

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 520 841**

51 Int. Cl.:

**C30B 7/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**B01D 9/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2004 E 04712610 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 1610878**

54 Título: **Procedimiento para la producción de partículas**

30 Prioridad:

**21.02.2003 GB 0304037**

**06.06.2003 GB 0313129**

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

**11.11.2014**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF BATH (100.0%)**

**Claverton Down**

**Bath, BA2 7AY , GB**

72 Inventor/es:

**PRICE, ROBERT y**

**KAERGER, JOERG, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 520 841 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

Procedimiento para la producción de partículas

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de partículas y a las propias partículas. La invención tiene una aplicación particular en el campo de las formulaciones farmacéuticas, especialmente formulaciones para inhalación, y en el campo de las formulaciones agroquímicas, especialmente suspensiones de base líquida.

Está disponible un número de fármacos para tratar a pacientes con asma u otros trastornos respiratorios. Un modo preferido para administrar tales fármacos es mediante inhalación, y está disponible un número de diferentes tipos de inhaladores, específicamente inhaladores de dosis medida, nebulizadores, e inhaladores de polvo seco.

10 El tamaño y las propiedades superficiales de las partículas usadas en una formulación farmacéutica pueden representar un papel crucial en el comportamiento de las partículas. La eficacia terapéutica de inhaladores de dosis medidas presurizados basados en suspensiones y formulaciones para inhalación de polvo seco depende críticamente de las propiedades físicas de las partículas que se inhalan. En general, las partículas de fármaco de tamaño relativamente pequeño son transportadas por partículas portadoras de un tamaño mucho más grande. Durante la inhalación, las partículas de fármaco más pequeñas son separadas de las partículas portadoras y transportadas a los pulmones. El intervalo de tamaño de partícula del ingrediente activo sólido afecta particularmente a la eficacia de la formulación. Por ejemplo, un tamaño de partícula óptimo para el aporte de un agonista  $\beta_2$  es 6  $\mu\text{m}$  y para los péptidos es de 0,5 a 2  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula también puede afectar a la eficacia terapéutica de formas de dosificación farmacéuticas sólidas ya que el tamaño de partícula altera los perfiles de solubilidad de partículas de fármaco de baja solubilidad para la administración oral. Por lo tanto, es deseable poder producir partículas de fármaco para el uso en una formulación farmacéutica con una distribución del tamaño de partícula limitada con respecto al tamaño de partícula óptimo para la eficacia terapéutica.

WO02/089942 describe un método para la formación de partículas cristalinas, en el que una solución de una sustancia deseada se mezcla con un antisolvente, y la mezcla resultante se somete a ultrasonidos de alta intensidad para inducir la formación de cristales.

25 Generalmente, las partículas de fármaco para inhaladores se producen mediante micronización mecánica en la que chorros opuestos de aire comprimido obligan a las partículas a chocar entre sí generando partículas de tamaño reducido. Las partículas producidas mediante micronización mecánica se ven afectadas adversamente por tal procedimiento de alta energía y las partículas resultantes exhiben un incremento de la rugosidad superficial, la energía libre superficial, la carga eléctrica y, lo más significativamente, el grado de desorden cristalino. Se cree que las regiones desordenadas están principalmente sobre las superficies de las partículas y son metaestables. Bajo ciertas condiciones, en particular cuando se someten a condiciones de temperatura o humedad elevadas, las regiones superficiales amorfas sobre las partículas pueden sufrir un proceso de recristalización, provocando posiblemente una aglomeración de partículas. Así, la estabilidad y el comportamiento de las partículas de fármaco durante el almacenamiento y el manejo están influenciadas por los efectos del procedimiento de micronización mecánica. Por otra parte, la micronización mecánica no facilita el control de las propiedades superficiales de las partículas. Por lo tanto, existe una necesidad de un procedimiento que permita un mayor control del tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula y produzca partículas que sean estables durante el almacenamiento y el manejo.

40 Técnicas alternativas para la producción de partículas de fármaco incluyen la generación de un aerosol de gotículas procedentes de una solución del fármaco y el posterior secado por pulverización de las gotículas para solidificar las partículas. La desventaja de la técnica de secado por pulverización es que las partículas tienden a ser amorfas al 100% en vez de cristalinas ya que la solidificación es rápida. También se ha usado la liofilización de gotículas de aerosol para obtener partículas, pero, de nuevo, la solidificación rápida conduce a la generación de partículas amorfas.

45 Las formulaciones agroquímicas se aplican comúnmente mediante pulverización, habitualmente como una formulación de pulverización de base acuosa. Un tipo de formulación es una suspensión de partículas sólidas que incluyen un principio activo agroquímico (habitualmente un principio activo insoluble en agua) en un medio líquido, comúnmente formulado inicialmente como un concentrado (un concentrado para suspensiones) que se diluye antes del uso como una pulverización.

50 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de partículas que comprende las etapas de

i) formación de una solución de una sustancia deseada en un disolvente adecuado;

ii) generación de un aerosol a partir de la solución de dicha sustancia;

iii) recogida de las gotículas de aerosol en un recipiente que contiene un no disolvente de dicha sustancia; y

iv) aplicación de ultrasonidos a las gotículas dispersadas en el no disolvente para efectuar la cristalización de dicha sustancia.

5 El procedimiento de la invención se puede usar para preparar partículas de cualquier sustancia soluble deseada. Por ejemplo, se puede usar para preparar partículas adecuadas para el uso en una formulación farmacéutica, por ejemplo cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable incluyendo ingredientes farmacéuticamente activos y excipientes farmacéuticos y es especialmente aplicable a la producción de partículas de fármaco. En una realización preferida adicional, el procedimiento según la invención se puede usar para preparar partículas adecuadas para el uso en una formulación agroquímica; se puede usar para preparar partículas de cualquier sustancia  
10 agroquímicamente activa soluble, especialmente para el uso en los tipos de formulación agroquímica mencionados anteriormente. Por lo tanto, preferiblemente, la sustancia de la que se preparan las partículas usando el procedimiento de la invención es una sustancia farmacéuticamente aceptable o una sustancia agroquímicamente activa, aunque también se pueden usar otros tipos de sustancia.

15 Cualquier sistema de atomización a base de aerosol se puede usar para la generación del aerosol. Se conocen bien diversos sistemas para generar aerosoles. El aerosol se puede generar, por ejemplo, a partir de la sustancia deseada disuelta en un disolvente adecuado mediante pulverización electrohidrodinámica, un atomizador de alta presión de aire u otros generadores de aerosoles incluyendo sistemas neumáticos, sistemas giratorios (de peonza), toberas de pulverización, nebulizadores, sistemas de evaporación de propelente, transductores piezoeléctricos y transductores ultrasónicos.

20 En la presente invención, controlar las propiedades del aerosol permite el control de la naturaleza de las partículas generadas. Generalmente, el aerosol es un aerosol de tamaño micrométrico y la producción del aerosol se controla de modo que las gotículas del aerosol sean del intervalo de tamaño apropiado para producir partículas apropiadas para el propósito deseado. Sin embargo, el procedimiento también se puede usar para preparar partículas de tamaño nanométrico, en cuyo caso se pueden generar gotículas de aerosol de tamaño nanométrico.

25 El tamaño y la dispersidad de las gotículas del aerosol afectan críticamente al tamaño y la dispersidad de las partículas, p. ej. partículas de fármaco, producidas mediante el procedimiento de la invención. El tamaño de las gotículas es preferiblemente de 10 nm a 1 mm, especialmente de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente de 1  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$  y se puede controlar, por ejemplo, variando el diámetro de la tobera a través de la cual se expulsan las gotículas. Si se desean partículas de tamaño nanométrico, se preferirán gotículas de 10 nm a 1  $\mu\text{m}$ . El grado de polidispersidad de las gotículas preferiblemente está dentro de la dispersidad requerida de las partículas cristalinas  
30 deseadas. Medidas apropiadas de la dispersidad se pueden realizar mediante técnicas estándar tales como medidas de dispersión de luz láser.

Entre la expulsión de las gotículas procedentes del generador de aerosol y el momento en el que las gotículas alcanzan la superficie del no disolvente, el disolvente se evapora de las gotículas. Así, la composición de las  
35 gotículas cambia entre la formación de las gotículas y la recogida de las gotículas en el no disolvente. La evaporación del disolvente incrementa la concentración de la sustancia deseada en la gotícula y la gotícula puede ser una masa fundida sobreenfriada de la sustancia en el momento en el que alcanza la superficie del no disolvente. Generalmente, una proporción de las gotículas puede ser 100% de la sustancia deseada, por ejemplo 100% de moléculas de fármaco, en el momento en el que alcanzan el no disolvente, mientras que el resto de las gotículas contendrá tanto moléculas de la sustancia deseada como moléculas de disolvente. Las gotículas con una alta  
40 concentración de la sustancia deseada dan partículas que son más esféricas que las partículas obtenidas como cristales a través de crecimiento de cristales en soluciones sobresaturadas. Preferiblemente, los parámetros del procedimiento se controlan de modo que al alcanzar la superficie del no disolvente al menos 80% en masa de cada gotícula sea la sustancia deseada, más preferiblemente al menos 90% en masa de cada gotícula sea moléculas de  
45 la sustancia deseada y lo más preferiblemente al menos 95% en masa de cada gotícula sea moléculas de la sustancia deseada.

Variar la concentración de la sustancia deseada en la solución preparada en la etapa (i) del procedimiento de la invención afecta al tamaño de partícula resultante. Como incrementar la concentración incrementa el número de  
50 moléculas de la sustancia deseada en una gotícula, el tamaño de partícula de las partículas resultantes se incrementa con la concentración; así, la concentración se puede seleccionar para ajustar el tamaño de las partículas producidas. Preferiblemente, la concentración de la sustancia deseada en la solución usada para generar el aerosol es al menos 0,1 mg/ml, más preferiblemente la concentración es de 10 mg/ml a 500 mg/ml y lo más preferiblemente la concentración es de 50 mg/ml a 200 mg/ml.

Incrementar la concentración disminuye la cantidad de disolvente en las gotículas e incrementa la proporción de  
55 gotículas que han evaporado completamente su disolvente durante la recogida.

5 El grado de evaporación del disolvente también depende de la temperatura de la solución, la temperatura de la tobera y la temperatura durante la evaporación, la distancia de separación entre el punto de expulsión de las gotículas y la superficie del no disolvente y el tipo de disolvente usado. Incrementar la temperatura incrementa el grado de evaporación del disolvente. Cuanto mayor sea la separación entre el punto de expulsión de la gotícula y la superficie del no disolvente, mayor será la evaporación del disolvente. Así, el grado de evaporación del disolvente también se puede variar variando la distancia de separación.

Por lo tanto, la temperatura, el disolvente y la distancia de separación se pueden seleccionar unos con relación a otros para alcanzar las condiciones apropiadas para una evaporación adecuada.

10 Obviamente, el disolvente real usado también determinará cuán rápidamente se produce la evaporación del disolvente. Los disolventes adecuados dependen de la solubilidad de la sustancia de interés en cualquier disolvente particular e incluyen los listados en la Tabla 1.

Tabla 1

Disolvente	Presión de vapor (unidades Pa o Nm <sup>-2</sup> )
Etanol	5,8 kPa
Metanol	12,3 kPa
Acetona	24 kPa
Ciclohexano	12,7 kPa
Acetonitrilo	9,6 kPa
Éter dietílico	58,6 kPa
Acetaldehído	99 kPa
Éster dietílico	10 kPa

15 Otros disolventes adecuados pueden incluir: alcoholes metílicos industriales, isopropanol, dimetilsulfóxido y propelentes licuados altamente volátiles incluyendo n-butano, propano, isobutano, éter dimetílico, clorofluorocarbono 12, hidrofurocarbono 134a, hidrofurocarbono 227, HCFC-22, HCFC-123, HCFC-124 e hidrofuroalcanos tales como HFA-125 (pentafluoroetano) y HFA-152 (difluoroetano). Los disolventes de alta volatilidad serán más propensos a evaporarse completamente y generar una mayor proporción de gotículas que son sustancia deseada al 100% al alcanzar la superficie del no disolvente. Se pueden usar mezclas de cualesquiera de los disolventes. Por ejemplo, se pueden usar mezclas para incrementar la solubilidad de la sustancia deseada, p. ej. el fármaco, en el disolvente o ajustar la presión de vapor del disolvente y así el grado de evaporación de disolvente desde las gotículas. También es posible usar disolventes supercríticos tales como CO<sub>2</sub> supercrítico.

25 Los diversos factores que afectan a la evaporación del disolvente también afectarán a la viscosidad de las gotículas y la manipulación de la temperatura, la distancia de separación y el disolvente usado permiten un grado de control de las propiedades viscosas de las gotículas. La viscosidad de las gotículas de aerosol requiere un control cuidadoso debido a que la viscosidad debe ser suficientemente alta para que cuando la gotícula choque sobre la superficie del no disolvente, la gotícula no salpique o se rompa en gotículas menores o se deforme con respecto a su forma esférica general. Si se produce una evaporación de disolvente insuficiente antes de la recogida de las gotículas en el no disolvente, las gotículas se pueden aplanar en comparación con las gotículas más esféricas en las que se ha producido la evaporación completa del disolvente en el momento en el que las gotículas se recogen en el no disolvente. Sin embargo, a la inversa, la viscosidad necesita ser suficientemente baja para permitir que las moléculas de la sustancia deseada se difundan libremente en la gotícula de modo que al someterse a energía ultrasónica las moléculas sean capaces de vencer la barrera de nucleación cinética limitativa de la velocidad. Si la viscosidad de la gotícula está por encima de la viscosidad asociada con la temperatura de transición vítrea de la sustancia deseada, resultarán partículas con un contenido amorfo. Se pueden usar mezclas de disolventes para obtener una viscosidad adecuada en las gotículas recogidas.

40 Las gotículas de aerosol se recogen en un no disolvente de la sustancia deseada. Preferiblemente, la solubilidad de la sustancia deseada en el no disolvente no es mayor de 0,1% p/p. El no disolvente es preferiblemente un no disolvente de baja volatilidad. Preferiblemente, si no se ha evaporado todo el disolvente de las gotículas de aerosol al recoger en el no disolvente, el disolvente es miscible con el no disolvente. Ejemplos de pares adecuados de disolventes y no disolventes miscibles se listan en la Tabla 2.

Tabla 2

Preferido (también posible no disolvente)	No Disolvente Preferido (también posible disolvente)
Metanol	Agua
Acetona	Agua
Etanol	Agua
Etanol	Ciclohexano
Metanol	Ciclohexano
Etanol	Isopropanol
Metanol	Isopropanol
Acetona	Isooctano
Dimetilsulfóxido	Agua
Alcoholes metílicos industriales	Agua
Dimetilacetamida	Agua

5 Cualquiera de los disolventes listados también puede ser adecuado para el uso como un no disolvente para una sustancia particular y cualquiera de los no disolventes listados también puede ser un disolvente adecuado. El no disolvente puede ser una mezcla de disolventes.

Se puede añadir un emulsionante al no disolvente para ayudar en la dispersión de las gotículas de aerosol en el no disolvente. Preferiblemente, no más de 1,0% del emulsionante se añade al no disolvente, más preferiblemente no más de 0,5% del emulsionante se añade al no disolvente y lo más preferiblemente se usa no más de 0,1% del emulsionante. Emulsionantes adecuados, por ejemplo, pueden incluir los listados en la Tabla 3.

10

Tabla 3

Emulsionante	Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo	Tipo de Emulsión
Colesterol	HLB 3	(w/o)
Dodecilsulfato sódico	HLB 40	(o/w)
Monoleato de sorbitán	HLB 4.3	(w/o)
Tween	HLB 15-17	(o/w)
Span	HLB 2-8	(w/o)

w/o indica la formación de una emulsión de agua en aceite y o/w indica la formación de una emulsión de aceite en agua.

15 El recipiente de recogida puede ser un recipiente de recogida de temperatura controlada. La temperatura se puede variar para efectuar algún control del grado de difusión molecular en las gotículas de aerosol recogidas.

20 Aunque la evaporación del disolvente de las gotículas de aerosol puede producir gotículas sobresaturadas de moléculas de la sustancia deseada, la sustancia no cristalizará en ausencia de energía ultrasónica. Normalmente, en la técnica anterior, se usan liofilización o secado por pulverización para obtener partículas. Según se indica previamente, esos métodos generan partículas amorfas en lugar de cristalinas. En el procedimiento de la invención, se aplica energía ultrasónica a las gotículas al recoger las gotículas en un no disolvente adecuado e induce la nucleación y la posterior cristalización de las gotículas, generando así partículas cristalinas del tamaño deseado.

25 La energía ultrasónica se puede aplicar continuamente o de un modo discontinuo tal como mediante aplicación pulsátil. Se puede usar cualquier fuente de vibración ultrasónica adecuada. Una sonda ultrasónica, por ejemplo, se puede insertar en el recipiente de recogida, un emisor ultrasónico puede estar contenido en el recipiente de recogida o el recipiente de recogida puede estar alojado en un baño ultrasónico

La amplitud y la frecuencia de las ondas ultrasónicas afectan a la velocidad de nucleación y el crecimiento cristalino. La frecuencia de las ondas ultrasónicas puede ser, por ejemplo, de 20 kHz a 5 MHz.

30 El procedimiento de la invención se puede usar para elaborar partículas en las que cada partícula comprende más de una sustancia. Por ejemplo, partículas que comprenden dos o más fármacos se pueden elaborar generando un aerosol a partir de una solución de dos o más fármacos. A continuación, sería necesario ajustar los otros aspectos del procedimiento, tales como el disolvente usado, el no disolvente usado y la temperatura, con respecto a ambos fármacos.

Las partículas producidas mediante el procedimiento de la invención son cristalinas y tienen una conformación

general que es sustancialmente esférica en comparación con la morfología de partículas producidas mediante micronización mecánica. Sin embargo, las partículas no tienen una superficie perfectamente lisa. La superficie de las partículas esencialmente esféricas tiene pliegues a escala nanométrica. La conformación y la morfología superficial de las partículas producidas mediante el procedimiento de la invención son tales que el área de contacto entre dos superficies de partículas difiere del área de contacto de partículas de la técnica anterior. La conformación esférica y la textura con pliegues de las partículas son beneficiosas para reducir la adhesión entre partículas. Las partículas producidas mediante el procedimiento de la invención carecen de la naturaleza amorfa de partículas producidas mediante procedimientos de secado por pulverización o liofilización y las regiones amorfas comúnmente encontradas sobre la superficie de partículas producidas mediante micronización y, por lo tanto, exhiben interacciones reducidas entre partículas de modo que no son susceptibles de aglomeración. Así, las partículas tienen mayor estabilidad durante el almacenamiento y el manejo que las partículas producidas mediante los métodos de la técnica anterior. Las partículas producidas mediante el procedimiento de la invención están característicamente más monodispersadas que las partículas de la técnica anterior desde el punto de vista de su grado de sesgo hacia tamaños de partícula mayores y un agudeza incrementada (leptocúrtica) de la distribución del tamaño de partícula.

15 La invención proporciona además partículas adecuadas para el uso en una formulación farmacéutica, donde las partículas son cristalinas y son esféricas y tienen pliegues superficiales de escala nanométrica. Las partículas de la invención son partículas de fármaco adecuadas para el uso en una terapia por inhalación.

Fármacos típicos que se pueden formar como partículas cristalinas mediante el procedimiento de la presente invención incluyen, por ejemplo, corticosteroides, agonistas  $\beta_2$ , anticolinérgicos, antagonistas de leucotrieno, proteínas o péptidos inhalables, furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triamcinolona; salbutamol; albuterol; terbutalina; salmeterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato sódico; nedocromilo sódico; zafirlukast; pranlukast; formoterol; eformoterol; bambuterol; fenoterol; clembuterol; procaterol; broxaterol; (22R)-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propilmetilendioxi-4-pregnen-3,20-diona; TA-2005; tipredano; insulina; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroides; y factor estimulante de colonias de granulocitos.

Otros medicamentos que pueden ser adecuados para la preparación de partículas según la invención incluyen cualesquiera fármacos aportados de forma útil mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, p. ej. codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones para las anginas, p. ej. diltiazem; antialérgicos, p. ej. cromoglicato, quetotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, p. ej. cefalosporinas, penicilinas, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, p. ej. metapirileno; antiinflamatorios, p. ej. beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, p. ej. noscapina; broncodilatadores, p. ej. efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina; isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]-bencenometanol; diuréticos, p. ej. amilorida; anticolinérgicos, p. ej. ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, p. ej. cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, p. ej. aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, p. ej. insulina o glucagón. Estará claro para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, los medicamentos se pueden usar en la forma de sales (p. ej. como sales de metal alcalino o amina o como sales por adición de ácidos) o como ésteres (p. ej. ésteres alquílicos inferiores) o como solvatos (p. ej. hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

Medicamentos particularmente preferidos para la preparación de partículas según la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores y esteroides antiinflamatorios de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma mediante terapia por inhalación, por ejemplo cromoglicato (p. ej. como la sal sódica), salbutamol (p. ej. como la base libre o como la sal de sulfato), salmeterol (p. ej. como la sal de xinafoato), terbutalina (p. ej. como la sal de sulfato), reproterol (p. ej. como la sal de hidrocloruro), dipropionato de beclometasona (p. ej. como el monohidrato), propionato de fluticasona o (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol. Se prefieren especialmente salmeterol, salbutamol, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

Se apreciará que las partículas de la invención pueden contener una combinación de dos o más ingredientes activos. Los medicamentos se pueden seleccionar de combinaciones adecuadas de los medicamentos mencionados en la presente memoria anteriormente. Así, combinaciones adecuadas de agentes broncodilatadores incluyen formulaciones de efedrina y teofilina, fenoterol e ipratropio e isoetarina y fenilefrina.

Combinaciones de fármacos adecuadas adicionales incluyen combinaciones de corticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona, con agonistas  $\beta_2$ , tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol y sus derivados fisiológicamente aceptables, especialmente sales, incluyendo sulfatos. La sustancia activa también puede ser una combinación de los anteriores con bromuro de ipratropio, especialmente sulfato de salbutamol.

Otras composiciones farmacológicas adecuadas para el uso en la invención pueden contener broncodilatadores

tales como salbutamol (p. ej. como la base libre o como la sal de sulfato), salmeterol (p. ej. como la sal de xinafoato) o isoprenalina en combinación con un esteroide antiinflamatorio tal como éster de beclometasona (p. ej. el dipropionato) o un éster de fluticasona (p. ej. el propionato) o un broncodilatador en combinación con un antialérgico tal como cromoglicato (p. ej. la sal sódica). Se prefieren especialmente combinaciones de isoprenalina y cromoglicato sódico, salmeterol y propionato de fluticasona o salbutamol y dipropionato de beclometasona.

La sustancia activa también puede ser una cromona que puede ser cromoglicato sódico o nedocromilo.

La sustancia activa también puede ser un carbohidrato, por ejemplo, heparina.

La sustancia activa puede ser un fármaco adecuado para inhalación y puede ser un agente farmacológicamente activo para uso sistémico. Por ejemplo, la partícula activa puede comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como Dnasa, leucotinas o insulina (incluyendo proinsulinas), ciclosporina, interleucinas, citocinas, anticitocinas y receptores de citocina, vacunas, hormona del crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina y calcitonina.

Alternativamente, la sustancia activa puede ser adecuada para la administración oral. Un fármaco para administración oral puede ser uno de los fármacos sistémicos mencionados anteriormente. La sustancia activa puede ser una sustancia que exhiba baja solubilidad en el tracto digestivo, por ejemplo, trisilicato magnésico, carbonato cálcico y subnitrito de bismuto. Los compuestos orgánicos pueden incluir, por ejemplo, todos los productos de la química combinatoria, rosiglitazona y otros fármacos de glitazona relacionados, hidroclorotiazida, griseofulvina, lamivudina y otros inhibidores de nucleasa-transcriptasa inversa, simvastatina y otros fármacos de estatina, benzafibrato y otros fármacos de fibrato y loratidina, y cualesquiera otras de sus sales y derivados fisiológicamente tolerables.

Excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de partículas según la invención incluyen, por ejemplo, carbohidratos, especialmente monosacáridos tales como fructosa, glucosa y galactosa; disacáridos no reductores tales como sacarosa, lactosa y trehalosa; oligosacáridos no reductores tales como rafinosa y melecitosa; productos de polisacáridos derivados de almidón no reductores tales como maltodextrinas, dextranos y ciclodextrinas; y alditones no reductores tales como manitol y xilitol.

Cuando las partículas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención son agroquímicamente activas, el principio activo puede ser, por ejemplo, un regulador del crecimiento de las plantas, un herbicida y/o un plaguicida, por ejemplo un insecticida, fungicida, acaricida, nematocida, miticida, raticida, bactericida, molusquicida o repelente de aves. Habitualmente, el principio activo puede ser un material insoluble o inmiscible con agua.

Ejemplos de ingredientes activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua incluyen insecticidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como metomilo, carbarilo, carbofurano o aldicarb; organotiofosfatos tales como EPN, isofenós, isoxatión, clorpirifós o clormefós; organofosfatos tales como terbufós, monocrotofós o teraclorvinfós; compuestos orgánicos perclorados tales como metoxicloro; piretroides sintéticos tales como fenvalerato; carbamatos nematocidas, tales como herbicidas de oxamilo, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en triazinas tales como metribuzina, hexaxinona o atrazina; sulfonilureas tales como 2-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)aminocarbonil]-bencenosulfonamida; uracilos (pirimidinas) tales como lenacilo, bromacilo o terbacilo; ureas tales como linurón, diurón, sidurón o neburón; acetanilidas tales como alacloro o metolacloro; tiocarbamatos tales como bentiocarb (SATURN), trialato; oxadiazolonas tales como oxadiazona; ácidos fenoxiacéticos tales como 2,4-D; éteres difenílicos tales como fluazifop-butilo, acifluorfenó, bifenox u oxifluorfenó; dinitroanilinas tales como trifluralina; fosfonatos de glicina tales como sales y ésteres de glifosato; dihalobenzonitrilos tales como bromoxinilo o ioxinilo; fungicidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en nitrilooximas tales como cimoxanilo (curzato); imidazoles tales como benomilo, carbendazim o tiofanato-metilo; triazoles tales como triadimefón; sulfenamidas tales como captán; ditiocarbamatos tales como maneb, mancozeb o tiram; compuestos aromáticos clorados tales como cloroneb; dicloroanilinas tales como iprodiona; aficidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como pirimicarb; miticidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en sulfitos de propinilo tales como propargita; triazapentadienos tales como amitraz; compuestos aromáticos clorados tales como clorobenzilato o tetradifano; y dinitrofenoles tales como binapacril.

Los ingredientes activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua pueden estar comprendidos en las partículas como una mezcla de varios ingredientes. Ingredientes activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua especialmente preferidos son atrazina, cimoxanilo, clorotalanilo, ciproconazol y tebuconazol.

A modo de ejemplo, ciertas realizaciones de la invención se describirán ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la Fig. 1 es una representación esquemática de un sistema de pulverización electrohidrodinámica

la Fig. 2 es una representación esquemática de un sistema de atomización de alta presión

la Fig. 3 muestra la distribución del tamaño de partícula de partículas de paracetamol antes y después de la pulverización electrohidrodinámica y la sonocrystalización

la Fig. 4 muestra partículas de paracetamol antes de someterse al procedimiento de la invención

5 la Fig. 5 muestra partículas de paracetamol después de ser sometidas al procedimiento de la invención

la Fig. 6 muestra micrografías electrónicas de barrido de partículas de paracetamol producidas por la realización de atomización por presión de aire de la invención con concentración de fármaco creciente (A-B 1% p/p, C-D 5% p/p y E-F 10% p/p, respectivamente)

10 la Fig. 7 muestra una micrografía electrónica de barrido de partículas de BDP producidas a partir de una solución en etanol de BDP al 2% p/p mediante la realización de atomización a alta presión de la invención.

la Fig. 8 muestra una micrografía electrónica de barrido de partículas de budesonida cristalina producidas a partir de una solución de budesonida al 8% p/p en diclorometano mediante la realización de atomización a alta presión de la invención

15 En la realización de la invención mostrada en la Fig. 1, se usa un sistema de pulverización electrohidrodinámica para generar el aerosol. El sistema de dispersión de pulverización electrohidrodinámica comprende un solo capilar (2) de acero inoxidable o una serie de capilares de acero inoxidable situados verticalmente por encima de un recipiente (3) de recogida que contiene un no disolvente de la sustancia, p. ej. el fármaco, y una solución de la sustancia se fuerza a través de cada capilar a través de una bomba (1) de jeringa a un caudal volumétrico constante. Cada capilar está conectado a un suministro (4) de alto voltaje variable. Una cámara (7) y un monitor (8) se disponen como se muestra.

20 A fin de producir el aerosol monodispersado requerido, es necesario generar un chorro cónico de Taylor mediante la selección cuidadosa del caudal volumétrico y la desviación aplicada a la aguja capilar. El tamaño de las gotículas monodispersadas se puede ajustar variando la concentración de soluto y el diámetro interno del capilar. La distancia de separación entre el punto en el que se expulsan las gotículas del capilar y la superficie del no disolvente también se puede ajustar para ajustar la viscosidad de las gotículas. La Tabla 4 da intervalos adecuados de los parámetros variables.

25 Las gotículas aerosolizadas altamente cargadas se recogen posteriormente en el no disolvente. El no disolvente se conecta a tierra mediante un electrodo (5) metálico puesto a tierra que asegura la estabilidad del cono de Taylor y la descarga posterior de las gotículas. Se añade una baja concentración de un emulsionante para ayudar a la dispersión de las gotículas cargadas. La cristalización de las gotículas sobresaturadas se efectúa mediante la aplicación de ultrasonidos a través de un emisor (6) ultrasónico situado en el fondo del reactor en un baño (9) ultrasónico.

Tabla 4

Parámetro	Intervalo
Caudal	de 3 ml/min. a 300 ml/min.
Alto Voltaje Aplicado	de 3,8 kV a 15 kV
Diámetro Interno de los Capilares	de 200 mm a 2 mm
Concentración de Fármaco	de 0,1% a la Solubilidad Máxima
Distancia de Separación Capilar-Solución	de 2 a 10 cm
Emulsionante	< 0,1%

35 En una realización adicional de la invención ilustrada en la Fig. 2, se usa un sistema de atomización de alta presión para generar un aerosol. Una solución de la sustancia, p. ej. el fármaco, en un disolvente apropiado se pulveriza a través de un orificio (10) con un caudal de aire portante apropiado proporcionado por el suministro 12 de alta presión. El caudal del disolvente se controla mediante una bomba (1) de jeringa. Como en el método de pulverización electrohidrodinámica, las gotículas de aerosol se recogen en un no disolvente de fase continua de la sustancia (3). Una distancia de separación típica entre el punto en el que se expulsan las gotículas de aerosol y la superficie del no disolvente es alrededor de 15 cm. Generalmente, todo el sistema se cierra herméticamente con un brazo (11) lateral unido al matraz que proporciona una trayectoria de flujo del aire a través del sistema. La nucleación de las gotículas recogidas en el recipiente de cristalización se induce a través de energía ultrasónica.

**Ejemplo 1 – Método de Preparación de Partículas Cristalinas de Paracetamol**

La realización de pulverización electrohidrodinámica de la invención descrita anteriormente se usó para producir partículas de paracetamol. Se usó una solución al 7,5% p/p de paracetamol en etanol para rellenar una jeringa que se conectaba a través de tubos a las agujas capilares. La jeringa se accionó bajo caudales controlados mediante un accionador de jeringas adecuado (Harvard PHD2000). El suministro de alto voltaje se incrementó hasta que la pulverización procedente del capilar estaba en la forma de un chorro cónico estable. Las gotículas de aerosol se recogieron en una fase continua en un recipiente de cristalización. La fase continua era ciclohexano con la adición de una baja concentración de emulsionante. El emulsionante se añadió para estabilizar la cuasiemulsión de la fase dispersada. La nucleación de las gotículas de aerosol se indujo mediante energía ultrasónica suministrada al recipiente de cristalización. Las partículas cristalizadas se recogieron mediante filtración y se lavaron con un no disolvente a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  y posteriormente se secaron a 40°C. Las condiciones experimentales usadas para generar las partículas de paracetamol se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Parámetro	Condiciones Experimentales
Caudal	70 ml/min.
Alto Voltaje Aplicado	9,5 kV
Diámetro Interno de los Capilares	2.001 $\mu\text{m}$ – 1,6 mm
Concentración de Fármaco	7,5% p/p
Distancia de Separación Capilar-Solución	5 cm
Emulsionante	Span 80 al 0,01%
No disolvente	Ciclohexano

**15 Resultados**

La Figura 3a muestra la distribución de tamaño acumulativa para las partículas de paracetamol originales usadas para elaborar la solución al 7,5% p/p. Las partículas de paracetamol originales están claramente polidispersadas. La Figura 3b muestra la distribución de tamaño acumulativa para las partículas producidas mediante pulverización electrohidrodinámica y sonocristalización. Las partículas producidas mediante pulverización electrohidrodinámica y sonocristalización tienen una distribución de tamaño estrecha entre 1  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ . La cristalinidad de las partículas producidas mediante pulverización electrohidrodinámica y sonocristalización se verificó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X del polvo. La Figura 4 muestra una micrografía electrónica de barrido de las partículas de paracetamol originales y la Figura 5 las producidas mediante pulverización electrohidrodinámica y sonocristalización. Las partículas producidas mediante el procedimiento de la invención son sustancialmente esféricas, y este contraste con las partículas originales se puede observar claramente.

**Ejemplo 2 – Preparación de Partículas Cristalinas de Paracetamol y Partículas de Dipropionato de Beclometasona (BDP)**

Un sistema de atomización a alta presión, como el descrito anteriormente, se usó para producir partículas de paracetamol y partículas de dipropionato de beclometasona (BDP).

Una solución de paracetamol en etanol se pulverizó a través de un orificio de 0,7 mm de diámetro con un caudal de aire portante de 600 l/h. El caudal del disolvente se controló a través de una bomba de jeringa y se fijó a 16 ml/h. Las gotículas de aerosol se recogieron en ciclohexano a través de un recipiente de cristalización de conformación cónica. La distancia entre el orificio atomizador y el recipiente de recogida se prefijó a distancias de separación bien definidas. Una distancia de separación típica era alrededor de 15 cm. Todo el sistema se cerró herméticamente. Un brazo lateral unido al matraz proporcionaba una trayectoria de flujo del aire a través del sistema. La nucleación de las gotículas recogidas en el recipiente de cristalización se indujo a través de energía ultrasónica. Las partículas cristalinas se recogieron mediante filtración y se lavaron con un no disolvente a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  y posteriormente se secaron. La Figura 6 muestra micrografías electrónicas de barrido de partículas de paracetamol producidas mediante el sistema de atomización de aire a presión con una concentración de fármaco creciente (1% p/p, 5% p/p y 10% p/p, respectivamente).

El uso del sistema de atomización a alta presión también se utilizó para la producción de partículas de dipropionato de beclometasona. La Figura 7 muestra una micrografía electrónica de barrido de las partículas producidas a partir de una solución de BDP al 2% p/p - etanol. Las condiciones experimentales del sistema de atomización a alta presión eran las mismas que para el paracetamol.

**45 Ejemplo 3 – Comparación de Análisis Estadístico de Partículas Micronizadas con Partículas Producidas mediante el Procedimiento de la Invención**

Para el análisis estadístico, el porcentaje acumulativo se representa sobre una escala de probabilidad (ordenadas) frente al logaritmo del tamaño de partícula (abscisas). En la mayoría de los casos, las distribuciones de frecuencia acumulativas tienden a seguir una distribución logarítmica normal. Las diferencias en las distribuciones del tamaño de partícula se caracterizaron mediante parámetros derivados de comparar ciertos valores en percentil de cada distribución. Los parámetros de distribución computados eran la energía de separación mediana, el grado de sesgo y la curtosis.

La tendencia principal de cada distribución se caracteriza por su energía de separación mediana, la energía requerida para despegar 50% de las partículas adheridas. El coeficiente de Yule de sesgo mide el grado de desviación de una distribución con respecto a la simetría. La cantidad adimensional puede tomar cualquier valor entre -1 y 1. Cuando el sesgo es cero, se sugiere una distribución uniforme de datos alrededor de una desviación estándar de la mediana. Para una medida muy diferente de cero, se sugiere una distribución sesgada asimétrica. Las distribuciones con un sesgo positivo están sesgadas hacia la cola de tamaño de partícula alto, mientras que las distribuciones con sesgo negativo están sesgadas hacia la cola de tamaño de partícula inferior. La curtosis indica la conformación de la distribución alrededor del centro. El coeficiente de curtosis tiene un valor entre 0,99 y 1,11 para una distribución de tipo normal (mesocúrtica), mientras que valores más negativos indican un incremento en la planicidad de la distribución de frecuencias (platicúrtica) y los valores más positivos muestran una agudeza incrementada para la distribución del tamaño de partícula (leptocúrtica). Las diversas expresiones usadas para calcular los parámetros estadísticos se proporcionan posteriormente.

Sesgo

$$S_k = \frac{(e_{84,1\%} - 2e_{50\%} + e_{15,9\%})}{(e_{84,1\%} - e_{15,9\%})}$$

20

Curtosis

$$k_u = \sqrt{\frac{e_{15,9\%}/e_{84,1\%}}{e_{75\%}/e_{25\%}}}$$

Tabla 6: Análisis de paracetamol micronizado y atomización controlada y sonocrystalización de paracetamol

	Micronizado	Pulverizado con EHD	Atomización a Alta Presión
Diámetro Mediano/ $\mu\text{m}$	2,74	2,31	3,05
Sesgo	0,381	0,250	
Curtosis	0,260	0,425	

25 Tabla 7: Análisis de atomización micronizada y controlada y cristalización de dipropionato de beclometasona

	Micronizado	Atomización a Alta Presión
Diámetro Mediano/ $\mu\text{m}$	3,33	1,20
Sesgo	0,326	0,266
Curtosis	0,321	0,401

Los resultados muestran claramente que las partículas producidas mediante el procedimiento de la presente invención tienen un sesgo menor (es decir, una distribución más simétrica) y una curtosis superior (es decir, una distribución menos dispersada) que las partículas producidas mediante procedimientos de la técnica anterior. Estos parámetros conducen a una utilidad mejorada en composiciones farmacéuticas.

**Ejemplo 4: Preparación de partículas cristalinas de budesonida**

Se usó un sistema de atomización a alta presión, como el descrito previamente, para producir partículas de budesonida dentro de un intervalo de tamaño de partícula bien definido. La Figura 8 muestra una micrografía electrónica de barrido de las partículas producidas al pulverizar una solución de budesonida al 8% p/p en diclorometano a través de un orificio de 0,7 mm de diámetro con un caudal de aire portante de 600 l/h. El caudal del

35

disolvente se fijó a 40 ml/hora. Las gotículas de aerosol se recogieron en hexano a una distancia de separación de 20 cm.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la producción de partículas que comprende las etapas de
  - i) formación de una solución de una sustancia deseada en un disolvente adecuado;
  - ii) generación de un aerosol a partir de la solución de dicha sustancia;
  - 5 iii) recogida de las gotículas de aerosol en un recipiente que contiene un no disolvente de dicha sustancia; y
  - iv) aplicación de ultrasonidos a las gotículas dispersadas en el no disolvente para efectuar la cristalización de dicha sustancia.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente se evapora de las gotículas de aerosol entre la generación del aerosol y la recogida de las gotículas de aerosol en el no disolvente.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que al menos 80% en masa de cada gotícula recogida son moléculas de la sustancia deseada.
4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la concentración de la sustancia farmacéuticamente aceptable en la solución formada en la etapa i) del procedimiento es de 50 mg/ml a 200 mg/ml.
- 15 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la solución es una solución saturada de la sustancia deseada.
6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el método de generación de aerosol es un atomizador de alta presión de aire o un atomizador de pulverización electrohidrodinámica.
7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que las gotículas producidas por el generador de aerosol tienen un diámetro inicial entre 1  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ .
- 20 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de partículas de tamaño nanométrico en el que las gotículas producidas por el generador de aerosol tienen un diámetro inicial entre 10 nm y 1  $\mu\text{m}$ .
9. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el no disolvente en el que se recogen las gotículas de aerosol contiene un emulsionante.
- 25 10. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la sustancia deseada es una sustancia farmacéuticamente aceptable o una sustancia agroquímicamente activa.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la sustancia deseada es un fármaco.
12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el fármaco es adecuado para el uso en una formulación para inhalación.
- 30 13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que el fármaco es salbutamol.
14. Partículas cristalinas, adecuadas para el uso en una formulación farmacéutica, caracterizadas porque las partículas son esféricas y tienen pliegues superficiales de escala nanométrica, en donde las partículas son partículas de fármaco adecuadas para el uso en una formulación para inhalación, pudiendo obtenerse las partículas mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
- 35 15. Una composición farmacéutica que comprende partículas según la reivindicación 14.
16. Uso de partículas cristalinas según la reivindicación 14, para la fabricación de un medicamento.

Figura 1

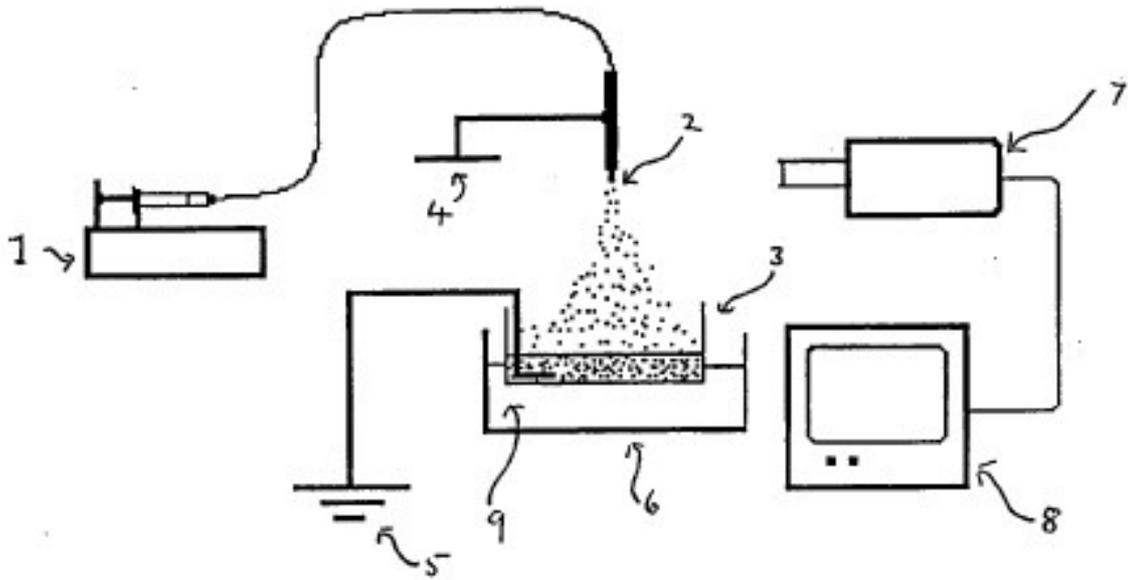
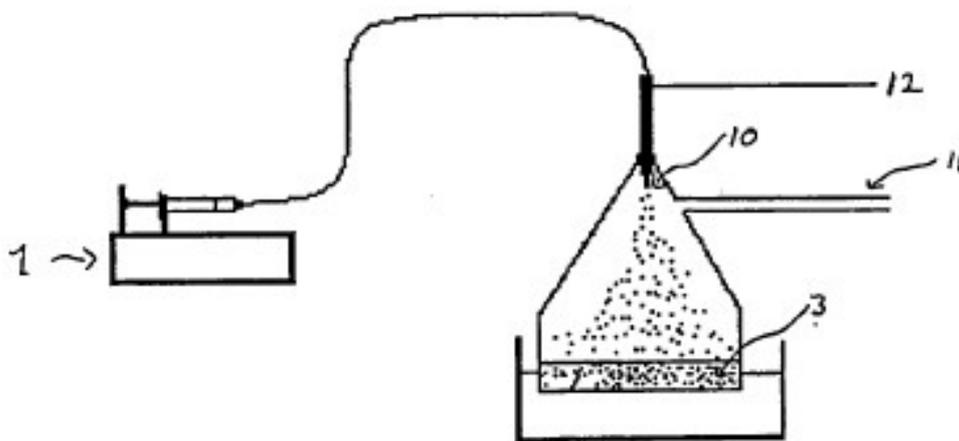


Figura 2



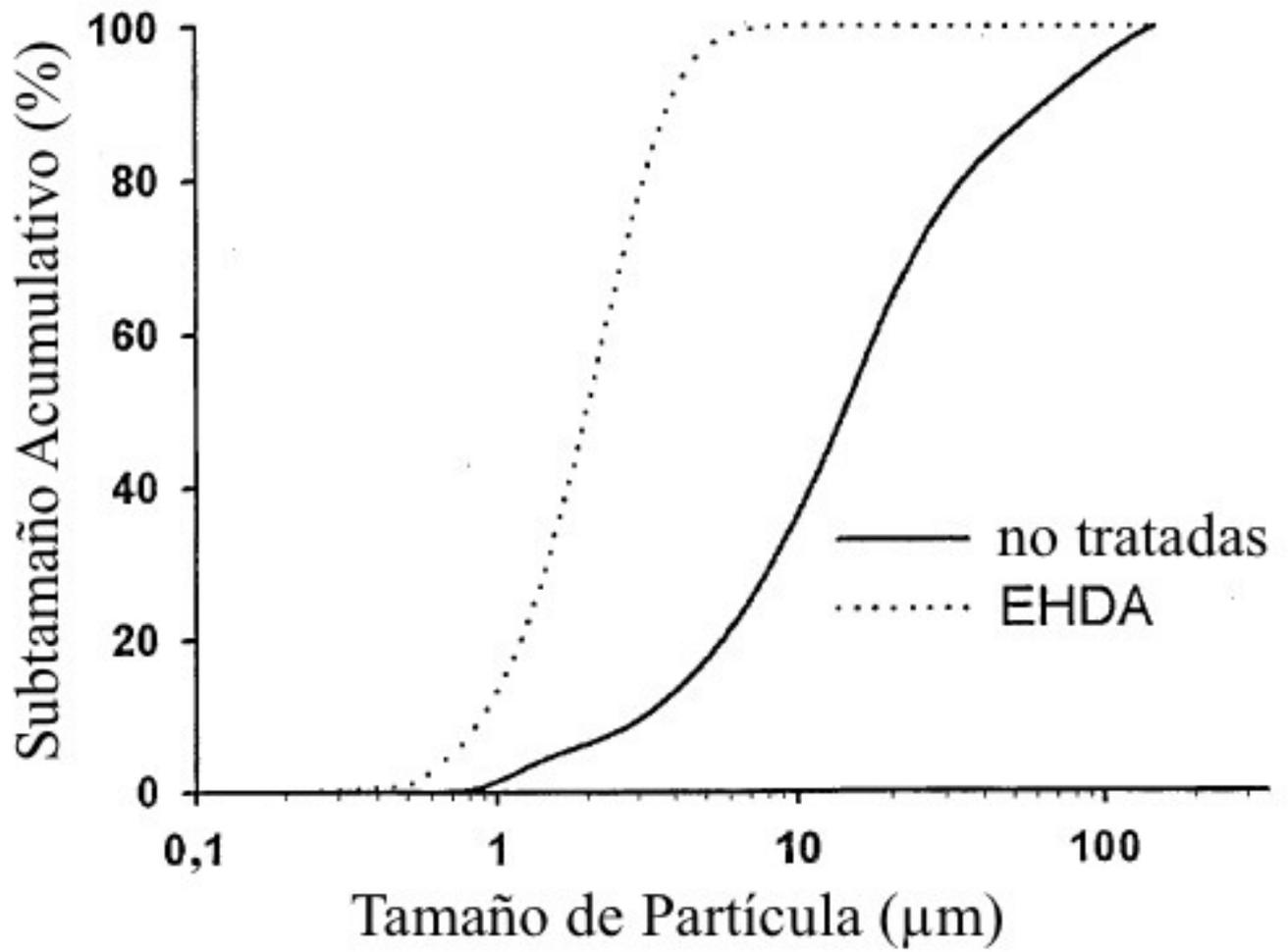


Figura 3

Figura 4

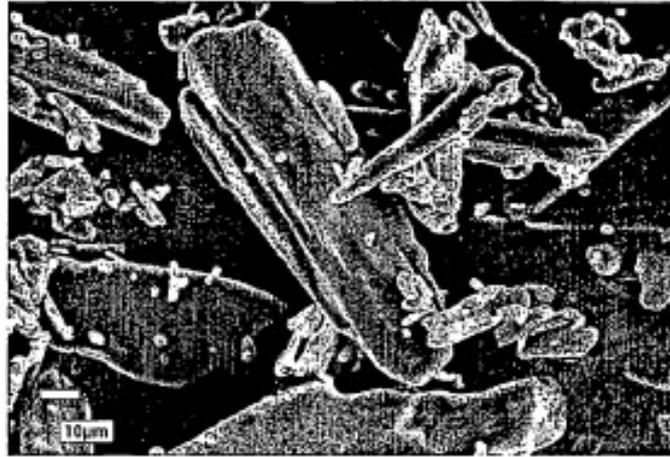
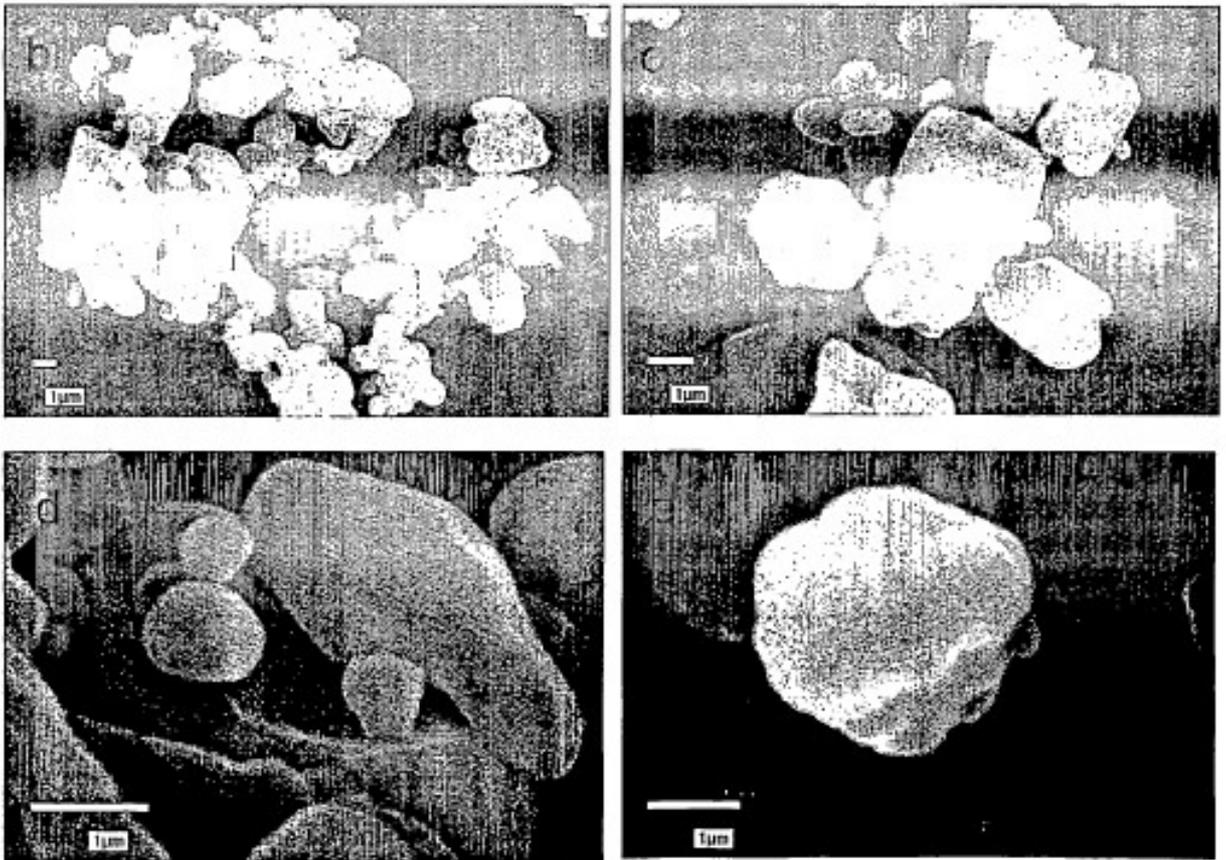


Figura 5



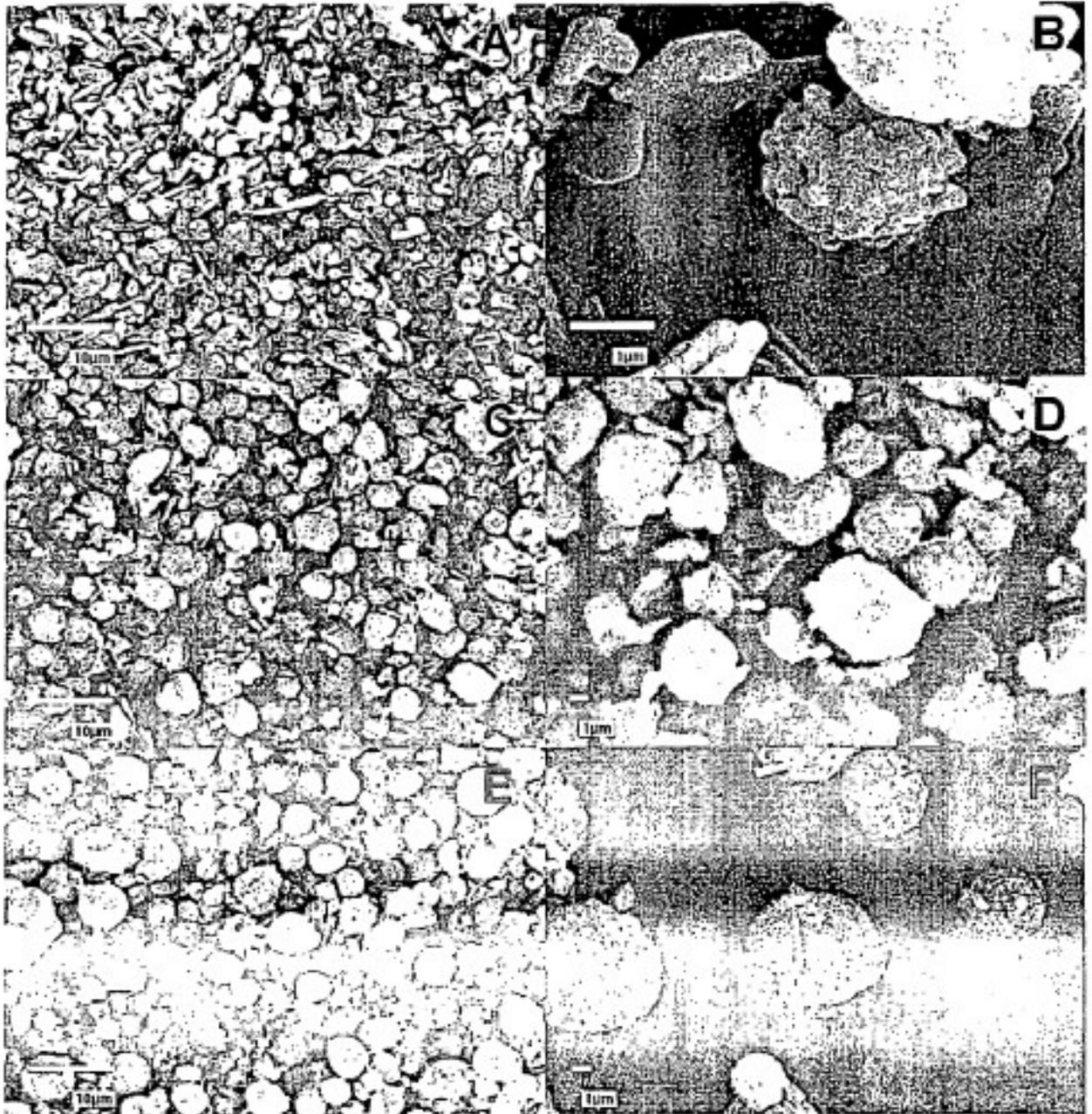


Figura 6



Figura 7

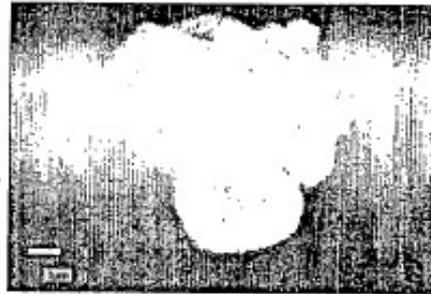


Figura 8