamida (punto de fusión: 190 a 195 °C), paclitaxel (punto de fusión: 220 a 223 °C), ubenimex (punto de fusión: aproximadamente 234 °C (descompuesto)), fumarato de clemastina (punto de fusión: 176 a 180 °C (descompuesto)), eritromicina (punto de fusión: 133 a 138 °C), anfotericina B (punto de fusión: 170 °C), cefixima (punto de fusión: aproximadamente 240 °C (descompuesta)), salazosulfapiridina (punto de fusión: 240 a 249 °C), esparfloxacin (punto de fusión: 266 °C (descompuesta)), tinidazol (punto de fusión: 125 a 129 °C), vidarabina (punto de fusión: 248 a 254 °C (descompuesto)), aciclovir (punto de fusión: 300 °C (descompuesto)), milrinona (punto de fusión: aproximadamente 317 °C (descompuesta)), digoxina (punto de fusión: aproximadamente 230 a 265 °C (descompuesta)), pindolol (punto de fusión: 169 a 173 °C), clorhidrato de propafenona (punto de fusión: 172 a 175 °C), amrinona (punto de fusión: aproximadamente 297 °C (descompuesta)), hidroclorotiazida (punto de fusión: 263 a 270 °C (descompuesta)), trandolapril (punto de fusión: 123 a 126 °C), candesartán cilexetil (punto de fusión: 163.6 a 164.1 °C (descompuesto)), urapidilo (punto de fusión: 156 a 161 °C), reserpina (punto de fusión: 264 a 265 °C (descompuesta)), metildopa (punto de fusión: 295 a 298 °C (descompuesta)), norepinefrina (punto de fusión: aproximadamente 191 °C (descompuesta)), simvastatina (punto de fusión: 135 a 138 °C), fluoximesterona (punto de fusión: 270 a 278 °C), estanozolol (punto de fusión: 230 a 242 °C), estradiol (punto de fusión: 175 a 180 °C), acetato de clormadinona (punto de fusión: 211 a 215 °C), falecalcitriol (punto de fusión: aproximadamente 143 °C), mazindol (punto de fusión: 177 a 184 °C (descompuesto)), citrato de sildenafil (punto de fusión: aproximadamente 200 a 201 °C), minoxidilo (punto de fusión: 248 °C), droperidol (punto de fusión: aproximadamente 145 a 149 °C), quazepam (punto de fusión: 148 a 151 °C), pentazocina (punto de fusión: 154 °C), propericiazina (punto de fusión: 113 a 118 °C), timiperona (punto de fusión: 200 a 203 °C), sulpirida (punto de fusión: 175 a 182 °C (descompuesta)), amoxapina (punto de fusión: 178 a 182 °C (descompuesta)), maleato de lisurida (punto de fusión: aproximadamente 195 °C (descompuesto)), nicergolina (punto de fusión: 134 a 138 °C (descompuesta)), biperideno (punto de fusión: 112 a 115 °C), levodopa (punto de fusión: aproximadamente 275 °C (descompuesta)), carbamato de clorfenesina (punto de fusión: 88 a 91 °C), dantroleno sódico (punto de fusión: 200 °C o superior (descompuesto)), fumarato de formoterol (punto de fusión: aproximadamente 138 °C (descompuesto)), atenolol (punto de fusión: 153 a 156 °C), riluzol (punto de fusión: aproximadamente 118 °C), flumazenilo (punto de fusión: 198 a 202 °C), teofilina (punto de fusión: 271 a 275 °C (descompuesta)), metotrexato (punto de fusión: 185 a 204 °C (descompuesto)), ácido amidotrizoico (punto de fusión: 291 a 308 °C (descompuesto)), cilostazol (punto de fusión: 158 a 162 °C), adenina (punto de fusión: aproximadamente 360 °C (descompuesta)), tolbutamida (punto de fusión: 126 a 132 °C), famotidina (punto de fusión: aproximadamente 164 °C (descompuesta)), ácido ursodesoxicólico (punto de fusión: 200 a 204 °C), sulindac (punto de fusión: 180 a 187 °C), pirenoxina (punto de fusión: aproximadamente 245 °C (descompuesta)), flunisolid (punto de fusión: aproximadamente 243 °C (descompuesta)), danazol (punto de fusión: 223 a 227 °C (descompuesto)), e hidrato de tacrolimus (punto de fusión: aproximadamente 130 a 133 °C). Estos compuestos orgánicos pueden utilizar los producidos por métodos conocidos.

## (2) Polímero de carboxivinilo

El polímero de carboxivinilo es un polímero de vinilo hinchable en agua a base de ácido acrílico, también conocido como un carbómero. Los carbómeros no están particularmente limitados siempre que se utilicen generalmente en productos farmacéuticos y se pueden utilizar solos o en una combinación de dos o más. Los ejemplos del carbómero que se puede utilizar son varios carbómeros diferentes en PM, por ejemplo, Carbopol (marca registrada) 934, Carbopol (marca) 940, Carbopol (marca registrada) 980, Carbopol (marca registrada) 981, Carbopol (marca registrada) 2984, Carbopol (marca registrada) 5984, Carbopol (marca registrada) EDT 2050, Carbopol (marca registrada) Ultrez 10, HIVISWAKO (marca registrada) 103, HIVISWAKO (marca registrada) 104 e HIVISWAKO (marca registrada) 105.

## (3) Lecitina

La lecitina es un compuesto que consta de un esqueleto de glicerina al cual están unidos residuos de ácidos grasos y un grupo fosfato unido a un compuesto básico o azúcar y también conocida como "acetilcolina". En general, se puede utilizar una lecitina de soja o colza, o de huevo de gallina. Sin embargo, el tipo de ésta no está particularmente limitado. La lecitina abarca diversos tipos como una lecitina cruda de aceite y grasa, una lecitina en polvo de alta pureza obtenida por deslipidación de la lecitina cruda, una lecitina fraccionada en la cual la proporción

de un ingrediente específico se aumenta utilizando un solvente, una técnica de cromatografía y similares, una lecitina que tiene una estabilidad a la oxidación aumentada por la hidrogenación parcial o completa seguida de purificación, una lecitina descompuesta enzimáticamente y una lecitina modificada enzimáticamente obtenida por tratamiento enzimático de estas lecitinas; todas estas lecitina se pueden utilizar.

## 2. Método para producir el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico

El método para producir el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico según la presente invención comprende los pasos de mezcla del polvo del compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino y una sal fisiológicamente aceptable, pulverización fina del polvo del compuesto orgánico manteniéndolo en forma de masa mediante la adición gota a gota de un poliol fisiológicamente aceptable; y eliminación de al menos la sal y el poliol después de la pulverización fina. Además, este método comprende el paso de adición de la lecitina durante y/o después de la pulverización fina.

### (1) Poliol

El poliol usado en el método de producción según la presente realización no está particularmente limitado siempre que pueda ser ingerido sin causar ningún problema fisiológico particular. El poliol fisiológicamente aceptable es preferentemente uno que tiene baja solubilidad en sal, que tiene alta solubilidad en agua, o que tiene un punto de congelación bajo y/o un alto punto de inflamación. Cuando se lleva a cabo convenientemente la eliminación después de la pulverización fina, el poliol fisiológicamente aceptable tiene preferentemente alta solubilidad en agua.

Los ejemplos del poliol pueden incluir glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol y dietilenglicol; se prefieren propilenglicol o glicerina. El poliol tiene preferentemente una viscosidad de 50 a 200 000 (dPa·S), más preferentemente de 1000 a 50000 (dPa·S), todavía más preferentemente de 5000 a 30000 (dPa·S).

La cantidad de uso del poliol es preferentemente de 0.7 a 50 partes en masa, más preferentemente de 2 a 15 partes en masa, aún más preferentemente de 3 a 10 partes en masa basada en 1 parte en masa del compuesto orgánico a ser pulverizado finamente. El tipo de poliol utilizado se puede determinar adecuadamente en consideración de la solubilidad del compuesto orgánico a ser pulverizado finamente. Además, los polioles se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de ellos.

### (2) Sal

La sal utilizada en el método de producción según la presente realización no está particularmente limitada siempre que pueda ser ingerida sin causar ningún problema fisiológico particular. La sal fisiológicamente aceptable es preferentemente una sal con baja solubilidad en el poliol, una sal con alta solubilidad en agua y/o una sal con baja higroscopicidad y una dureza adecuada para la pulverización fina del compuesto orgánico. La sal es más preferentemente una sal que combina dos o más de esas propiedades. La solubilidad de la sal en el poliol es preferentemente de 10% (masa/volumen) o menor. Cuando se lleva a cabo convenientemente la eliminación de la sal después de la pulverización fina, la sal es preferentemente una sal que tiene alta solubilidad en agua.

Los ejemplos de la sal preferida incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, malato de sodio, citrato de sodio, citrato disódico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de potasio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disódico y fosfato dipotásico. Se pueden mencionar cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, sulfato de calcio, citrato de sodio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disódico, fosfato dipotásico y análogos, y se prefiere el cloruro de sodio.

La sal también se puede someter al ajuste del diámetro de sus partículas realizando una pulverización fina o similar antes de la mezcla con el compuesto orgánico poco soluble en agua para uso médico. Cuando el diámetro de la partícula de la sal se ajusta por adelantado, el diámetro promedio en volumen de las partículas puede ser, por ejemplo, 5 a 300  $\mu\text{m}$  o 10 a 200  $\mu\text{m}$ ; sin embargo, es preferentemente 0.01 a 300  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 0.1 a 100  $\mu\text{m}$ , aún más preferentemente 0.5 a 50  $\mu\text{m}$ , muy preferentemente 1 a 5  $\mu\text{m}$ . La cantidad de uso de la sal es preferentemente 1 a 100 partes en masa, más preferentemente de 5 a 50 partes en masa, aún más preferentemente de 10 a 30 partes en masa basada en 1 parte en masa del compuesto orgánico a ser pulverizado finamente. Además, las sales se pueden usar solas o en una mezcla de dos o más de ellas.

### (3) Proceso de producción

El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico según la presente realización se produce preferentemente a través de un "paso de pulverización fina", un "paso de mezcla de lecitina", un "paso de filtración-lavado" y un "paso de secado", en ese orden. Sin embargo, el "paso de pulverización fina" y el "paso de mezcla de lecitina" también se pueden llevar a cabo como un paso integrado para mezclar la lecitina en la partículas pulverizadas finamente durante la pulverización fina. Cuando se produce la suspensión que contiene un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, se mezcla agua con el polvo del compuesto orgánico combinado

para uso médico obtenido a través de los pasos anteriores, opcionalmente luego de agregar un dispersante. El “paso de pulverización fina”, “paso de mezcla de lecitina”, “paso de filtración (separación)-lavado” y el “paso de secado” se describen a continuación.

#### 5 (4) Paso de pulverización fina

En el método de producción según la presente realización, el dispositivo de pulverización fina utilizado para la pulverización fina en húmedo del compuesto orgánico se puede usar sin ninguna limitación particular, siempre que tenga la capacidad de pulverizar finamente el compuesto orgánico por medios mecánicos. Los ejemplos del dispositivo de pulverización fina pueden incluir dispositivos de pulverización fina utilizados corrientemente como una amasadora, un rodillo doble, un rodillo triple, un molino de desgaste, una trituradora Hoover, una amasadora de disco cuchilla-dispersora y un extrusor de dos tornillos.

Para pulverizar finamente el compuesto orgánico, dicho compuesto orgánico, la sal y el polímero de carboxivinilo se cargan preferentemente en un dispositivo de pulverización fina y se amasan mientras se añade lentamente el poliol. La viscosidad durante el amasado se puede determinar apropiadamente por los tipos de compuesto orgánico a pulverizar finamente, la sal y el poliol. La temperatura durante la pulverización fina se puede determinar adecuadamente en consideración del compuesto orgánico a pulverizar finamente, el dispositivo de pulverización fina y similares. La temperatura durante la pulverización fina no está limitada particularmente siempre que dicha temperatura sea capaz de reducir la fusión o descomposición del compuesto orgánico; sin embargo es preferentemente de -50 a 50 °C, más preferentemente de -20 a 30 °C y muy preferentemente de -10 a 25 °C. El tiempo de la pulverización fina se puede determinar adecuadamente en consideración del compuesto orgánico a pulverizar finamente, el dispositivo de pulverización fina y similares. El tiempo de la pulverización fina puede ser, por ejemplo, 1 a 50 horas, y es preferentemente 3 a 30 horas, más preferentemente 5 a 20 horas y muy preferentemente 6 a 18 horas.

La cantidad de uso del polímero de carboxivinilo es preferentemente de 0.002 a 0.9 partes en masa, más preferentemente de 0.005 a 0.4 partes en masa, aún más preferentemente de 0.03 a 0.07 partes en masa basada en 1 parte en masa del compuesto orgánico a ser pulverizado finamente. El tipo de polímero de carboxivinilo utilizado se puede determinar adecuadamente en consideración del tipo de compuesto orgánico a pulverizar finamente. Además, los polímeros de carboxivinilo se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de ellos que tengan diferente PM.

#### 35 (5) Paso de mezcla de la lecitina

La lecitina se mezcla con el material amasado que está siendo pulverizado finamente o que ha sido pulverizado finamente. El material amasado puede no contener el polímero de carboxivinilo. El paso de mezcla se puede llevar a cabo mezclando la lecitina antes o durante la pulverización fina en el dispositivo de pulverización fina y continuando el amasado en el mismo dispositivo de pulverización fina. Además, también se puede proporcionar otro dispositivo para mezclar (un dispositivo de mezcla) para transferir el material amasado luego de la pulverización fina al dispositivo de mezcla, seguido de la adición de lecitina a éste para realizar el paso de mezcla. La cantidad de uso de la lecitina es preferentemente de 0.01 a 10 partes en masa, más preferentemente de 0.05 a 2 partes en masa, aún más preferentemente de 0.1 a 1.0 partes en masa basada en 1 parte en masa del compuesto orgánico a ser pulverizado finamente. La lecitina se puede agregar sola; sin embargo, también se puede agregar una mezcla de la lecitina y el poliol. En el último caso, para la relación de mezcla (relación en peso) de la lecitina y el poliol, la cantidad de poliol es de 1 a 10 partes en masa, más preferentemente de 1.5 a 5 partes en masa, aún más preferentemente de 2 a 4 partes en masa basada en 1 parte en masa de la lecitina.

#### 50 (6) Paso de filtración (separación)-lavado

Después de mezclar la lecitina, se llevan a cabo la filtración y el lavado a fin de eliminar al menos la sal y el poliol para proporcionar un polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico finamente pulverizado hasta un tamaño deseado. Específicamente, el material amasado después de mezclar la lecitina se puede colocar en un solvente, que después se mezcla uniformemente utilizando un homogeneizador o similar, y se lava con agua para eliminar la sal y el poliol. El solvente utilizado para mezclar uniformemente el material amasado no está particularmente limitado siempre que sea un solvente en el cual el poliol y la sal se disuelven fácilmente, pero el compuesto orgánico pulverizado finamente no se disuelve fácilmente, y que sea fisiológicamente aceptable. Preferentemente el solvente es agua; sin embargo se pueden usar otros solventes distintos de agua. Los ejemplos del solvente distinto de agua incluyen una solución mezclada de un solvente orgánico como ácido acético, metanol y etanol y agua. El método de filtración no está particularmente limitado, y puede ser un método bien conocido utilizado para filtrar material que contenga un compuesto orgánico. Los ejemplos del método de filtración incluyen un método de filtración al vacío, un método de filtración a presión y un método de ultrafiltración por membrana. Como método para eliminar la sal y el poliol de la forma que lo hace la filtración, también se dispone de un método de centrifugación. Un método específico de centrifugación implica colocar el material amasado mezclado con lecitina en un solvente, que después se mezcla uniformemente utilizando un homogeneizador o similar, seguido de precipitación del compuesto orgánico pulverizado finamente por la centrifuga y eliminación del sobrenadante. Esta

operación se puede repetir para eliminar la sal y el poliol. Se puede medir la conductividad eléctrica del sobrenadante para determinar el punto final del lavado. Es decir, por ejemplo, si la conductividad eléctrica del sobrenadante es 10  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , entonces se puede estimar que la concentración de cloruro de sodio es de aproximadamente 5 ppm; por lo tanto, se podría determinar la conductividad eléctrica en el punto final para la adaptación a las características de la sustancia.

Las partículas pulverizadas finamente del polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico tienden a agregarse debido a que tienen generalmente una elevada energía superficial. Por consiguiente, se puede añadir un aditivo para evitar una agregación secundaria de las partículas luego de eliminar la sal y análogos. Los ejemplos del agente para la prevención de la agregación secundaria incluyen alquilsulfatos, sales de N-alquiloil metil taurina, etanol, glicerina, propilenglicol, citrato de sodio, lecitina de soja purificada, fosfolípidos, D-sorbitol, lactosa, xilitol, goma arábica, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, polioxietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, alquilbenzenosulfonatos, sales de éster de ácido sulfosuccínico, polioxietileno-polioxipropilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, polímeros de carboxivinilo, N-acilglutaminatos, copolímeros de acrilato, copolímeros de metacrilato, caseína sódica, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Se prefieren particularmente los alquilsulfatos y las sales de N-alquiloil metil taurina; entre otros, se prefieren dodecilsulfato de sodio y N-miristoil metil taurina sódica. Estos agentes que previenen la agregación secundaria se pueden usar solos o en una mezcla de dos o más de ellos.

#### (7) Método de secado

Después de eliminar la sal y el poliol (se habla de "eliminación" cuando se reducen aunque la eliminación no sea total), se puede llevar a cabo un tratamiento de secado para eliminar el solvente utilizado en la eliminación de la sal y análogos del polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico resultante. El método de secado no está particularmente limitado, y puede ser un método utilizado convencionalmente para secar compuestos orgánicos. Los ejemplos de método de secado incluyen un método de secado al vacío, un método de liofilización, un método de secado por aspersión y un método de secado por congelación-aspersión. La temperatura de secado o el tiempo de secado para el proceso de secado no están particularmente limitados; sin embargo, el secado se lleva a cabo preferentemente a baja temperatura y se realiza preferentemente mediante un método de secado al vacío, un método de liofilización, un método de secado por aspersión o un método de secado por congelación-aspersión para mantener la estabilidad química de las partículas del compuesto orgánico combinado para uso médico y evitar la agregación secundaria de las partículas.

#### 3. Forma farmacéutica

Las partículas finas que constituyen el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico obtenido por el método de producción según la presente realización tienen un diámetro promedio de partícula que varía preferentemente entre 20 y 400 nm, más preferentemente entre 20 y 300 nm o menos, aún más preferentemente entre 50 y 150 nm convertido a partir del área superficial específica BET.

El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico obtenido por el método de producción según la presente realización también es excelente en las características de formulación y se puede usar como un medicamento en diversas formas farmacéuticas. Por ejemplo, cuando el polvo es para inhalar, un sólido que contiene solvente (de aquí en más denominado torta húmeda) del polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico obtenido por eliminación de la sal y el poliol luego de la pulverización fina se puede suspender en agua y ajustar en forma de partículas porosas de aproximadamente 1 a 30  $\mu\text{m}$  de tamaño, mediante un método de secado por congelación-aspersión. Para mejorar la dispersabilidad de las partículas, se puede añadir una pequeña cantidad de un tensioactivo al agua. Para mejorar de manera similar la dispersabilidad, se puede agregar también un aditivo volátil como etanol en pequeña cantidad. Cuando se añade el aditivo volátil, la irritación se puede mejorar en comparación con la adición de tensioactivo porque el etanol se puede eliminar por destilación durante el secado.

Cuando el polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico se usa en una inyección, en gotas oculares, en una pomada, un agente de absorción percutánea, o análogos, se puede usar añadiendo un agente que prevenga la agregación secundaria a la torta húmeda para preparar una dispersión acuosa. Los ejemplos de agente que previenen la agregación secundaria incluyen un tensioactivo bien conocido. Específicamente, se pueden usar los compuestos que han sido mencionados en lugar de los agentes que previenen la agregación secundaria capaces de ser añadidos luego de la eliminación de la sal y el poliol. Una dispersión acuosa que use un polímero como un copolímero de acrilato o un copolímero de metacrilato como agente de prevención de la agregación secundaria se puede usar como una preparación DDS. También se puede preparar una dispersión acuosa utilizando un equipo de los empleados corrientemente y similares. Los ejemplos de equipos incluyen un homogeneizador, un homomezclador, un dispersador de ultrasonido y un homogeneizador de alta presión.

La dispersión acuosa también se puede llevar a polvo por secado al vacío, secado por aspersión, liofilización, secado por congelación-aspersión o similares. El polvo así preparado es excelente en redispersabilidad en agua; por

lo tanto, tiene excelentes características como inyección y como gotas oculares preparadas antes de usar, y como agente oral.

El polvo del compuesto orgánico combinado para uso médico también se puede dispersar en una sustancia oleosa para utilizar la dispersión en pomadas, cápsulas, preparaciones de absorción percutánea y similares. La sustancia oleosa no está particularmente limitada siempre que se use generalmente en formulación. Los ejemplos de la sustancia oleosa incluyen aceite de vaselina, vaselina, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol y aceite vegetal. Estas sustancias oleosas se pueden utilizar solas o en una mezcla de dos o más de ellas. La dispersión de la sustancia oleosa se puede preparar utilizando un equipo de los empleados corrientemente y similares. Los ejemplos de equipos incluyen un homogeneizador, un homomezclador, un dispersor de ultrasonidos, un homogeneizador de alta presión, un rodillo doble, un rodillo triple, una amasadora de disco cuchilla-dispersora y un extrusor de dos tornillos.

### Ejemplos

Los ejemplos de la presente invención a continuación, por comparación con ejemplos comparativos.

#### 1. Pulverización fina por adición de polímero de carboxivinilo

Se describen primero los experimentos de pulverización fina en cada uno de los cuales se agregó un polímero de carboxivinilo. El diámetro promedio de partícula antes y después de la pulverización fina de un polvo seco se calculó convirtiendo, con la fórmula 1 descrita antes, el área superficial específica BET medida utilizando un analizador de área superficial específica BET (Macrosorb modelo MH-1201, de Mountech Co., Ltd.) La observación del polvo antes y después de la pulverización fina se llevó a cabo utilizando un microscopio electrónico de barrido (Modelo SEM View-7800, de Keyence Corporation).

#### Ejemplo 1: Experimento de pulverización fina de fenofibrato

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de fenofibrato con un diámetro promedio de partícula de 6640 nm (punto de fusión: 80 a 83 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.073 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 338 nm.

#### Ejemplo comparativo 1: Experimento de pulverización fina de fenofibrato

Se pulverizó finamente fenofibrato en las mismas condiciones que las del ejemplo 1 excepto que no se agregó un polímero de carboxivinilo. Como resultado, se obtuvo 0.075 g de polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 672 nm.

#### Ejemplo 2: Experimento de pulverización fina de felbinac

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de felbinac con un diámetro promedio de partícula de 34000 nm (punto de fusión: 163 a 166 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.33 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.081 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 207 nm.

#### Ejemplo comparativo 2: Experimento de pulverización fina de felbinac

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de felbinac con un diámetro promedio de partícula de 34000 nm (punto de fusión: 163 a 166 °C) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.085 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 535 nm.

## Ejemplo 3: Experimento de pulverización fina de hidrato de pranlukast

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de hidrato de pranlukast con un diámetro promedio de partícula de 1088 nm (punto de fusión: 231 a 235 °C (descompuesto)), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.42 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.090 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 62 nm.

## Ejemplo comparativo 3: Experimento de pulverización fina de hidrato de pranlukast

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de hidrato de pranlukast con un diámetro promedio de partícula de 1088 nm (punto de fusión: 231 a 235 °C (descompuesto)) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.098 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 73 nm.

## Ejemplo 4: Experimento de pulverización fina de miconazol

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de miconazol con un diámetro promedio de partícula de 10 900 nm (punto de fusión: 84 a 87 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.345 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.058 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 142 nm.

## Ejemplo comparativo 4: Experimento de pulverización fina de miconazol

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de miconazol con un diámetro promedio de partícula de 10900 nm (punto de fusión: 84 a 87 °C) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.33 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.060 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 358 nm.

## Ejemplo 5: Experimento de pulverización fina de propionato de fluticasona

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de propionato de fluticasona con un diámetro promedio de partícula de 7850 nm (punto de fusión: aproximadamente 273 °C (descompuesto)), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.375 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.071 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 71 nm.

## Ejemplo comparativo 5: Experimento de pulverización fina de propionato de fluticasona

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de propionato de fluticasona con un diámetro promedio de partícula de 7850 nm (punto de fusión: aproximadamente 273 °C (descompuesto)) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.33 g

de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.075 g de un polvo pulverizado finamente con un diámetro promedio de partícula de 114 nm.

#### Ejemplo 6: Experimento de pulverización fina de indometacina

En una amasadora de 0.2 L (amasadora de tipo destructivo, de Yoshida Seisakusho Co., Ltd.) se cargaron y mezclaron uniformemente 8 g de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 3960 nm (punto de fusión: 155 a 162 °C), 170 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm) y 0.5 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 36 g de glicerina y pulverizando finamente a 5 °C durante 10 horas. Después, el contenido se colocó en 1 L de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente usando un homogeneizador y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 7 g de un polvo pulverizado finamente de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 58.5 nm.

#### Ejemplo comparativo 6: Experimento de pulverización fina de indometacina

En una amasadora de 0.2 L (amasadora tipo destructivo, de Yoshida Seisakusho Co., Ltd.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 8 g de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 3960 nm (punto de fusión: 155 a 162 °C) y 170 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 35.5 g de glicerina y se pulverizó finamente a 5 °C durante 8 horas. Después, el contenido se colocó en 1 L de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente usando un homogeneizador y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 7 g de un polvo pulverizado finamente de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 141 nm.

La tabla 1 muestra los resultados de los ejemplos 1 a 6 y los ejemplos comparativos 1 a 6. Las figuras 1 y 2 muestran una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo pulverizado finamente de felbinac obtenido en el ejemplo 2 y la parte ampliada (aumento: 20 000 veces) de la fotografía SEM, respectivamente; las figuras 3 y 4 muestran una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo pulverizado finamente de felbinac obtenido en el ejemplo comparativo 2 y la parte ampliada (aumento: 20 000 veces) de la fotografía SEM, respectivamente; las figuras 5 y 6 muestran una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo pulverizado finamente de propionato de fluticasona obtenido en el ejemplo 5 y la parte ampliada (aumento: 20 000 veces) de la fotografía SEM, respectivamente; y las figuras 7 y 8 muestran una fotografía SEM (aumento: 10 000 veces) del polvo pulverizado finamente de propionato de fluticasona obtenido en el ejemplo comparativo 5 y la parte ampliada (aumento: 20 000 veces) de la fotografía SEM, respectivamente.

Como se muestra en la tabla 1, la pulverización fina de cada compuesto orgánico farmacéutico cuando se añadió el polímero de carboxivinilo, redujo evidentemente el diámetro promedio de partícula del compuesto. La comparación entre las figuras 1 y 3 (o las figuras 2 y 4) y entre las figuras 5 y 7 (o las figuras 6 y 8) demuestra que los polvos pulverizados finamente cuando se añadió el polímero de carboxivinilo tuvieron diámetros menores que los de los polvos pulverizados finamente sin añadir el polímero de carboxivinilo. Estos resultados comparativos de las fotografías SEM también están de acuerdo con los datos que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

|                 | Compuesto orgánico        | Diámetro promedio de partícula antes de la pulverización fina (nm) | Diámetro promedio de partícula después de la pulverización fina (nm) |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo 1       | Fenofibrato               | 6640                                                               | 338                                                                  |
| Ejemplo 2       | Felbinac                  | 34000                                                              | 207                                                                  |
| Ejemplo 3       | Hidrato de pranlukast     | 1088                                                               | 62                                                                   |
| Ejemplo 4       | Miconazol                 | 10900                                                              | 142                                                                  |
| Ejemplo 5       | Propionato de fluticasona | 7850                                                               | 71                                                                   |
| Ejemplo 6       | Indometacina              | 3960                                                               | 59                                                                   |
| Ejemplo comp. 1 | Fenofibrato               | 6640                                                               | 672                                                                  |

|                 | Compuesto orgánico        | Diámetro promedio de partícula antes de la pulverización fina (nm) | Diámetro promedio de partícula después de la pulverización fina (nm) |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Ejemplo comp. 2 | Felbinac                  | 34000                                                              | 535                                                                  |
| Ejemplo comp. 3 | Hidrato de pranlukast     | 1088                                                               | 73                                                                   |
| Ejemplo comp. 4 | Miconazol                 | 10900                                                              | 358                                                                  |
| Ejemplo comp. 5 | Propionato de fluticasona | 7850                                                               | 114                                                                  |
| Ejemplo comp. 6 | Indometacina              | 3960                                                               | 141                                                                  |

## 2. Pulverización fina mediante adición de polímero de carboxivinilo y lecitina

A continuación se describirán los experimentos de pulverización fina en cada uno de los cuales se agregaron un polímero de carboxivinilo y una lecitina. El diámetro promedio de partícula antes y después de la pulverización fina de un polvo se midió utilizando un analizador de área superficial específica BET (Macrosorb modelo MH-1201, de Mountech Co., Ltd.) Se midió el diámetro de partícula de las partículas en suspensión empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). "D<sub>50</sub>" es el diámetro de una partícula con un valor integrado del 50% contado en orden decreciente del tamaño de partícula (o en orden creciente del tamaño de partícula) (denominado "diámetro mediano de la partícula") en la distribución del tamaño. "D<sub>90</sub>" es el diámetro de una partícula con un valor integrado del 90% contado en orden creciente del tamaño de partícula (denominado "diámetro mediano 90%") en la distribución del tamaño. "D<sub>v</sub>" es el diámetro promedio en volumen (llamado "diámetro promedio de partícula").

### Ejemplo 7: Experimento de pulverización fina de fenofibrato

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de fenofibrato con un diámetro promedio de partícula de 6640 nm (punto de fusión: 80 a 83 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Además, 0.1 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) se mezcló uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó durante 50 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.094 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía fenofibrato y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula (D<sub>v</sub>) de 159.2 nm, un diámetro mediano de partícula (D<sub>50</sub>) de 135.1 nm y un diámetro mediano 90% (D<sub>90</sub>) de 199.6 nm.

### Ejemplo comparativo 7: Experimento de pulverización fina de fenofibrato

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 1 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula (D<sub>v</sub>) de 556.5 nm, un diámetro mediano de partícula (D<sub>50</sub>) de 457.2 nm y un diámetro mediano 90% (D<sub>90</sub>) de 742.6 nm.

### Ejemplo comparativo 8: Experimento de pulverización fina de fenofibrato

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 1 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g

de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 629.5 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 893.6 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 1867 nm.

#### Ejemplo 8: Experimento de pulverización fina de felbinac

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de felbinac con un diámetro promedio de partícula de 34 000 nm (punto de fusión: 163 a 166 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.33 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Además, 0.1 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) se mezcló uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó durante 50 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.106 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía felbinac y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 147.1 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 121.5 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 192.3 nm.

#### Ejemplo comparativo 9: Experimento de pulverización fina de felbinac

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 2 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 5618 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 273.0 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 10321 nm.

#### Ejemplo comparativo 10: Experimento de pulverización fina de felbinac

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 2 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 610.8 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 498.2 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 842.8 nm.

#### Ejemplo 9: Experimento de pulverización fina de hidrato de pranlukast

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de hidrato de pranlukast con un diámetro promedio de partícula de 1088 nm (punto de fusión: 231 a 235 °C (descompuesto)), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.42 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Además, 0.2 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) se mezcló uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó durante 50 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.119 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía hidrato de pranlukast y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 105.3 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 89.9 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 131.7 nm.

## Ejemplo comparativo 11: Experimento de pulverización fina de hidrato de pranlukast

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 3 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 43 804 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 38 306 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 39 845 nm.

## Ejemplo comparativo 12: Experimento de pulverización fina de hidrato de pranlukast

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 3 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 50 510 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 46 227 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 59 856 nm.

## Ejemplo 10: Experimento de pulverización fina de miconazol

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de miconazol con un diámetro promedio de partícula de 10 900 nm (punto de fusión: 84 a 87 °C), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.345 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Además, 0.1 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) se mezcló uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó durante 50 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.075 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía miconazol y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 144.9 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 126.5 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 182 nm.

## Ejemplo comparativo 13: Experimento de pulverización fina de miconazol

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 4 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 155.5 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 136 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 193.6 nm.

## Ejemplo comparativo 14: Experimento de pulverización fina de miconazol

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 4 se le agregaron 5 g de dodecilsulfato de sodio al 1% como dispersante, que luego se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 20 059 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 17 562 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 22 729 nm.

## Ejemplo 11: Experimento de pulverización fina de propionato de fluticasona

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de propionato de fluticasona con un diámetro promedio de partícula de 7 850 nm (punto de fusión: aproximadamente 273 °C (descompuesto)), 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y 0.005 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co.,

Ltd.) y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.375 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Además, 0.15 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) se mezcló uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó durante 50 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.092 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía propionato de fluticasona y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 96 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 79 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 127.2 nm.

Ejemplo comparativo 15: Experimento de pulverización fina de propionato de fluticasona

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 5 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 902.3 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 126.2 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 2129 nm.

Ejemplo comparativo 16: Experimento de pulverización fina de propionato de fluticasona

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 5 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 3508 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 3315 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 4406 nm.

Ejemplo 12: Experimento de pulverización fina de indometacina

En una amasadora de 0.2 L (amasadora de tipo destructivo, de Yoshida Seisakusho Co., Ltd.) se cargaron y mezclaron uniformemente 8 g de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 3960 nm (punto de fusión: 155 a 162 °C), 170 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m) y 0.5 g de un polímero de carboxivinilo, y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 39 g de glicerina y pulverizando finamente a 5 °C durante 10 horas. Posteriormente, 16 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) y 23 g de glicerina se mezclaron uniformemente en el material finamente pulverizado y amasado resultante, que luego se amasó a 10 °C durante una hora. Después, el contenido se colocó en 1 L de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente usando un homogeneizador y luego se filtró y se lavó con agua; la torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 11.1 g de un polvo. Posteriormente, se agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante a 0.05 g del polvo resultante que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 103 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 83.9 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 139.2 nm.

Ejemplo comparativo 17: Experimento de pulverización fina de indometacina

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo 6 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 123.7 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 99.7 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 166.3 nm.

## Ejemplo comparativo 18: Experimento de pulverización fina de indometacina

A 0.05 g del polvo producido en el ejemplo comparativo 6 se le agregaron 5 g de N-miristoil metil taurina sódica al 1% como dispersante, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation). A la dispersión se le agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 319.9 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 238.3 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 461.5 nm.

La tabla 2 muestra los resultados de los ejemplos 7 a 12 y de los ejemplos comparativos 7 a 18. Como se muestra en la tabla 2, los polvos preparados agregando polímero de carboxivinilo y lecitina tienen una alta redispersabilidad en agua y menor tamaño promedio de partícula en sus suspensiones. En contraste, los polvos preparados sin agregar lecitina han demostrado ser difíciles de dispersar suficientemente en sus suspensiones.

[Tabla 2]

|                  | Compuesto orgánico        | Partícula promedio<br>Diámetro antes de la<br>pulverización fina (nm) | Diámetro de la partícula en<br>suspensión (nm) |       |        |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------|--------|
|                  |                           |                                                                       | D50                                            | Dc    | D90    |
| Ejemplo 7        | Fenofibrato               | 6640                                                                  | 159                                            | 135   | 200    |
| Ejemplo 8        | Felbinac                  | 34000                                                                 | 147                                            | 122   | 192    |
| Ejemplo 9        | Hidrato de pranlukast     | 1088                                                                  | 105                                            | 90    | 132    |
| Ejemplo 10       | Miconazol                 | 10900                                                                 | 145                                            | 127   | 182    |
| Ejemplo 11       | Propionato de fluticasona | 7850                                                                  | 96                                             | 79    | 127    |
| Ejemplo 12       | Indometacina              | 3960                                                                  | 103                                            | 84    | 139    |
| Ejemplo comp. 7  | Fenofibrato               | 6640                                                                  | 557                                            | 457   | 743    |
| Ejemplo comp. 8  | Fenofibrato               | 6640                                                                  | 630                                            | 894   | 1867   |
| Ejemplo comp. 9  | Felbinac                  | 34000                                                                 | 5,618                                          | 273   | 10 321 |
| Ejemplo comp. 10 | Felbinac                  | 34000                                                                 | 611                                            | 498   | 843    |
| Ejemplo comp. 11 | Hidrato de pranlukast     | 1088                                                                  | 43804                                          | 38306 | 39845  |
| Ejemplo comp. 12 | Hidrato de pranlukast     | 1088                                                                  | 50510                                          | 46227 | 59856  |
| Ejemplo comp. 13 | Miconazol                 | 10900                                                                 | 156                                            | 136   | 194    |
| Ejemplo comp. 14 | Miconazol                 | 10900                                                                 | 20059                                          | 17562 | 22729  |
| Ejemplo comp. 15 | Propionato de fluticasona | 7850                                                                  | 902                                            | 126   | 2129   |
| Ejemplo comp. 16 | Propionato de fluticasona | 7850                                                                  | 3508                                           | 3315  | 4406   |
| Ejemplo comp. 17 | Indometacina              | 3960                                                                  | 124                                            | 100   | 166    |
| Ejemplo comp. 18 | Indometacina              | 3960                                                                  | 320                                            | 238   | 462    |

### 3. Mejora de la eficacia de recolección mediante adición de lecitina

A continuación se describirá un experimento de mejora de la eficacia de la recolección mediante adición de una lecitina a las partículas pulverizadas finamente. A menos que se indique lo contrario, el diámetro promedio de partícula de las partículas se midió utilizando un analizador de área superficial específica BET (Macsorb model HM-1201, de Mountech Co., Ltd.). Se midió el diámetro de partícula de las partículas en una suspensión empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). "D<sub>50</sub>" es el diámetro de una partícula con un valor integrado del 50% contado en orden decreciente del tamaño de partícula (o en orden creciente del tamaño de partícula) (denominado "diámetro mediano de la partícula") en la distribución del tamaño. "D<sub>90</sub>" es el diámetro de una partícula con un valor integrado del 90% contado en orden creciente del tamaño de partícula (denominado "diámetro mediano 90%") en la distribución del tamaño. "D<sub>v</sub>" es el diámetro promedio en volumen (llamado "diámetro promedio de partícula").

#### Ejemplo 13: Experimento de pulverización fina y recolección de anfotericina B

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de anfotericina B con un diámetro promedio de partícula de 13 423 nm (punto de fusión: se descompuso a 170 °C o más) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C.

En este caso, el diámetro promedio de partícula de la anfotericina B de 13423 nm antes de la pulverización fina es un valor medido de la manera siguiente. Se agregaron 5 gramos de laurilsulfato de sodio al 0.03% como dispersante a 0.01 g de anfotericina B y se dispersaron uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.99 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula (D<sub>v</sub>) de 13423 nm, un diámetro mediano de partícula (D<sub>50</sub>) de 11843 nm y un diámetro mediano 90% (D<sub>90</sub>) de 15181 nm.

En el material finamente pulverizado y amasado, obtenido pulverizando finamente con la trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se mezcló uniformemente 0.1 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3), que después se amasó en un mortero de ágata. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético, se dispersó uniformemente utilizando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se centrifugó (a 6000 rpm durante 10 minutos, con un equipo CN-2060 de AS ONE Corporation), seguido de la eliminación del sobrenadante. Esta operación se realizó cuatro veces y después se obtuvo una torta húmeda. A 512 mg de la torta húmeda se le agregaron 3 g de agua purificada, que después se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) para obtener 3.5 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula (D<sub>v</sub>) de 122 nm, un diámetro mediano de partícula (D<sub>50</sub>) de 96 nm y un diámetro mediano 90% (D<sub>90</sub>) de 174 nm.

#### Ejemplo comparativo 19: Experimento de pulverización fina y recolección de anfotericina B

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de anfotericina B con un diámetro promedio de partícula de 13 423 nm (punto de fusión: se descompuso a 170 °C o más) utilizada en el ejemplo 13 y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.36 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de ácido acético y se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), pero las partículas pulverizadas finamente flotaron luego de la centrifugación y no se pudieron recuperar. Aun cuando se llevó a cabo la filtración, las partículas no se pudieron recuperar porque pasaron a través del filtro.

#### Ejemplo 14: Experimento de pulverización fina de aciclovir

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de aciclovir con un diámetro promedio de partícula de 60 371 nm (punto de fusión: se descompuso a aproximadamente 300 °C) y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5 µm), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.1 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C.

En este caso, el diámetro promedio de partícula del aciclovir de 60371 nm antes de la pulverización fina es un valor medido de la manera siguiente. Se agregaron primero 5 gramos de laurilsulfato de sodio al 0.03% como dispersante

a 0.01 g de aciclovir y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.99 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 60371 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 52997 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 69371 nm.

En el material finamente pulverizado y amasado, obtenido pulverizando finamente con la trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se mezcló uniformemente 0,2 g de una mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3), que después se amasó en un mortero de ágata. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se centrifugó (a 6000 rpm durante 10 minutos, con un equipo CN-2060 de AS ONE Corporation), seguido de la eliminación del sobrenadante. Esta operación se llevó a cabo tres veces y la torta húmeda resultante se secó después a presión reducida a 30 °C para dar 0.085 g de un polvo pulverizado finamente. A 0.01 g de este polvo se le agregó 1 ml de una solución acuosa al 0.1 % de laurilsulfato de sodio, que después se dispersó uniformemente empleando el equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), y después se agregaron 44.99 g de agua purificada a la dispersión para obtener 46.0 gramos de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 153 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 124 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 225 nm.

Ejemplo comparativo 20: Experimento de pulverización fina de aciclovir

En una trituradora Hoover de enfriamiento con agua (de Imoto Seisakusho K.K.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 0.1 g de aciclovir con un diámetro promedio de partícula de 60 371 nm (punto de fusión: se descompuso a aproximadamente 300 °C) utilizado en el ejemplo 14 y 1.6 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 0.1 g de glicerina y se pulverizó finamente amasando durante 100 ciclos a 20 °C. Después, el contenido se colocó en 50 mL de una solución acuosa, se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation) y luego se centrifugó (a 6000 rpm durante 10 minutos, con un equipo CN-2060 de AS ONE Corporation), seguido de la eliminación del sobrenadante. El precipitado disminuyó gradualmente a medida que la operación se realizaba repetidamente; no se llegó a observar ningún precipitado cuando la operación se llevó a cabo tres veces.

Ejemplo 15: Experimento de pulverización fina y recuperación de indometacina

En una amasadora de 2 L (de Inoue Mfg., Inc.) se cargaron y se mezclaron uniformemente 38 g de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 3960 nm (punto de fusión: 155 a 162 °C) y 608 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu$ m), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 78 g de glicerina y se pulverizó finamente a 5 °C durante 2 horas. Este material amasado contenía indometacina con un diámetro promedio de partícula de 154 nm.

En este caso, el diámetro promedio de partícula de indometacina en el material amasado de 154 nm es un valor medido de la manera siguiente. Se añadieron cinco gramos de lecitina al 0.1%/laurilsulfato de sodio al 0.03% como dispersante a 0.05 g del material amasado que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 154 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 118 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 213 nm.

Una parte (628 g (incluidos 33 g de indometacina) del material amasado obtenido por pulverización fina en la amasadora de 2 L (de Inoue Mfg., Inc.) y la mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) (66 g) se cargaron y se mezclaron uniformemente. Después, una parte (aproximadamente 10 g (incluidos 0.49 g de indometacina)) del contenido se colocó en 50 mL de agua purificada, se dispersó uniformemente utilizando un homogeneizador y después de centrifugó, seguido de la eliminación de la sal y la glicerina. Esta operación se repitió para lavar el sobrenadante hasta que alcanzó una conductividad eléctrica de 10  $\mu$ S/cm o menor luego de la centrifugación. El lavado por centrifugación se realizó siete veces (8  $\mu$ S/cm). La torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.69 g (incluidos 0.45 g de indometacina) de un polvo pulverizado finamente. La tasa de recuperación fue de 92%. Además, se agregaron 5 g de laurilsulfato de sodio al 0.1% como dispersante a 0.01 g del polvo pulverizado finamente resultante que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman

Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 137 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 122 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 164 nm.

Ejemplo comparativo 21: Experimento de pulverización fina y recuperación de indometacina

Una parte (aproximadamente 10 g (incluidos 0.51 g de indometacina)) del material finamente pulverizado y amasado obtenido en el ejemplo 15 se colocó en 50 mL de agua purificada, se dispersó uniformemente utilizando un homogeneizador y después de centrifugó, seguido de la eliminación de la sal y la glicerina. Esta operación se repitió para lavar el sobrenadante hasta que alcanzó una conductividad eléctrica de 10  $\mu\text{S/cm}$  o menor luego de la centrifugación. El lavado por centrifugación se realizó seis veces (4  $\mu\text{S/cm}$ ). La torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.35 g (0.35 g de indometacina) de un polvo pulverizado finamente. La tasa de recuperación fue de 69%. Además, se agregaron 5 g de laurilsulfato de sodio al 0.1% como dispersante a 0.01 g del polvo pulverizado finamente resultante que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.99 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 1.484 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 201 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 4012 nm. Algunas partículas se agregaron, lo que parece haber causado una mayor diferencia entre  $D_v$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$ .

Ejemplo 16: Experimento de pulverización fina y recuperación de indometacina

En una amasadora de 2 L (de Inoue Mfg., Inc.) se cargaron y mezclaron uniformemente 38 g de indometacina con un diámetro promedio de partícula de 3960 nm (punto de fusión: 155 a 162 °C), 608 g de cloruro de sodio pulverizado finamente (diámetro promedio de partícula: 5  $\mu\text{m}$ ) y 1.9 g de un polímero de carboxivinilo (Carbopol 980, de Nikko Chemicals Co., Ltd.), y el contenido se mantuvo en forma de masa añadiendo lentamente gota a gota 78 g de glicerina y se pulverizó finamente a 5 °C durante 2 horas. Este material amasado contenía indometacina con un diámetro promedio de partícula de 96 nm.

En este caso, el diámetro promedio de partícula de indometacina en el material amasado de 96 nm es un valor medido de la manera siguiente. Se añadieron cinco gramos de lecitina al 0.1%/laurilsulfato de sodio al 0.03% como dispersante a 0.05 g del material amasado que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.95 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 96 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 72 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 142 nm.

Una parte (532 g (incluidos 28 g de indometacina)) del material amasado obtenido por pulverización fina en la amasadora de 2 L (de Inoue Mfg., Inc.) y la mezcla de lecitina de soja hidrogenada purificada-glicerina (relación en peso: 1:3) (57 g) se cargaron y se mezclaron uniformemente. Después, una parte (aproximadamente 10 g (incluidos 0.48 g de indometacina)) del contenido se colocó en 50 mL de agua purificada, se dispersó uniformemente utilizando un homogeneizador y después de centrifugó, seguido de la eliminación de la sal y la glicerina. Esta operación se repitió para lavar el sobrenadante hasta que alcanzó una conductividad eléctrica de 10  $\mu\text{S/cm}$  o menor luego de la centrifugación. El lavado por centrifugación se realizó siete veces (4  $\mu\text{S/cm}$ ). La torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.65 g (incluidos 0.42 g de indometacina) de un polvo pulverizado finamente. La tasa de recuperación fue de 87%. Además, se agregaron 5 g de laurilsulfato de sodio al 0.1% como dispersante a 0.01 g del polvo pulverizado finamente resultante que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.99 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 94 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 79 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 125 nm.

Ejemplo comparativo 22: Experimento de pulverización fina y recuperación de indometacina

Una parte (aproximadamente 10 g (incluidos 0.54 g de indometacina)) del material finamente pulverizado y amasado del ejemplo 16 se colocó en 50 mL de agua purificada, se dispersó uniformemente utilizando un homogeneizador y después de centrifugó, seguido de la eliminación de la sal y la glicerina. Esta operación se repitió para lavar el sobrenadante hasta que alcanzó una conductividad eléctrica de 10  $\mu\text{S/cm}$  o menor luego de la centrifugación. El lavado por centrifugación se realizó seis veces (7  $\mu\text{S/cm}$ ). La torta húmeda resultante se secó a presión reducida a 30 °C para dar 0.36 g (incluidos 0.36 g de indometacina) de un polvo pulverizado finamente. La tasa de recuperación fue de 67%. Además, se agregaron 5 g de laurilsulfato de sodio al 0.1% como dispersante a 0.01 g del polvo pulverizado finamente resultante que contenía indometacina y la mezcla se dispersó uniformemente empleando un equipo de ultrasonido (UT-105, de Sharp Manufacturing System Corporation), al cual se agregaron 44.99 g de agua purificada para obtener 50.0 g de una suspensión. Se midió la distribución de tamaño de la suspensión resultante

empleando un analizador de distribución del tamaño de partícula (Delsa Nano S, de Beckman Coulter, Inc.). Como resultado, la distribución de tamaño tuvo un diámetro promedio de partícula ( $D_v$ ) de 202 nm, un diámetro mediano de partícula ( $D_{50}$ ) de 163 nm y un diámetro mediano 90% ( $D_{90}$ ) de 269 nm.

5 Como se muestra en los ejemplos 13 y 14 y en los ejemplos comparativos 19 y 20, los compuestos a los cuales se les agregó lecitina luego de la pulverización fina se pudieron recuperar como partículas, en tanto aquellos a los cuales no se les agregó lecitina no se pudieron recuperar de ese modo. En el caso del ejemplo comparativo 19, esto se debe probablemente a que las partículas estaban presentes establemente y en un tamaño suficientemente pequeño, y por lo tanto no precipitaron por centrifugación y pasaron a través del filtro de membrana. En el caso del  
10 ejemplo comparativo 20, se considera que las partículas tenían un área superficial específica mayor para aumentar la velocidad de disolución de las mismas, y se disolvieron durante el paso de lavado. En el caso de los ejemplos de 13 y 14, por otra parte, se espera que la lecitina ejerciera acciones como adsorción sobre la superficie de las partículas finas, redujera la velocidad de disolución y aumentara la gravedad específica, permitiendo la centrifugación de las partículas.

15 Los resultados de los ejemplos 15 y 16 y de los ejemplos comparativos 21 y 22 demostraron que independientemente de la presencia o ausencia de un polímero de carboxivinilo, la adición de una lecitina mejoró la tasa de recuperación. La adición de una lecitina también demostró aumentar la dispersabilidad de las partículas. Estos resultados y los resultados del ejemplo 12 y de los ejemplos comparativos 17 y 18 demostraron que las exigencias contradictorias entre sí de alta eficacia de pulverización fina, alta redispersabilidad y alta eficacia de recolección no se pueden lograr.

#### Aplicabilidad industrial

25 El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico según la presente invención se puede usar en los campos de la medicina y el diagnóstico debido a que puede convertir un compuesto orgánico poco soluble en agua en granos finos de manera más segura y simple que antes, y además puede mejorar la eficacia de producción (la tasa de recuperación de partículas).

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, que comprende:

- mezclar un polvo de un compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino y una sal fisiológicamente aceptable; y
- pulverizar finamente el polvo del compuesto orgánico manteniéndolo en forma de masa mediante adición gota a gota de un poliol fisiológicamente aceptable;
- agregar una lecitina durante y/o después de la pulverización fina; y
- eliminar al menos la sal y el poliol después de la pulverización fina.

2. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende agregar una mezcla de la lecitina y el poliol.

3. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, que comprende además mezclar un polímero de carboxivinilo con el polvo del compuesto orgánico poco soluble en agua y cristalino, y la sal fisiológicamente aceptable.

4. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto orgánico es uno o más del grupo que consiste en fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramida, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoylamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacemida, etotoína, primidona, diazepam, nitrazepam, clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidixico, cloramfenicol, clorzoxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol.

5. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la sal es una o más del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, malato de sodio, citrato de sodio, citrato disódico, citrato ácido de sodio, citrato ácido de potasio, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido de potasio, fosfato disódico y fosfato dipotásico.

6. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el poliol es glicerina, propilenglicol o polietilenglicol.

7. El método para producir un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la sal es cloruro de sodio y el poliol es glicerina.

8. Un polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico, constituido por partículas combinadas en las cuales

- una lecitina y un polímero de carboxivinilo son acarreadas sobre la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua, o
  - una lecitina es acarreada sobre la superficie de un polímero de carboxivinilo el cual es acarreado sobre la superficie de las partículas del compuesto orgánico poco soluble en agua,
- dichas partículas combinadas tienen un diámetro promedio de partícula de 400 nm o menos, calculado en términos de volumen.

9. El polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la reivindicación 8, donde el compuesto orgánico es uno o más del grupo que consiste en fenofibrato, felbinac, hidrato de pranlukast, miconazol, propionato de fluticasona, indometacina, anfotericina B, aciclovir, nifedipina, nicardipina, nimodipina, dipiridamol, disopiramida, clorhidrato de prazosina, prednisolona, acetato de cortisona, dexametasona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de fluocinolona, naproxeno, ketoprofeno, 7-(3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoylamino)-3-octiloxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona, fenitoína, fenacemida, etotoína, primidona, diazepam, nitrazepam, clonazepam, digitoxina, espironolactona, triamtereno, clortalidona, politiazida, benzotiazida, griseofulvina, ácido nalidixico, cloramfenicol, clorzoxazina, fenprobamato, mequitazina, bisbentiamina, mitomicina C, bicalutamida, paclitaxel, ubenimex, dacarbazina, fluconazol, rifampicina, acetónido de triamcinolona, fumarato de clemastina, zafirlukast, dihidrocolesterol,  $\beta$ -caroteno, galato de propilo, ácido cinámico, sacarina, ácido fólico y maltol.

10. El polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con la reivindicación 9, donde el polvo es un polvo de al menos uno entre: anfotericina B, aciclovir e indometacina, con un diámetro promedio de partícula entre 50 y 250 nm.
- 5 11. Una suspensión en la cual está disperso el polvo de un compuesto orgánico combinado para uso médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

Fig. 1

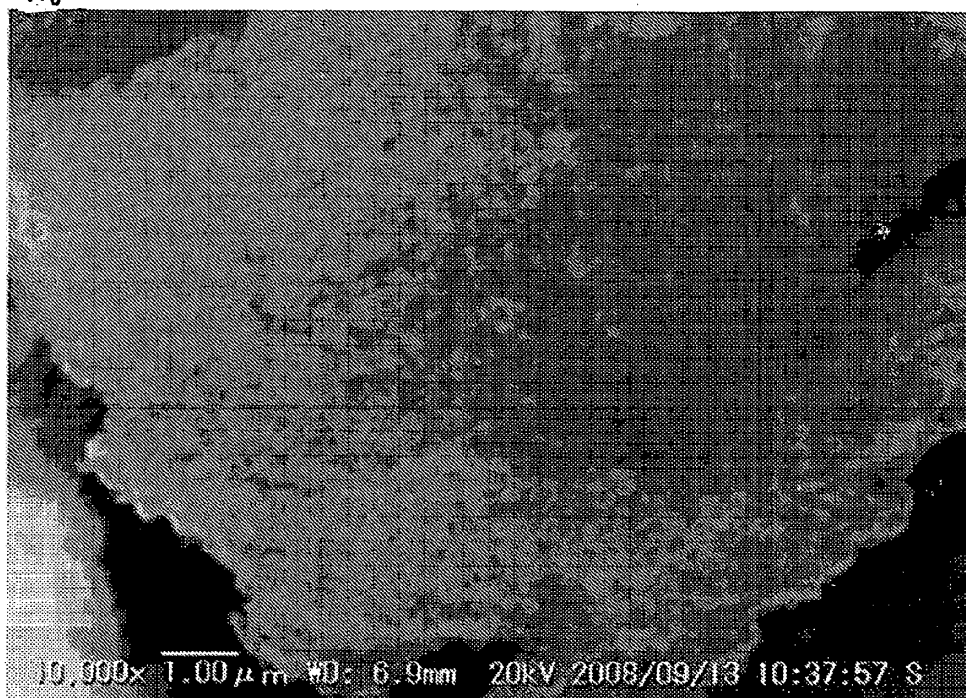


Fig. 2

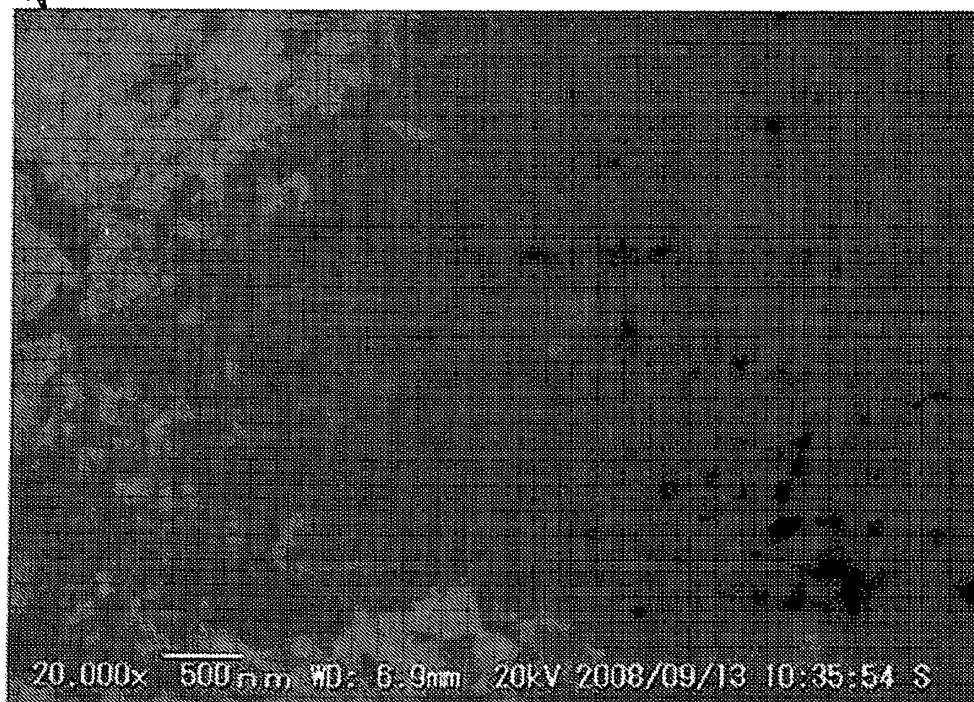


Fig. 3

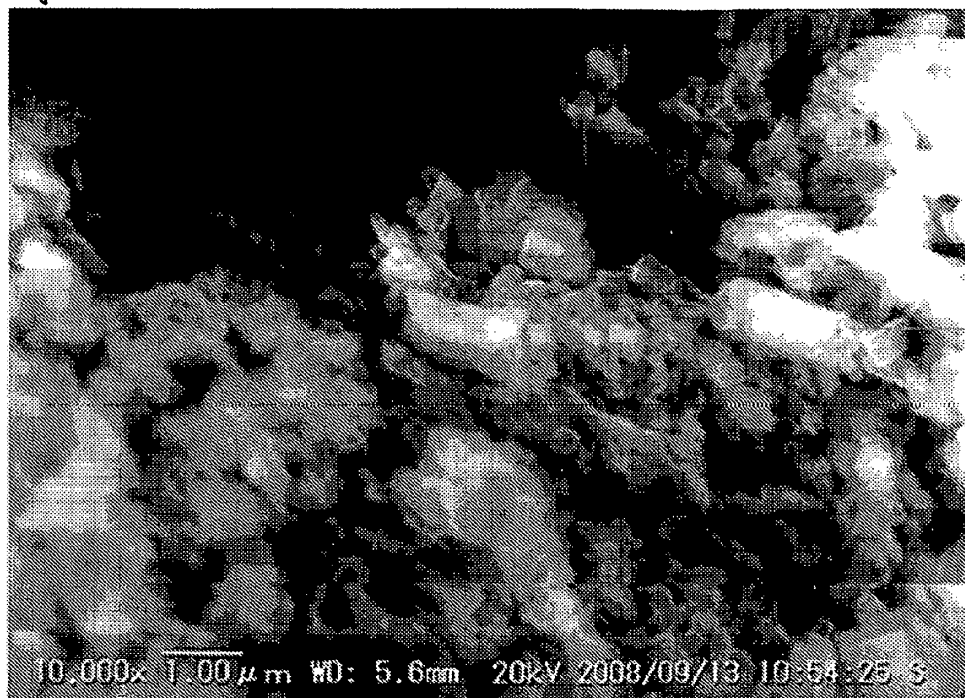


Fig. 4

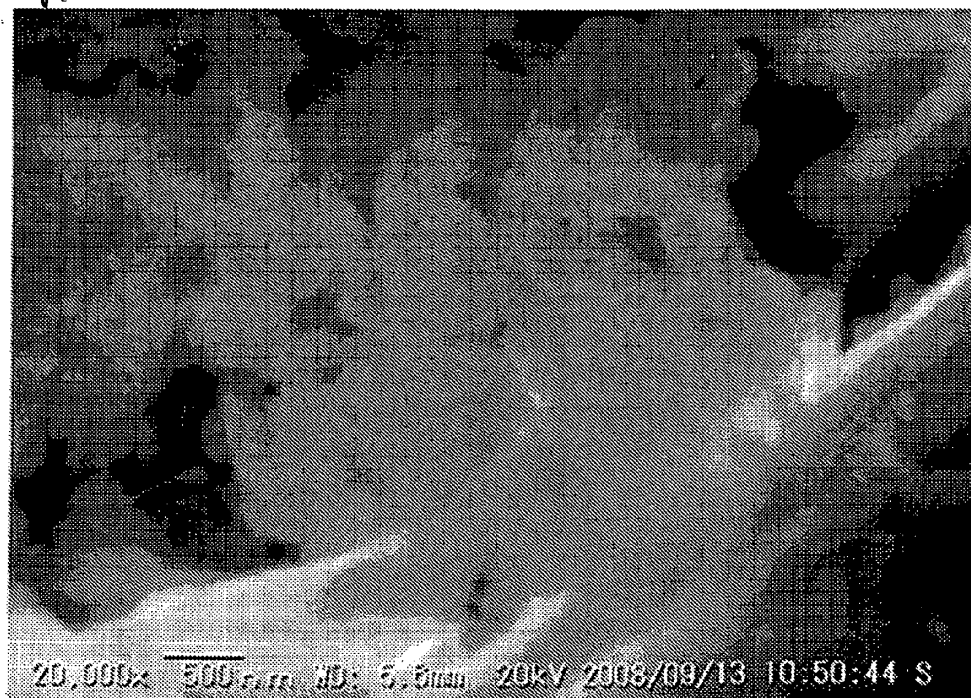


Fig. 5

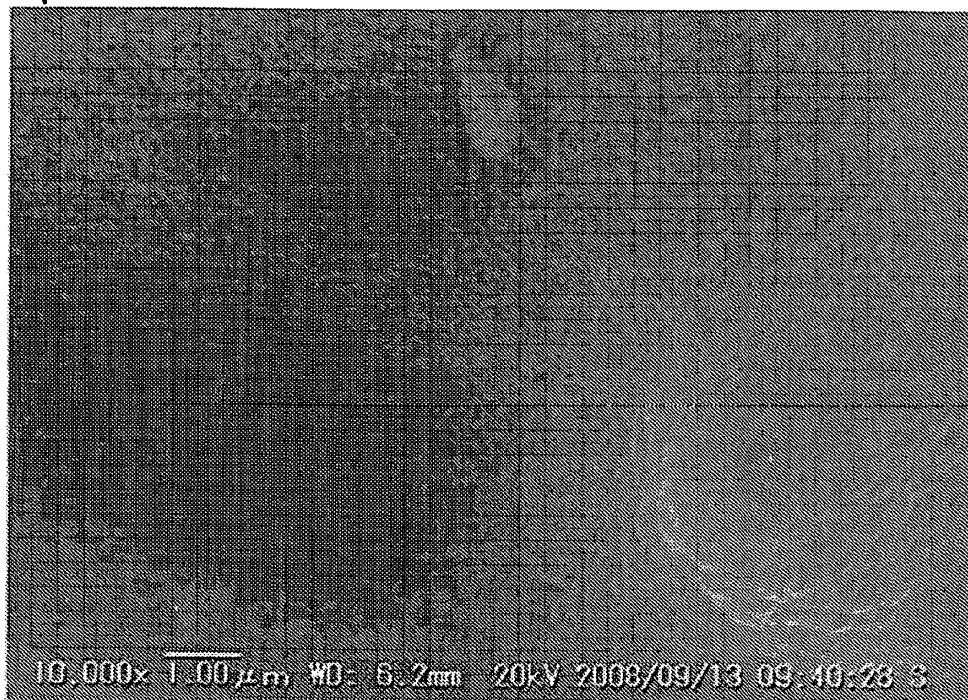


Fig. 6

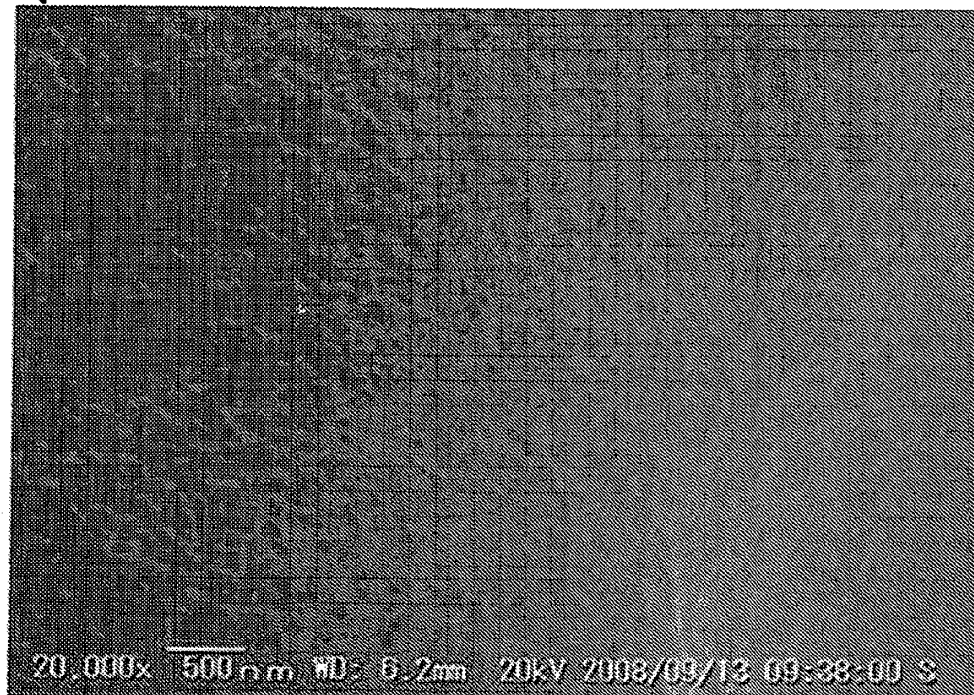


Fig. 7

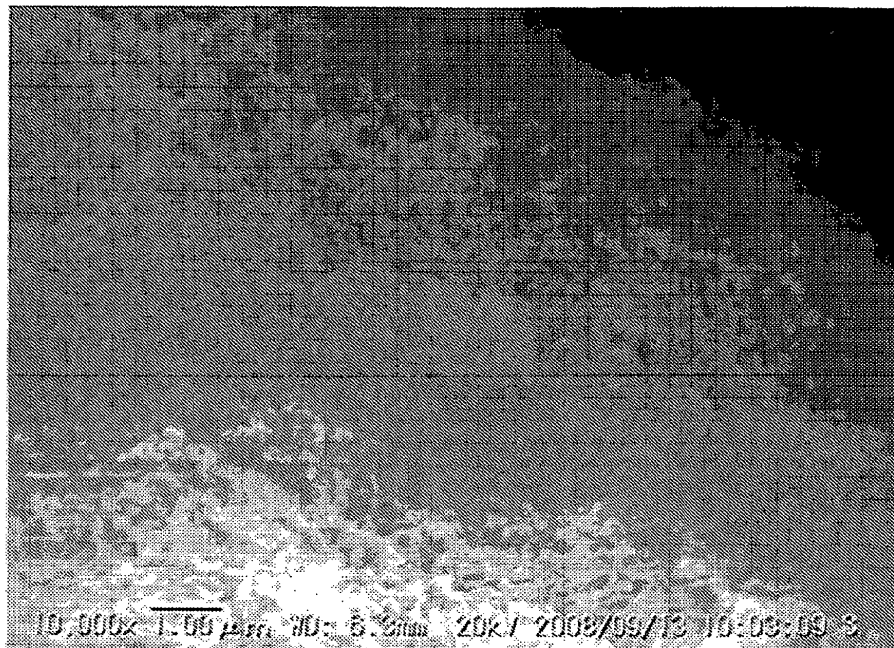


Fig. 8

