

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 087**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2001 E 01935126 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 1280520**

54 Título: **Polvos basados en fosfolípidos para administración de fármacos**

30 Prioridad:

10.05.2000 US 568818

02.06.2000 US 208896 P

07.07.2000 US 216621 P

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

17.12.2014

73 Titular/es:

ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORPORATION

3040 SCIENCE PARK ROAD

SAN DIEGO CALIFORNIA 92121, US

72 Inventor/es:

WEERS, JEFFRY, G.;

TARARA, THOMAS, E.;

DELLAMARY, LUIS, A.;

RIESS, JEAN, G. y

SCHUTT, ERNEST, G.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 525 087 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

Polvos basados en fosfolípidos para administración de fármacos

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones en partículas adecuadas para administración de fármacos, preferiblemente a través de inhalación. En particular, la presente invención provee composiciones en partículas que contienen fosfolípidos que comprenden un catión polivalente. Las composiciones en partículas de la presente invención exhiben temperaturas de transición de gel a cristal líquido incrementadas dando como resultado una dispersabilidad mejorada y estabilidad en el almacenamiento.

Antecedentes de la invención

10 Los fosfolípidos son componentes principales de las membranas celulares y de los organelos, lipoproteínas de la sangre y surfactantes de los pulmones. En términos de administración de fármacos pulmonares, los fosfolípidos han sido investigados como agentes terapéuticos para el tratamiento de síndromes de distensión respiratoria (esto es, surfactantes pulmonares exógenos), y como excipientes adecuados para la administración de ingredientes activos. La interacción de fosfolípidos con agua es crítica para la formación, mantenimiento y función de cada una de estos complejos biológicos importantes (McIntosh y Magid). A temperaturas bajas en la fase de gel, las cadenas acilo están en un estado bien ordenado conformacionalmente, esencialmente en la configuración todo trans. A temperaturas más altas, por encima de la temperatura de fusión de la cadena, este orden de cadena se pierde, obedeciendo a un incremento en el contenido de conformación izquierda (Seddon y Cevc).

20 Se han comercializado varios surfactante pulmonares exógenos que incluyen productos derivados de pulmones bovinos (Survanta®, Abbott Laboratories), pulmones porcinos (CuroSurf®, Dey Laboratories), o surfactantes completamente sintéticos sin apoproteínas, por ejemplo, ALEC®, ExoSurf® Glaxo Wellcome). Hasta la fecha, estos productos han sido utilizados para el tratamiento de síndrome de distensión respiratoria en infantes (IRDS). Ninguno ha sido exitoso en recibir la aprobación de la FDA para tratamiento de síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS). La dosis infantil actual es 100 mg/kg. Para un adulto de 50 kg, esto se traduciría en una dosis de 5 g. Una dosis de esta cantidad puede ser administrada solamente a pacientes de ARDS por instilación directa en el tubo endotraqueal del paciente, o posiblemente a través de nebulización de dispersiones acuosas del material surfactante.

30 La instilación de surfactantes lleva a la deposición primariamente en las vías respiratorias centrales y solo una pequeña cantidad del fármaco llega hasta los alvéolos, donde se requiere mejorar el intercambio gaseoso en estos pacientes críticamente enfermos. La nebulización del surfactante puede permitir una administración periférica mayor, pero está plagada por el hecho de que (a) los nebulizadores actuales son dispositivos ineficientes y solamente cerca del 10% del fármaco alcanza realmente los pulmones de los pacientes; (b) las soluciones surfactantes forman espuma durante el proceso de nebulización, llevando a complicaciones y a pérdidas adicionales de fármaco. Se cree que tanto como el 99% del surfactante administrado puede ser desperdiciado debido a una pobre administración al paciente. Si se pudiera lograr una administración más efectiva del surfactante, es probable que la dosis administrada y el coste del tratamiento de las ARDS podría disminuirse dramáticamente.

40 Adicionalmente, los surfactantes pulmonares han demostrado modular el transporte en mucosas en las vías respiratorias. En este aspecto, se ha sugerido la administración crónica de surfactante para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Todavía otras indicaciones con dosis significativamente inferiores pueden abrirse al tratamiento si estuviese disponible una forma en polvo seco de un surfactante pulmonar. La formulación de surfactante pulverizado pueda ser puramente sintética (esto es, sin apoproteínas agregadas). Alternativamente, la formulación en polvo debía contener las apoproteínas hidrófobas SP-B o SP-C o alternativamente imitadores peptídicos recombinantes o sintéticos (por ejemplo KL₄).

45 Debido a sus características de dispersión sobre los epitelios pulmonares, se han propuesto surfactantes como vehículos ideales para la administración de fármacos al pulmón, y a través del pulmón a la circulación sistémica. Una vez de nuevo es importante alcanzar una administración eficiente al pulmón, especialmente a la luz del alto coste potencial de muchos de los productos actuales. Una forma potencial de administrar fármacos en fosfolípidos es un polvo seco en forma de aerosol al pulmón. La mayor parte de los polvos finos (< 5 µm) exhibe pobre dispersabilidad. Esto puede ser problemático cuando se intenta administrar, formar un aerosol y/o empaacar los polvos.

50 Las fuerzas principales que controlan las interacciones partícula-partícula pueden dividirse en fuerzas de rango corto y largo. Las fuerzas de rango largo incluyen fuerzas atrayentes gravitacionales y electrostáticas, en donde la interacción varía según el cuadrado de la distancia de separación. Las fuerzas de atracción de rango corto dominan los polvos secos e incluyen interacciones de van der Waals, puentes de hidrógeno y puentes líquidos. Los puentes líquidos ocurren cuando las moléculas de agua son capaces de enlazar irreversiblemente las partículas entre sí.

Los fosfolípidos son especialmente difíciles de formular como polvos secos debido a que sus bajos valores de temperatura de transición de gel a cristal líquido (T_m) y su naturaleza amorfa llevan a polvos que son muy pegajosos y difíciles de desagregar y formar en aerosol. Los fosfolípidos con valores T_m menores de 10°C (por ejemplo PC de huevo o cualquier lípido insaturado) forman polvos altamente cohesivos después del secado por aspersión. La inspección de los polvos a través de microscopía electrónica de barrido revela partículas altamente aglomeradas con superficies que parecen estar fundidas/fusionadas. La formulación de polvos de fosfolípidos que tiene T_m bajos es problemática, especialmente si se espera alcanzar una cierta morfología de partícula, como es en el caso de la administración por aerosol. Así, será ventajosa encontrar maneras de elevar el T_m de estos lípidos. Ejemplos de composiciones en partículas que incorporan un surfactante están divulgadas en las publicaciones PCT WO 99/16419, WO 99/38493, WO 99/66903, WO 00/10541, y la Patente de los Estados Unidos No. 5, 855,913.

Actualmente, se suministra surfactante pulmonar a pacientes intubándolos e instilando una suspensión de un surfactante pulmonar directamente en los pulmones. Este es un procedimiento altamente invasivo que generalmente no se lleva a cabo en pacientes conscientes y como la mayoría de los procedimientos, conlleva sus propios riesgos. Las aplicaciones potenciales de surfactantes pulmonares más allá de la indicación actual de síndrome de distensión respiratoria en neonatos están limitadas grandemente por este método de administración. Por ejemplo, el surfactante pulmonar puede ser útil en una variedad de estados de enfermedad que son, en parte, debidos a la presencia disminuida de surfactantes pulmonares en los pulmones. Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5, 451,569, 5, 698,537, y 5, 925,337, y las publicaciones PCT WO 97/26863 y WO 00/27360, por ejemplo, divulgan la administración pulmonar de surfactantes pulmonares para tratar diversas condiciones. Enfermedades que se cree posiblemente son agravadas por deficiencia en surfactantes pulmonares incluyen fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, para nombrar solo unas pocas. La administración de surfactante pulmonar exógeno, de forma tópica, a pacientes que sufren de estas enfermedades pueden mejorar ciertos signos y síntomas de las enfermedades. Para condiciones crónicas, la administración regular (una o más veces por día en una base prolongada) de un surfactante pulmonar a través de entubación e instilación a pacientes ambulatorios es impráctica. Adicionalmente, debido a su alta actividad superficial, las suspensiones de surfactantes pulmonares no son adecuadas para nebulización debido a la formación de espuma. La administración actual de preparaciones basadas en fosfolípidos por instilación o nebulización es altamente eficiente en la administración de material al pulmón periférico. Por lo tanto, la capacidad de administrar surfactantes pulmonares a pacientes a través de inhalación en polvo sería una ventaja tremenda sobre el método actual, puesto que evitaría la necesidad de intubación, expandiendo por lo tanto los usos potenciales de los surfactantes pulmonares en los tratamientos clínicos.

Resumen de la invención

La presente invención provee composiciones en polvo seco de fosfolípidos adecuadas para administración de fármacos. De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de fosfolípidos se administran eficientemente al pulmón profundo. El fosfolípido puede ser administrado solo, como en el caso de un surfactante pulmonar o en combinación con otro agente activo y/o excipiente. El uso de composiciones en polvo seco puede abrir nuevas indicaciones para el uso puesto que los pacientes no necesitan ser intubados. De acuerdo con una realización, las composiciones de la presente invención pueden ser administradas desde un dispositivo pasivo simple DPI. Las presentes composiciones permiten una mayor estabilidad en el almacenamiento, y administración más eficiente al pulmón.

Se ha encontrado en el presente trabajo que la transición de fase gel a cristal líquido de fosfolípido, T_m , es crítica en la obtención de polvos secos basados en fosfolípidos que fluyan bien, y que sean fácilmente dispersables a partir de un dispositivo inhalador de polvo seco. La presente invención está relacionada con el uso de cationes polivalentes, preferiblemente cationes divalentes para incrementar dramáticamente la T_m de los fosfolípidos. Tal como se utiliza aquí, "cationes polivalentes" se refiere a sales polivalentes o sus componente iónicos. Al incrementarse la T_m de los fosfolípidos se llega a las siguientes mejoras de formulación: (a) los incrementos en T_m permiten que el formulador incremente las temperaturas de entrada y salida del secador por aspersión, o en un horno de vacío durante una etapa de secado secundaria. Temperaturas más altas permiten que la fase del secado por aspersión sea controlable en un rango de temperatura más amplio, facilitando por lo tanto la remoción de agentes de soplado atrapados utilizados en la manufactura de los polvos de acuerdo con un aspecto del presente invención; (b) los incrementos en T_m permiten una diferencia mayor entre T_m y la temperatura de almacenamiento, mejorando por lo tanto la estabilidad del polvo; (c) incrementos en T_m producen fosfolípidos en el estado de gel, donde son menos propensos a tomar agua y a fenómenos de puentes de agua; (d) incrementos en T_m producen fosfolípidos que son capaces de esparcirse más efectivamente por contacto con el epitelio pulmonar que los fosfolípidos hidratados, permitiendo por lo tanto que los fármacos sean distribuidos más efectivamente a la periferia pulmonar; (e) los incrementos en T_m mejoran dramáticamente la dispersabilidad de los polvos resultantes, mejorando por lo tanto la dosis emitida y la fracción de partículas finas que sigue a la administración pulmonar.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se relaciona con composiciones en polvo seco altamente dispersables de fosfolípidos adecuados para administración pulmonar. Las composiciones de acuerdo con la presente invención son útiles como surfactantes pulmonares sintéticos para el tratamiento de condiciones pulmonares locales (por ejemplo, asma, COPD) o como vehículos para la administración pulmonar de agentes activos, incluyendo moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, ADN y agentes inmunológicos.

Un aspecto de la presente invención es proveer composiciones pulverizadas dispersables que tienen dispersabilidad estable con el tiempo. Las composiciones exhiben una temperatura de transición de fase gel a cristal líquido característica, T_m , la cual es mayor que una temperatura de almacenamiento recomendada, T_s , típicamente temperatura ambiente, en al menos 20°C. Preferiblemente T_m es al menos 40°C mayor que T_s .

5 Es un aspecto adicional de la presente invención que los incrementos en T_m logrados por la adición de cationes divalentes llevan a la capacidad de secar los polvos en la etapa de secado secundaria a temperaturas (T_d) hasta la T_m del lípido. También es posible incrementar las temperaturas de entrada y salida del secador por aspersión si se emplea un proceso de secado por aspersión ($T_d \approx T_m$).

10 Es un aspecto adicional de la presente invención proveer una forma pulverizada dispersable de un surfactante pulmonar que tiene dispersabilidad estable con el tiempo y excelentes características de esparcimiento sobre una subfase acuosa.

15 Es un aspecto adicional de la presente invención que las mejoras en la dispersabilidad obtenidas por las presentes composiciones permiten utilizar un dispositivo inhalador simple pasivo, a pesar de que se usen partículas menores de 5 μm en términos de su diámetro de partícula geométrico medio. Las formulaciones actuales del estado de la técnica para partículas finas utilizan mezclas con grandes partículas de lactosa para mejorar la dispersabilidad. Cuando se colocan en un dispositivo DPI pasivo tales formulaciones exhiben una fuerte dependencia de la dosis emitida y de la deposición en los pulmones con respecto a la rata de flujo de inspiración del paciente. Las presentes composiciones exhiben poca dependencia de la rata de flujo sobre la dosis emitida en la deposición en los pulmones.

20 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica que representa la estabilidad física de budenoside en PMDI.

La figura 2 son fotografías de SEM del efecto de la concentración de ión calcio sobre la morfología de partículas secadas por aspersión de acuerdo con la invención.

La figura 3 es una gráfica que representa las características de esparcimiento de polvos de la presente invención.

25 Definiciones

“Agente activo” tal como se describe aquí incluye un agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla de los mismos que provee algún efecto diagnóstico, profiláctico o farmacológico frecuentemente beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Tal como se utiliza aquí, el término incluye adicionalmente cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistémico en un paciente. El agente activo que puede ser administrado incluye antibióticos, anticuerpos, agentes antivirales, anepilépticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores, y virus y pueden ser compuestos inorgánicos y orgánicos, incluyendo, sin limitación, fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de uniones neuroefectoras, sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductivo, el sistema del esqueleto, sistemas autocoides, los sistemas alimentarios y excretorios, el sistema de histamina y el sistema nervioso central. Agentes adecuados pueden ser seleccionados de, por ejemplo, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinson, analgésicos, agentes antiinflamatorios, contractores musculares, antimicrobianos, agentes antimalaria, hormonales, incluyendo anticonceptivos, simpatomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de disparar efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrógenicos, antiparasíticos, neoplásticos, antineoplásticos, hipoglicémicos, agentes nutricionales y suplementos, suplementos para el crecimiento, grasas, agentes antienteritis, electrolitos, vacunas y agentes de diagnóstico.

Ejemplos de agentes activos utilizados en esta invención incluyen pero no se limitan a insulina, calcitonina, eritropoyetina (EPO), factor VIII, factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), inhibidor de la alfa 1 proteinasa, elcatonina, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), hormona de crecimiento, hormona de crecimiento humana (hGH), hormona de liberación de hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH), leuprolide, somatostatina, análogos de la somatostatina incluyendo ocreótido, análogos de la vasopresina, hormona estimuladora de foliculo (FSH), inmunoglobulinas, factor de crecimiento similar a la insulina, insulintropina, antagonista del receptor de interleucina-1, interleucina-3, interleucina-6, factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento de nervios, hormona paratiroide (PTH), timosina alfa 1, inhibidor de IIb/IIIa, antitripsina alfa-1, anticuerpos de virus sincicial respiratorio, gen regulador de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (ADNasa), proteína bactericida/incrementadora de la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti-CMV, receptor de interleucina-1, ácido 13-cis retinoico, nicotina, bitartrato de nicotina, gentamicina,

5 ciprofloxacina, anfotericina, amicasina, tobramicina, isetionato de pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaprotenerol, dipropionato de beclometasona, amikacina, tobramicina, isetionato de pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaprotenerol, dipropionato de beclometaxona, triamcinolona acetamida, budenosa de acetona, bromuro de ipratropio, flunisolida, fluticasona, propionato de fluticasona, xinafoato de salmeterol, fumarato de formeterol, cromolin sodio, tartrato de ergotamina y análogos, agonistas y antagonistas de los anteriores. Los agentes activos también pueden comprender ácidos nucleicos, presentes como moléculas de ácidos nucleicos desnudos, vectores virales, partículas virales asociadas, ácidos nucleicos asociados e incorporados dentro de lípidos o un material que contiene lípido, ADN o ARN plásmidos u otras construcciones de ácidos nucleicos de un tipo adecuado para transfección y transformación de células, particularmente células de las regiones alveolares de los pulmones. Los agentes activos pueden ser en formas diversas, tales como moléculas cargadas o no cargadas solubles e insolubles, componentes de complejos moleculares o sales farmacológicamente aceptables. Los agentes activos pueden ser moléculas de origen natural o pueden ser producidas por vía recombinante, o pueden ser análogos de las naturales presentándose o produciéndose por vía recombinante agentes con uno o más aminoácidos agregados o eliminados. Adicionalmente, el agente activo puede comprender virus atenuados o muertos adecuados para uso como vacunas.

10 Tal como se usa aquí, el término “dosis emitida” o “ED” se refiere a una indicación de la administración de polvo seco a partir de un dispositivo inhalador adecuado después de un evento de disparo o dispersión desde una unidad de potencia o reservorio. Se define ED como la relación de la dosis administrada por un dispositivo inhalador (descrito en detalle más adelante) con respecto a la dosis nominal (esto es, la masa de polvo por dosis unitaria colocada en un dispositivo inhalador adecuado antes del disparo). La ED es una cantidad determinada experimentalmente y típicamente se determina utilizando un dispositivo *in vitro* dispuesto de tal manera que imita la dosificación al paciente. Para determinar un valor de ED, se coloca una dosis nominal del polvo seco (como se definió anteriormente) en un inhalador de polvo seco adecuado, el cual es accionado posteriormente, dispersando el polvo. El aerosol resultante podría ser entonces extraído por vacío desde el dispositivo, donde es capturado sobre un filtro tarado unido a la boca del dispositivo. Si la cantidad de polvo que alcanza el filtro constituye la dosis administrada. Por ejemplo, para un paquete en ampolla que contiene 5 mg de polvo seco colocado en un dispositivo de inhalación, si la inhalación del polvo da como resultado la recuperación de 4 mg de polvo sobre un filtro tarado como se describió anteriormente, entonces la ED para la composición de polvo seco es: $4 \text{ mg (dosis administrada)}/5 \text{ mg (dosis nominal)} \times 100 = 80\%$.

20 “Diámetro medio de masas” o “MMD” es una medida del tamaño de partícula media, puesto que los polvos de la invención son generalmente polidispersos (esto es, consisten de un rango de tamaño de partícula). Los valores de MMD son reportados aquí y determinados mediante difracción de láser, aunque puede utilizarse cualquier número de técnicas empleadas comúnmente para medir el tamaño de partícula media.

25 “Diámetro aerodinámico medio de masas” o “MMAD” es una medida del tamaño aerodinámico de una partícula dispersada. El diámetro aerodinámico se utiliza para describir un polvo en aerosol en términos de su comportamiento de decantación, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de decantación, generalmente en aire, que la partícula. El diámetro aerodinámico abarca la forma, densidad y tamaño físico de la partícula de una partícula. Tal como se utiliza aquí MMAD se refiere al punto medio o mediana de la densidad del tamaño de partícula aerodinámica de un polvo en aerosol determinada por impacto de cascada.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a la formulación de una composición en partículas seca con base en fosfolípido-polivalente. En particular, la presente invención está dirigida al uso de cationes polivalentes en la manufactura de composiciones en partículas dispersables que contienen fosfolípidos para administración pulmonar al tracto respiratorio para terapia local o sistémica a través de aerosol, y con las composiciones en partículas hechas con la misma. La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento sorprendente de las propiedades benéficas de formación de aerosol y estabilización de composiciones en partículas que contienen fosfolípidos que comprenden un catión polivalente. Estos beneficios inesperados incluyen un incremento dramático en la temperatura de transición de fase gel a cristal líquido (T_m) de la composición de partículas, dispersabilidad mejorada de tales composiciones en partículas, esparcimiento mejorado de las composiciones en partículas por contacto con el epitelio pulmonar permitiendo por lo tanto que los fármacos sean distribuidos más efectivamente a la periferia pulmonar, y estabilidad mejorada al almacenamiento de las composiciones en partículas.

Es sorprendentemente inesperado que la adición de una sal muy higroscópica tal como cloruro de calcio establezca un polvo seco propenso a desestabilización inducida por la humedad, puesto que uno esperaría que el cloruro de calcio fácilmente tomara agua llevando a la agregación de partículas. Sin embargo, esto no es lo que se observó. En contraste, la adición de iones calcio lleva a una mejora dramática en la estabilidad del polvo seco basado en fosfolípido frente a la humedad. Sin estar limitado por ninguna teoría, se considera que se cree que los iones calcio intercalan la membrana de fosfolípido, interactuando por lo tanto directamente con la porción cargada negativamente del grupo de cabeza zwitteriónico. El resultado de esta interacción es la deshidratación incrementada del área del grupo de cabeza y la condensación del empaquetamiento acilo-cadena, todo lo cual lleva a una estabilidad termodinámica incrementada de los fosfolípidos.

El catión polivalente para uso en la presente invención es preferiblemente un catión divalente que incluye calcio, magnesio, zinc, hierro y similares. De acuerdo con la invención, el catión polivalente está presente en una cantidad efectiva para incrementar la T_m del fosfolípido de tal forma que la composición en partículas exhiba una T_m la cual es generalmente superior que su temperatura de almacenamiento T_s en al menos 20°C, preferiblemente al menos 40°C. La relación molar del catión polivalente al fosfolípido debería ser al menos 0.05, preferiblemente 0.05 – 2.0, y lo más preferiblemente 0.25 – 1.0. Una relación molar de catión polivalente: fosfolípido de aproximadamente 0.50 es particularmente preferida de acuerdo con la presente invención. El calcio es el catión polivalente particularmente preferido de la presente invención y se provee como cloruro de calcio.

El fosfolípido es un fosfolípido saturado. De acuerdo con una realización particularmente preferida, se utilizan fosfatidilcolinas saturadas como el fosfolípido de la presente invención. Las longitudes de cadena acilo preferidas son 16:0 y 18:0 (por ejemplo palmitoilo y estearoilo). De acuerdo con una realización dirigida a composiciones surfactantes pulmonares, el fosfolípido puede ser hasta 90 a 99.9% p/p de la composición. Fosfolípidos adecuados de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen surfactantes pulmonares naturales o sintéticos tales como los disponibles comercialmente bajo las marcas comerciales ExoSurf, InfaSurf® (Ony, Inc.), Survanta, CuroSurf, y ALEC. Para propósitos de administración de fármacos en donde un agente activo está incluido con la composición en partículas, el contenido de fosfolípidos será determinado por la actividad del fármaco, el modo de administración y otros factores y probablemente estará en el rango desde aproximadamente 20% hasta 99.9% p/p. Así, la carga de fármaco puede variar entre aproximadamente 0.1% y 80% p/p, preferiblemente 5 – 70% p/p.

De acuerdo con una realización preferida, se ha encontrado en el presente trabajo que la T_m del fosfolípido es crítica en la obtención de polvo seco basados en fosfolípidos que fluyan bien y también sean fácilmente dispersables a partir de un inhalador de polvo seco (DPI). La T_m de las micropartículas del lípido modificadas puede ser manipulada variando la cantidad de cationes polivalentes en la formulación.

Los fosfolípidos de fuentes tanto naturales como científicas sintéticas son compatibles con la presente invención y pueden ser utilizados en concentraciones variables para formar la matriz estructural. Generalmente los fosfolípidos compatibles comprenden aquellos que tienen una transición de fase gel a cristal líquido superior a aproximadamente 40°C. Preferiblemente los fosfolípidos incorporados son lípidos saturados de cadena relativamente larga (esto es C₁₆ – C₂₂), lo más preferiblemente fosfatidilcolina saturadas que tienen longitudes de cadena acilo de 16:0 o 18:0 (palmitoilo y estearoilo). Fosfolípidos de ejemplo útiles en las preparaciones estabilizadas divulgadas comprenden fosfoglicéridos tales como dipalmitoil fosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, diarquioloilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidil glicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletalonaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidildigliceroles saturados de cadena larga, fosfatidilinositoles saturados de cadena larga.

Además del fosfolípido, se contemplan un cosurfactante o combinación de surfactantes, incluyendo el uso de uno o más en la fase líquida y uno o más asociados con las composiciones en partículas dentro del alcance de la invención. Por “asociado con que comprende” se entiende en la forma de que las composiciones en partículas pueden incorporar, adsorber, absorber, ser recubiertas con o ser formadas por el surfactante. Los surfactantes incluyen compuestos fluorados y no fluorados si son seleccionados del grupo consistente de lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, surfactantes iónicos y combinaciones de los mismos. En estas realizaciones que comprenden dispersiones estabilizadas, tales surfactantes no fluorados serán de preferencia relativamente insolubles en el medio de suspensión. Debe hacerse énfasis en que, además de los surfactantes antes mencionados, surfactantes fluorados adecuado son compatibles con las enseñanzas aquí y pueden ser utilizados para proveer las preparaciones deseadas.

Detergentes no iónicos compatibles adecuados como cosurfactantes comprenden: ésteres de sorbitano que incluyen trioleato de sorbitano (SpanTM 85), sesquiolato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, polioxietilen (20) monolaurato de sorbitano, y polioxietilen (20) monooleato de sorbitano, oleil polioxietilen (2) éter, estearil polioxietilen (2) éter, lauril polioxietilen (4) éter, ésteres de glicerol y ésteres de sacarosa. Otros detergentes no iónicos adecuados pueden ser identificados fácilmente utilizando McCutcheon Emulsifiers and Detergents (McPublishing Co., Glen Rock, New Jersey) la cual se incorpora aquí en su totalidad. Copolímeros de bloque preferidos incluyen copolímeros de dibloque y tribloque de polioxietileno y polioxipropileno, incluyendo el poloxámero 188 (PluronicTM F-68), poloxámero 407 (PluronicTM F-127) y poloxámero 338. También pueden ser utilizados surfactantes iónicos tales como sulfosuccinato de sodio y jabones de ácidos grasos.

Otros lípidos incluyendo glicolípidos, gangliósido GM1, esfingomielina, ácido fosfatídico, cardiolipina; lípidos que portan cadenas poliméricas tales como polietilen glicol, quitina, ácido hialurónico o polivinilpirrolidona; lípidos que portan mono, di y polisacáridos sulfonados; ácidos grasos tales como ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico; colesterol, ésteres de colesterol y emisuccinato de colesterol también pueden ser utilizados de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Será evidente además que las composiciones en partículas de acuerdo con la invención, si se desea, pueden contener una combinación de dos o más ingredientes activos. Los agentes pueden ser provistos en combinación en una especie individual de composición en partículas o individualmente en especies separadas de composiciones en

partículas. Por ejemplo, dos o más agentes activos pueden ser incorporados en una preparación de reserva de alimentación individual y secados por aspersión para proveer una composición en partículas individual que comprende una pluralidad de agentes activos. Por el contrario, los ingredientes activos individuales podrían ser agregados a reservas separadas y secados por aspersión separadamente para proveer una pluralidad de especies de composición en partículas con diferentes composiciones. Estas especies individuales podrían ser agregadas al medio de suspensión o al compartimiento de dispensación del polvo seco en cualquier proporción deseada y colocados en el sistema de administración del aerosol como se describe más adelante. Adicionalmente, como se hizo alusión más arriba, las composiciones en partículas (con o sin un agente asociado) pueden ser combinadas con uno o más agentes activos o bioactivos (por ejemplo, un fármaco micronizado) para proveer la estabilidad de dispersión o dispersabilidad del polvo deseada.

Con base en lo anterior, será evidente para los experimentados en la técnica que puede incorporarse una amplia variedad de agentes activos en las composiciones en partículas divulgadas. De acuerdo con lo anterior, la lista de agentes activos preferida anterior es de ejemplo solamente y no pretende ser limitante. También será evidente para los experimentados en la técnica que la cantidad apropiada de agente y la temporización de las dosificaciones puede ser determinada para las composiciones en partículas de acuerdo con información ya existente y sin experimentación innecesaria.

Además del fosfolípido y el catión polivalente, las micropartículas de la presente invención también pueden incluir un polímero, copolímero o mezcla compatible, preferiblemente biodegradable u otra combinación de los mismos. En este aspecto los polímeros útiles incluyen poliláctidos, poliláctido-glicólidos, ciclodextrinas, poliácridatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, polisacáridos (dextranos, almidones, quitina, quitosan, etc.), ácido hialurónico, proteínas (albúmina, colágeno, gelatina, etc.). Ejemplos de resinas poliméricas que podrían ser útiles para la preparación de micropartículas de tinta perforadas incluyen: estireno-butadieno, estireno-isopreno, estireno-acetonitrilo, etileno-acetato de vinilo, etileno-acrilato, etileno-ácido acrílico, etileno-metilacrilato, etileno-etilacrilato, vinilo-metil metacrilato, ácido acrílico-metil metacrilato y cloruro de vinilo-acetato de vinilo. Los experimentados en la técnica apreciarán que, al seleccionar los polímeros apropiados, la eficiencia en la administración de las composiciones en partículas y/o la estabilidad de las dispersiones pueda adecuarse para utilizar la efectividad del ingrediente activo o agente.

Además de los materiales poliméricos y surfactantes antes mencionados, puede ser deseable agregar otros excipientes a una composición en partículas para mejorar la rigidez de la partícula, el rendimiento de la producción, la dosis emitida y la deposición, la vida media y la aceptación por los pacientes. Tales excipientes opcionales incluyen, pero no se limitan a: agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, reguladores, agentes higroscópicos, antioxidantes y estabilizadores químicos. Adicionalmente, diversos excipientes pueden ser incorporados en, o agregados a, la matriz en partículas para proveer estructura y forma a las composiciones en partículas (esto es microsferas tales como partículas de látex). En este aspecto será evidente que los componentes productores de rigidez pueden ser retirados utilizando una técnica postproducción tal como una extracción selectiva con solventes.

Otros excipientes pueden incluir, pero no se limitan, a carbohidratos que incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, monosacáridos tales como dextrosa (anhidra y monohidrato), galactosa, manitol, D-manosa, sorbitol, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa y similares; trisacáridos tales como rafinosa y similares; y otros carbohidratos tales como almidones (hidroxietilalmidón) ciclodextrinas y maltodextrinas. Otros excipientes adecuados para uso con la presente invención, incluyendo aminoácidos, son conocidos en la técnica tales como los divulgados en WO 95/31479, WO 96/32096 y WO 96/32149. Mezclas de carbohidratos y aminoácidos se mantienen adicionalmente dentro del alcance de la presente invención. La inclusión de ácidos tanto inorgánicos (por ejemplo cloruro de sodio, etc.), orgánicos y sus sales (por ejemplo ácidos carboxílicos y sus sales tales como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina, etc.) y reguladores también está contemplada. La inclusión de sales y sólidos orgánicos tales como carbonato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio o alcanfor también está contemplada.

Aún otras realizaciones preferidas incluyen composiciones en partículas que pueden comprender o pueden estar recubiertas con, especies cargadas que prolongan el tiempo de residencia en el punto de contacto o potencian la penetración a través de las mucosas. Por ejemplo, las cargas aniónicas son conocidas por favorecer la mucoadhesión mientras que las cargas catiónicas pueden ser utilizadas para asociar las micropartículas formadas con agentes bioactivos cargados negativamente tales como material genético. Las cargas pueden ser impartidas a través de la asociación o incorporación de materiales polianiónicos o policatiónicos tales como ácidos poliacrílicos, polilisina, ácido poliláctico y quitosano.

De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de partículas pueden ser usadas en la forma de polvos secos o en la forma de dispersiones estabilizadas que comprenden una fase no acuosa. De acuerdo con lo anterior, las dispersiones o polvos de la presente invención pueden ser utilizados en conjunción con inhaladores de dosis medidas (MDI), inhaladores de polvo seco (DPI), atomizadores, nebulizadores o técnicas de instilación de dosis líquidas (LDI) para proveer una administración efectiva del fármaco. Con respecto a las terapias de inhalación, los

experimentados en la técnica apreciarán que la micropartículas huecas y porosas de la presente invención son particularmente útiles en las DPI. Las DPI convencionales comprenden formulaciones pulverizadas y dispositivos en donde una dosis predeterminada de medicamento, bien sea sola o una mezcla con partículas portadoras de lactosa, es administrada en forma de un aerosol de polvo seco para inhalación.

5 El medicamento es formulado de tal manera que se disperse rápidamente en partículas discretas con un MMD de entre 0.5 a 20 μm , preferiblemente 0.5 – 5 μm , y son caracterizados adicionalmente por una distribución de tamaño de las partículas de aerosol menor de aproximadamente 10 μm de diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD), y preferiblemente menos de 5.0 μm . Los diámetros aerodinámicos medios de masa de los polvos varían característicamente entre 0.5 – 10 μm , preferiblemente de 0.5 – 5.0 μm MMAD, más preferiblemente desde 1.0 – 4.0 μm MMAD.

10 El polvo es accionado bien sea por inspiración o por alguna fuerza de administración externa, tal como aire presurizado. Ejemplos de DPI adecuados para la administración de las composiciones en partículas de la presente invención están divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5, 740,794, 5, 785,049, 5,673,686 y 4,995,385 y las solicitudes PCT Nos. 00/72904, 00/21594 y 01/00263. Las formulaciones DPI se empaquetan típicamente en unidades de dosis individual tal como las descritas en las patentes antes mencionadas o que emplean sistemas de reserva capaces de medir dosis múltiples con transferencia manual de la dosis al dispositivo.

15 Como se discutió anteriormente, las dispersiones estabilizadas divulgadas aquí también pueden ser administradas a las vías respiratorias nasales o pulmonares de un paciente a través de aerosoles, tal como con un inhalador de dosis medida. El uso de tales preparaciones estabilizadas provee una reproducibilidad de dosis superior y una deposición mejorada en los pulmones como se divulga en WO 99/16422 incorporada aquí en su totalidad como referencia. Las MDI son bien conocidas en la técnica y podrían ser empleadas fácilmente para administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación innecesaria. Las MDI activadas por la respiración, así como las que comprenden otros tipos de mejoras que han sido, o serán, desarrolladas también son compatibles con las dispersiones estabilizadas y la presente invención y, como tales, son contempladas como dentro del alcance de la misma. Sin embargo, debe hacerse énfasis en que, en realizaciones preferidas, las dispersiones estabilizadas pueden ser administradas con una MDI usando un número de rutas diferentes incluyendo, pero no limitándose a tópica, nasal, pulmonar u oral. Los experimentados en la técnica apreciarán que tales rutas son bien conocidas y que los procedimientos de dosificación y administración pueden ser derivados fácilmente para las dispersiones estabilizadas de la presente invención.

20 Junto con las realizaciones antes mencionadas, las dispersiones estabilizadas de la presente invención también pueden ser utilizadas en conjunción con nebulizadores tales como se divulga en PCT WO 99/16420, con el fin de proveer un medicamento en aerosol que puede ser administrado a los pasos de vías respiratorias pulmonares de un paciente que así lo requiere. Los nebulizadores son bien conocidos en la técnica y podrían ser empleados fácilmente para la administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación innecesaria. Los nebulizadores activados por la respiración, así como los que comprenden otros tipos de mejoras que han sido, o serán, desarrollados también son compatibles con las dispersiones estabilizadas y la presente invención y se contemplan como dentro del alcance de la misma.

30 Junto con las DPI, MDI y nebulizadores, será evidente que las dispersiones estabilizadas de la presente invención pueden ser utilizadas en conjunción con técnicas de instilación de dosis líquidas o LDI tal como se divulga, por ejemplo, en WO 99/16421. La instilación de dosis líquidas involucra la administración directa de una dispersión estabilizada al pulmón. En este aspecto, la administración pulmonar directa de compuestos bioactivos es particularmente efectiva en el tratamiento de trastornos especialmente donde una pobre circulación vascular de las porciones enfermas de un pulmón reduce la efectividad de la administración intravenosa del fármaco. Con respecto a las LDI las dispersiones estabilizadas se usan preferiblemente en conjunción con ventilación líquida parcial o ventilación líquida total. Además, la presente invención puede comprender adicionalmente la introducción de una cantidad terapéuticamente beneficiosa de un gas fisiológicamente aceptable (tal como óxido nítrico u oxígeno) en la microdispersión farmacéutica antes de, durante o después de la administración.

35 Realizaciones particularmente preferidas de la invención incorporan composiciones en partículas secadas por aspersion, huecas y porosas tal como se divulga en WO 99/16419. Tales composiciones en partículas comprenden partículas que tienen un poro relativamente delgado que define un vacío interno grande, sin embargo; otras estructuras que contienen vacíos o perforadas se contemplan también. En realizaciones preferidas las composiciones farmacéuticas comprenderán adicionalmente un agente activo.

40 Las composiciones de acuerdo con la presente invención producen típicamente polvos con densidades en volumen menores de 0.5 g/cm^3 o 0.3 g/cm^3 , preferiblemente menos de 0.1 g/cm^3 y lo más preferiblemente menos de 0.05 g/cm^3 . Al proveer partículas con densidad en volumen muy baja, la masa de polvo mínima que puede ser introducida dentro de un contenedor de dosis unitaria se reduce, lo cual elimina la necesidad de partículas portadoras. Esto es, la densidad relativamente baja de los polvos de la presente invención provee la administración reproducible de compuestos farmacéuticos en dosis relativamente bajas. Además, la eliminación de partículas portadoras minimizará

potencialmente la deposición en la garganta y el efecto de “atoramiento”, puesto que las partículas de lactosa grandes impactan la garganta y las vías respiratorias superiores debido a su tamaño.

5 Será evidente que las composiciones en partículas descritas aquí comprenden una matriz estructural que exhibe, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aperturas, perforaciones u orificios. La forma absoluta (en oposición a la morfología) de la microestructura perforada en general no es crítica y cualquier configuración general que provee las características deseadas se contemplan dentro del alcance de la invención. De acuerdo con lo anterior, las realizaciones preferidas pueden comprender formas aproximadamente microesféricas. Sin embargo, partículas colapsadas, deformadas o fracturadas también son compatibles.

10 De acuerdo con las enseñanzas aquí las composiciones en partículas preferiblemente serán provistas en un estado “seco”. Esto es las micropartículas poseerán un contenido de humedad que permite que el polvo permanezca química y físicamente estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente y fácilmente dispersable. Como tal, el contenido de humedad de las micropartículas es típicamente menor de 6% en peso, y preferiblemente menos de 3% en peso. En algunos casos el contenido de humedad será tan bajo como 1% en peso. Desde luego será evidente que el contenido de humedad, al menos en parte, esta dictado por la formulación y es controlado por las
15 condiciones de proceso empleadas, por ejemplo, temperatura de entrada, concentración de alimentación, rata de bombeo y tipo de agente de soplado, concentración y postsecado.

20 La reducción en el agua enlazada lleva a mejoras significativas en la dispersabilidad y capacidad de flujo de los polvos con base en fosfolípidos, llevando al potencial para la administración altamente eficiente de surfactantes pulmonares pulverizados o composiciones en partículas que comprenden agentes activos dispersos en el fosfolípido. La dispersabilidad mejorada permite que dispositivos de DPI pasivos simples sean utilizados para administrar efectivamente estos polvos.

25 Aunque las composiciones en polvo se utilizan preferiblemente para terapias de inhalación, los polvos de la presente invención también pueden ser administrados por otras técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a intramuscular, intravenosa, intratraqueal, intraperitoneal, subcutánea y transdérmica, así como polvos secos, polvos reconstituidos o suspensiones.

Como se ve en los pasajes anteriores, diversos componentes pueden ser asociados con, o incorporados en las composiciones en partículas de la presente invención. De manera similar, pueden utilizarse varias técnicas para proveer partículas que tengan la morfología (por ejemplo, una configuración perforada o hueca/porosa), dispersabilidad y densidad deseadas.

30 Las composiciones en partículas de acuerdo con la invención son obtenibles por secado por aspersión. Como es bien sabido, el secado por aspersión es un proceso de una etapa que convierte un suministro líquido en una forma en partículas secas. Con respecto a las aplicaciones farmacéuticas, será evidente que el secado por aspersión ha sido utilizado para proveer materiales pulverizados para diversas rutas de administración incluyendo inhalación. Véase, por ejemplo, M. Sacchetti and M.M. Van Oort in: Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for
35 Therapy, A.J. Hickey, ed. Marcel Dekkar, New York, 1996, la cual se incorpora aquí como referencia.

40 En general, el secado por aspersión consiste de unir un líquido altamente dispersado, y un volumen suficiente de aire caliente para producir evaporación y secado de las gotitas líquidas. La preparación para ser secada por aspersión o alimentación (o alimentación de reserva) puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, masa, dispersión coloidal o pasta que pueda ser atomizada utilizando el aparato de secado por aspersión seleccionado. En realizaciones preferidas la reserva de alimentación comprenderá un sistema coloidal tal como una emulsión, emulsión reversa, microemulsión, emulsión múltiple, dispersión en partículas o masa. Típicamente la alimentación es asperjada en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el solvente y transporta el producto seco a un colector. El aire utilizado es luego expulsado con el solvente. Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que pueden usarse diferentes tipos de aparatos para proveer el producto deseado. Por ejemplo, los secadores por
45 aspersión comerciales manufacturados por Buchi Ltd. o Niro Corp. producirán efectivamente partículas de tamaño deseado.

50 Será evidente adicionalmente que estos secadores por aspersión, y específicamente sus atomizadores, pueden ser modificados o hechos a medida para aplicaciones especializadas, esto es, la aspersión simultánea de dos soluciones utilizando una técnica de doble boquilla. Más específicamente, una emulsión agua en aceite puede ser atomizada desde una boquilla y una solución que contiene un antiadherente tal como manitol puede ser coatomizada desde una segunda boquilla. En otros casos puede ser deseable impulsar la solución de alimentación a través de una boquilla diseñada a medida utilizando una bomba de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Dado que se producen microestructuras que comprenden la morfología y/o composición correctas la selección del aparato no es crítica y será evidente para los experimentados en la técnica a la vista de las enseñanzas aquí.
55 Ejemplos de métodos y sistemas de secado por aspersión adecuados para ser los polvos secos de la presente invención están divulgados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,077,543, 6,051,256, 6,001,336, 5,985,248 y 5,976,574.

Mientras que las partículas pulverizadas secadas por aspersión resultantes son de manera típica aproximadamente esféricas en conformación, casi uniformes en tamaño y frecuentemente son huecas, puede haber algún grado de irregularidad en la forma dependiendo del medicamento incorporado y de las condiciones de secado por aspersión. En muchos casos la estabilidad a la dispersión y la dispersabilidad de las composiciones en partículas parecen mejorarse si se utiliza un agente de inflado (o agente de soplado) en su producción tal como se divulga en WO 99/16419 citada anteriormente. Realizaciones preferidas particularmente comprende una emulsión con el agente de inflado como fase dispersa o continua. El agente de inflado es dispersado preferiblemente por una solución surfactante, usando, por ejemplo, un microfluidizador disponible comercialmente a una presión de aproximadamente 5,000 a 15,000 psi. Este proceso forma una emulsión, preferiblemente estabilizada mediante un surfactante incorporado, que comprende típicamente gotitas de submicrones de agua inmiscibles que soplan el agente dispersado en una fase acuosa continua. La formación de tales emulsiones utilizando estas y otras técnicas son comunes y bien conocidas para los que están en la técnica. El agente de soplado es preferiblemente un compuesto fluorado (por ejemplo, perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, etano perfluorooctilo, perfluorodecalina, etano perfluorobutilo) el cual se evapora durante el proceso de secado por aspersión, dejando tras de sí microesferas aerodinámicamente ligeras huecas porosas. Otros agentes de soplado de líquido adecuado son aceites no fluorados, cloroformo, freones, acetato de etilo, alcoholes e hidrocarburos. También se contemplan los gases nitrógeno y dióxido de carbono como un agente de soplado adecuado. El perfluorooctil etano es particularmente preferido de acuerdo con la invención.

Además de los compuestos antes mencionados, sustancias inorgánicas y orgánicas que pueden ser removidas bajo presión reducida por sublimación en una etapa de postproducción también son compatibles con la invención presente. Estos compuestos sublimables pueden ser disueltos o dispersados como cristales micronizados en la solución de alimentación de secado por aspersión e incluyen carbonato de amonio y alcanfor. Otros compuestos compatibles con la presente invención comprenden estructuras sólidas generadoras de rigidez las cuales pueden ser dispersadas en la solución de alimentación o preparadas *in situ*. Estas estructuras son extraídas entonces después de la generación de partículas inicial utilizando una etapa de extracción con solventes postproducción. Por ejemplo, pueden dispersarse partículas de látex y subsecuentemente secadas con otros compuestos formadores de pared, seguido por extracción con un solvente adecuado.

Aunque las composiciones en partículas se forman preferiblemente utilizando un agente de soplado como se describió anteriormente, será evidente que, en algunos casos, no se requiere agente de soplado adicional y una dispersión acuosa del medicamento y/o excipiente y surfactantes se seca por aspersión directamente. En tales casos la formulación puede ser adecuada para condiciones de proceso (por ejemplo a temperaturas heladas) que pueden llevar a la formación de micropartículas huecas, relativamente porosas. Además, el medicamento puede poseer propiedades físicoquímicas especiales (por ejemplo, alta cristalinidad, temperatura de fusión elevada, actividad superficial, etc.) que lo hace particularmente adecuado para uso en tales técnicas.

Independientemente de cuál agente de soplado se selecciona finalmente, se ha encontrado que las composiciones en partículas compatibles pueden ser producidas particularmente de manera eficiente utilizando un mini secador por aspersión Büchi (modelo B-191, Suiza). Como será apreciado por los experimentados en la técnica, la temperatura de entrada y la temperatura de salida del secador por aspersión no son críticas pero será de un nivel tal que provea el tamaño de partícula deseado y de cómo resultado en un producto que tenga la actividad deseada del medicamento. En este aspecto, las temperaturas de entrada y salida son ajustadas dependiendo de las características de fusión de los componentes de la formulación y la composición de la reserva de alimentación. La temperatura de entrada puede estar entonces entre 60°C y 170°C, con temperaturas de salida entre aproximadamente 40°C a 120°C dependiendo de la composición de la alimentación y las características de las partículas deseadas. Preferiblemente estas temperaturas estarán de 90°C a 120°C para la entrada y de 60°C a 90°C para la salida. La rata de flujo que se utiliza en el equipo de secado por aspersión será generalmente aproximadamente 3 ml por minuto hasta aproximadamente 15 ml por minuto. La rata de flujo de aire del atomizador variará entre valores de 25 litros por minuto hasta aproximadamente 50 litros por minuto. Los secadores por aspersión disponibles comercialmente son bien conocidos por los expertos en la técnica, y las condiciones adecuadas para cualquier dispersión en particular pueden ser determinadas fácilmente a través de pruebas empíricas estándar, con referencia debida a los ejemplos que siguen. Desde luego, las conexiones pueden ser ajustadas de tal manera que se preserve la actividad biológica en moléculas más grandes tales como proteína o péptidos.

Cualesquiera sean los componentes seleccionados, la primera etapa en la producción de partículas típicamente comprende la preparación de la reserva de alimentación. Si la partícula basada en fosfolípidos pretende actuar como un portador para otro agente activo, el agente activo seleccionado es disuelto en un solvente, preferiblemente agua, para producir una solución concentrada. El catión polivalente puede ser agregado a la solución del agente activo o puede ser agregada a la emulsión del fosfolípido como se discute más adelante. El agente activo puede ser dispersado también directamente en la emulsión, particularmente en el caso de agentes insolubles en agua. Alternativamente, el agente activo puede ser incorporado en la forma de una dispersión en partículas sólidas. La concentración del agente activo usada es dependiente de la cantidad de agente requerida en el polvo final y el comportamiento del dispositivo de administración empleado (por ejemplo, la dosis en partículas finas para un MDI o

DPI). Según sea necesario, pueden dispersarse en esta solución anexa cosurfactantes tales como poloxámero 188 o span 80. Adicionalmente, también pueden agregarse excipientes tales como azúcares y almidones.

5 En realizaciones seleccionadas, una emulsión agua en aceite que contiene el catión polivalente se forma entonces en un recipiente separado. El aceite empleado es preferiblemente un fluorocarburo (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, etano perfluorooctilo, perfluorodecalina) el cual es emulsificado con un fosfolípido. Por ejemplo, el catión polivalente y el fosfolípido pueden ser homogeneizados en agua destilada caliente (por ejemplo, 60°C) utilizando un mezclador mecánico de alta rotación adecuado (por ejemplo, un mezclador Ultra-Turrax modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos. Típicamente se agregan 5 a 25 g de fluorocarburo gota a gota a la solución surfactante dispersa mientras se mezcla. El perfluorocarburo que contiene el catión polivalente resultante en emulsión acuosa es procesado entonces usando un homogeneizador a alta presión para reducir el tamaño de partícula. Típicamente la emulsión se procesa a 12,000 hasta 18,000 psi, 5 fases discretas y se mantiene a 50 hasta 80°C.

15 La solución del agente activo y la emulsión de perfluorocarburo son combinadas entonces y alimentadas en el secador por aspersión. Típicamente las dos preparaciones serán miscibles puesto que la emulsión comprenderá preferiblemente una fase acuosa continua. Mientras que el agente bioactivo es solubilizado separadamente para los propósitos de la presente discusión será evidente que, en otras realizaciones, el agente activo puede ser solubilizado (o dispersado) directamente en la emulsión. En tales casos, la emulsión activa es simplemente secada por aspersión sin combinar una preparación del agente activo separada.

20 En cualquier evento, las condiciones de operación tales como la temperatura de entrada y salida, la rata de alimentación, la presión de atomización, la rata de flujo del aire de secado, y la configuración de la boquilla pueden ajustarse de acuerdo con las guías del fabricante con el fin de producir el tamaño de partícula requerido, y el rendimiento de la producción de las partículas secas resultantes. Condiciones de ejemplo son como sigue: una temperatura de entrada de aire entre 60°C y 170°C; una salida de aire entre 40°C a 120°C; una rata de alimentación entre 3 ml a aproximadamente 15 ml por minuto; y un flujo de aire de aspiración de 300 L/minuto, y una rata de flujo de aire de atomización entre 25 a 50 L/minuto. La selección de aparatos y condiciones de procesamiento apropiado están bien dentro de la previsión de un técnico experimentado a la vista de las enseñanzas aquí y pueden ser logrados sin experimentación innecesaria. En cualquier evento, el uso de estos métodos sustancialmente equivalentes proveen la formación de micropartículas aerodinámicamente ligeras huecas porosas con diámetro de partícula apropiados para la deposición del aerosol en los pulmones, microestructuras que son a la vez huecas y porosas, casi en forma de colmena o en forma de espuma en apariencia. En realizaciones especialmente preferidas las composiciones en partículas comprenden micropartículas secadas por aspersión huecas, porosas.

35 Además de la técnicas antes mencionadas, las composiciones en partículas o partículas de la presente invención pueden también ser formadas utilizando un método en donde una solución de alimentación (bien sea emulsión o acuosa) que contiene agentes formadores de pared se agrega rápidamente al reservorio de aceite calentado (por ejemplo, perflubron u otros FC de alto punto de ebullición) bajo presión reducida. El agua y los solventes volátiles de la solución de alimentación hierven rápidamente y son evaporados. Este proceso provee una estructura perforada a partir de los agentes formadores de pared similar a arroz inflado o palomitas de maíz. Preferiblemente los agentes formadores de pared son insolubles en el aceite calentado. Las partículas resultantes pueden ser separadas entonces a partir del aceite calentado utilizando una técnica de filtración y subsecuentemente secados bajo vacío.

40 Adicionalmente, las composiciones en partículas de la presente invención también pueden ser formadas utilizando un método de emulsión doble. En el método de emulsión doble el medicamento es dispersado primero en un polímero disuelto en un solvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno, acetato de etilo) por sonicación u homogeneización. Esta emulsión primaria es estabilizada entonces formando una emulsión múltiple en una fase acuosa continua que contiene un emulsificante tal como alcohol polivinílico. La evaporación o la extracción utilizando técnicas y aparatos convencionales remueve entonces el solvente orgánico. Las microesferas resultantes son lavadas, filtradas y secadas antes de combinarlas con un medio de suspensión apropiado de acuerdo con la presente invención.

50 Cualquiera que sea el método de producción seleccionado finalmente para la producción de las composiciones en partículas, los polvos resultantes tienen un cierto número de propiedades ventajosas que los hacen particularmente compatibles para uso en dispositivos para terapias de inhalación. En particular, las características físicas de las composiciones en particular las hacen extremadamente efectivas para uso en inhaladores de polvo seco y en la formación de dispersiones estabilizadas que pueden ser utilizadas en conjunción con inhaladores de dosis medidas, nebulizadores e instilación de dosis líquidas. Como tales, las composiciones en partículas proveen la administración pulmonar efectiva de agentes activos.

55 Con el fin de maximizar la dispersabilidad, la estabilidad en la dispersión y optimizar la distribución con la administración, el tamaño de partícula geométrica medio de las composiciones en partículas es preferiblemente 0.5 a menos de 5 μm . El diámetro geométrico medio es menos de 5 μm , y preferiblemente menos de aproximadamente 2.5 μm . Otras realizaciones preferidas comprenderán preparaciones en donde el diámetro geométrico medio de las composiciones en partículas está entre aproximadamente 1 μm y menos de 5 μm . En realizaciones especialmente

preferidas las composiciones en partículas comprenderán un polvo de cubiertas secas, huecas, microesféricas porosas de aproximadamente 1 a 10 μm o 1 a menos de 5 μm de diámetro, con espesores de cubierta de aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 0.5 μm . Es una ventaja particular de la presente invención que la concentración de partículas de las dispersiones y los componentes de la matriz estructural puedan ajustarse para optimizar las características de administración del tamaño de partícula seleccionado.

Aunque realizaciones preferidas de la presente invención comprenden polvos y dispersiones estabilizadas para uso en aplicaciones farmacéuticas, será evidente que las composiciones en partículas y las dispersiones divulgadas pueden ser utilizadas para un cierto número de aplicaciones no farmacéuticas. Esto es, la presente invención provee composiciones en partículas que tienen un amplio rango de aplicaciones en donde un polvo es suspendido y/o convertido en aerosol. En particular, la presente invención es especialmente efectiva cuando debe disolverse, suspenderse o solubilizarse un ingrediente activo o bioactivo tan rápido como sea posible. Al incrementar el área superficial de las micropartículas porosas o por incorporación con excipientes adecuados como se describe aquí, dará como resultado una mejora en la dispersabilidad, y/o estabilidad de la suspensión. En este aspecto, aplicaciones de dispersamiento rápido incluyen, pero no se limitan a: detergentes, detergentes para lavavajillas, endulzantes de alimentos, condimentos, especias, detergentes de flotación mineral, agentes espesantes, fertilizantes foliares, fitohormonas, feromonas de insectos, repelentes de insecto, repelentes de mascotas, pesticidas, fungicidas, desinfectantes, perfumes, desodorantes, etc.

La descripción anterior será entendida más completamente con referencia a los siguientes Ejemplos. Tales Ejemplos, sin embargo son meramente representativos de métodos preferidos de la práctica de la presente invención y no deberían leerse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo I (Ejemplo de referencia)

Efecto de iones calcio agregados sobre la T_m de fosfolípidos secados por aspersión

Se investigó el efecto de los iones calcio sobre la temperatura de transición (T_m) de gel a cristal líquido de fosfolípidos secados por aspersión. Los polvos resultantes fueron examinados visualmente en cuanto a características de flujo de polvo, caracterizados por T_m utilizando un calorímetro de barrido diferencial (DSC).

Partículas surfactantes pulmonares secas que comprenden fosfatidilcolina saturadas de cadena larga, PC (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina, DPPC o distearoilfosfatidilcolina, DSPC) y cantidades variables de cloruro de calcio fueron manufacturados mediante un proceso de secado por aspersión con base en emulsión. Los niveles de calcio fueron ajustados como equivalentes de relación molar con respecto al PC presente con Ca/PC (mol/mol) = 0 a 1. De acuerdo con lo anterior, 1 g de fosfatidilcolina saturado (Genzyme Corp, Cambridge, MA) y 0 a 0.18 g de cloruro de calcio dihidratado (Fisher Scientific Corp., Pittsburgh, PA) fueron dispersados en aproximadamente 40 mL de agua desionizada caliente ($T = 60 - 70^\circ\text{C}$) utilizando un mezclador Ultra-Turrax T-25 a 8,000 - 10,000 rpm durante 2 a 5 minutos. Se agregaron entonces 18 g de perfluorooctil etano, PFOE (F-Tech, Tokyo, Japón) gota a gota durante el mezclado y a una tasa de 2 - 5 ml/min. Después de que la adición estuvo completa, la emulsión fue mezclada durante un periodo adicional de no menos de 4 minutos a 10,000 - 12,000 rpm. La emulsión gruesa resultante fue homogeneizada entonces bajo alta presión con un homogeneizador Avestin C-5 (Ottawa, Canadá) a 8,000 - 10,000 psi durante 4 pasos, y 18,000 - 20,000 psi durante un paso final.

La emulsión submicron fluorocarburo en agua fue entonces secada por aspersión con un Buchi B-191 Mini Spray-Drier (Flawil, Suiza), equipado con un atomizador modificado de 2 fluidos bajo las siguientes condiciones: temperatura de entrada = 85°C ; temperatura de salida = $58^\circ - 61^\circ\text{C}$; bomba = 1.9 ml min^{-1} ; presión del atomizador = 60 - 65 psig; tasa de flujo del atomizador = 30 - 35 cm. El flujo de aspiración (69 - 75%) fue ajustado para mantener una presión de vaciado de bolsa = 20 - 21 mbar.

Las partículas de fosfolípidos secadas por aspersión fueron recolectadas utilizando el separador ciclónico estándar Buchi. El diámetro geométrico medio sopesado por volumen (VMD) de las partículas de fosfolípidos secas fue confirmado por difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), y varió desde 2.5 μm hasta 3.8 μm dependiendo de la formulación.

Las partículas de fosfolípidos secas resultantes también fueron caracterizadas utilizando un DSC modelo 2920 (TA Instruments) y mediante un analizador de humedad Karl Fisher. Se pesaron aproximadamente 0.5 a 2 mg de polvo seco en platillos de aluminio para muestras y se sellaron herméticamente. Cada muestra fue analizada utilizando un modo de DSC modulado bajo las siguientes condiciones: equilibrio a -20°C , y rampa de 2°C/min hasta 150°C modulado $\pm 1^\circ\text{C}$ cada 60 segundos. La T_m de fosfolípido fue definida como el máximo de pico de la primera transición endotérmica para cada termograma de flujo de calor reverso. Para el análisis de humedad, se suspendieron aproximadamente 50 mg de polvo en 1 mL de dimetilformamida anhidra (DMF). La suspensión fue inyectada entonces directamente en la celda de titulación y se derivó el contenido de humedad. El contenido de humedad residual en las partículas de DSPC secadas por aspersión se muestra en la Tabla Ia, y se encontró que disminuía como función de la relación molar Ca/PC . Las Tablas Ib y Ic presentan los valores de T_m para las diversas partículas de PC secadas por aspersión como función de la relación Ca/PC . Los liposomas de DSPC y DPPC

hidratados exhiben valores de T_m de 58 y 42 °C, respectivamente. Se observaron incrementos dramáticos en T_m después del secado por aspersión, y con incrementos en el contenido de calcio. Las formulaciones en polvo privadas de iones calcio fueron muy cohesivas, mientras que las formulaciones que incorporaron calcio agregado fueron polvos de flujo libre.

- 5 El presente ejemplo ilustra que el estado de hidratación de las preparaciones de fosfolípido pulverizadas influye grandemente en sus características termodinámicas y fisicoquímicas inherentes, esto es, la T_m y las propiedades de flujo. Se considera que incrementos en la T_m de los fosfolípidos se correlacionan directamente con incrementos en la estabilidad térmica, lo cual podría llevar a un potenciamiento de la estabilidad en el almacenamiento a largo plazo. Además, un contenido de humedad disminuido también puede llevar a una estabilidad química mayor.

- 10 Tabla Ia. Efecto de calcio agregado sobre el contenido de humedad residual de DSPC secado por aspersión

Ca/DSPC (mol/mol)	Contenido de agua (%)
0	2.9
0.25	1.9
0.50	1.4

Tabla Ib. Efecto de calcio agregado sobre la T_m de DSPC secado por aspersión

Ca/DSPC (mol/mol)	T_m (°C)
0 (hidratado)	58
0	79
0.25	85
0.5	98
1.0	126

Tabla Ic. Efecto de calcio agregado sobre la T_m de DPPC secado por aspersión

Ca/DPPC (mol/mol)	T_m (°C)
0 (hidratado)	42
0	63
0.25	69
0.5	89

15

Ejemplo II (Ejemplo de referencia)

Efecto de iones magnesio agregados sobre la T_m de fosfolípidos secados por aspersión

- 20 Las partículas de fosfolípidos estabilizadas con iones magnesio fueron preparadas mediante una técnica de secado por aspersión con base en emulsión. La materia prima de la emulsión fue preparada de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. En la primera etapa, se dispersaron 0.45 g de distearoilfosfatidilcolina, DSPC, y 0.126g de cloruro de magnesio hexahidrato (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) en 41g de agua desionizada caliente ($T = 60$ a 70°C) usando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25) a 10,000 rpm durante 2 minutos. Se agregaron entonces 17 g de perfluorooctil etano gota a gota a una tasa de aproximadamente 1 - 2 ml/minuto durante la mezcla.
- 25 Después de que se terminó la adición del fluorocarburo, la emulsión fue mezclada durante un periodo adicional de no menos de 4 minutos. La emulsión gruesa resultante fue procesada entonces a través de un homogeneizador de

5 alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 18,000 psi durante 5 pases, para producir una emulsión submicrón de fluorocarburo en agua estabilizada por una monocapa de DSPC. La emulsión fue entonces secada por aspersión en un Buchi Mini Spray-Drier modelo B-191 bajo las siguientes condiciones de aspersión: aspiración = 69%, temperatura de entrada = 85°C, temperatura de salida = 58°C, bomba de alimentación = 1.9 ml min⁻¹, y rata de flujo del atomizador = 33 cm.

El análisis calorimétrico por barrido diferencial de las partículas secas reveló que la T_m para el DSPC en el polvo era de 88°C en comparación con 79°C para DSPC pura (Tabla Ib). Este ejemplo ilustra el efecto que iones tales como el magnesio tiene sobre las propiedades termodinámicas de las partículas de fosfolípido secas.

Ejemplo III (Ejemplo de referencia)

10 Preparación de partículas de surfactante pulmonar (ExoSurf[®]) secado por aspersión

Las partículas de surfactante pulmonar seco que tiene los mismos componentes que ExoSurf[®] (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Park, NC) fueron manufacturadas utilizando un proceso de secado por aspersión. Para alcanzar este propósito, el componente osmótico NaCl del Exosurf fue reemplazado en una formulación por CaCl₂. De acuerdo con lo anterior, 1.55 g de dipalmitoilfosfatidilcolina y 0.144 g de cloruro de calcio dihidratado o cloruro de sodio fueron dispersados en 50 mL de agua desionizada caliente (T = 60 - 70 °C) utilizando un mezclador Ultra-Turrax T-25 a 8,000 - 10,000 rpm durante 2 minutos. Se agregaron entonces 18.5 g de perfluorooctil etano gota a gota durante el mezclado a una rata de 2 - 5 ml/minuto. Después de que se terminó la adición, la emulsión fue mezclada durante un periodo adicional de no menos de 4 minutos a 10,000 - 12,000 rpm. La emulsión gruesa resultante fue homogeneizada entonces bajo alta presión con un homogeneizador Avestin C-5 (Ottawa, Canadá) a 8,000 - 10,000 psi durante 4 pases, y a 18,000 - 20,000 psi durante un paso final. En un matraz separado, se dispersaron 0.12 g de Tyloxapol[®] en 10 g de agua desionizada caliente (T= 60 - 70 °C). La dispersión de Tyloxapol fue decantada entonces en un vial que contenía 0.174 g de alcohol cetílico. El vial fue sellado y el alcohol cetílico fue dispersado colocándolo en un baño de sonicación durante 15 minutos. La dispersión de tiloxapol/alcohol cetílico fue agregada a la emulsión de fluorocarburo y mezclada durante 5 minutos. La solución de alimentación fue entonces secada por aspersión con un Bucchi-191 Mini Spray-Drier, equipado con un atomizador modificado de 2 fluidos bajo las siguientes condiciones: temperatura de entrada = 85 °C, temperatura de salida = 58° - 61 °C, bomba =1.9 ml minuto⁻¹, presión del atomizador = 60 - 65 psig, rata de flujo del atomizador = 30 - 35 cm. El flujo de aspiración (69 - 75%) fue ajustado para mantener la presión de bolsa de salida = 20 - 21 mbar. Se recolectó un polvo blanco de flujo libre utilizando el separador ciclónico estándar Buchi.

30 Los polvos secados por aspersión fueron depositados manualmente en empaques de ampolla propios y sellados por calor. El procedimiento de llenado fue llevado a cabo en una cabina con guantes de humedad controlada (RH < 2%). Todos los empaques de ampollas fueron numerados, luego pesados antes y después del llenado para determinar la cantidad de polvo cargado. Los empaques de ampolla llenos fueron almacenados en una caja de desecación operada a < 2% RH hasta el uso. Los polvos fueron luego probados en cuanto a dispersabilidad a partir de un DPI descrito en U.S. 5, 740,794.

La prueba de Dosis Emitida de la formulación fue establecida utilizando las guías de la USP para productos para inhalación. La dosis actuada fue recolectada utilizando una rata de flujo de 30 ml min⁻¹ durante 2 segundos sobre un filtro de gas tipo A/E (Gelman, Ann Arbor, MI). La dosis emitida fue calculada gravimétricamente conociendo el peso de la ampolla, el peso total de la ampolla llena y el cambio neto en el peso del filtro.

40 El polvo seco que contenía cloruro de sodio exhibió pobre flujo de polvo, y no se convirtió bien en aerosol. En contraste, la formulación en la cual el cloruro de calcio fue agregado en lugar del cloruro de sodio produjo partículas con buen flujo y excelentes características de dosis emitida. Las diferencias en dispersabilidad entre las dos formulaciones se reflejan adicionalmente en las desviaciones estándar de la dosis emitida. El ejemplo anterior ilustra la capacidad de la presente invención para alterar y modular las propiedades de flujo y emisión de partículas lipídicas secas a través de la inclusión de iones calcio.

Tabla II. Formulación de preparaciones de surfactantes pulmonares en polvo seco altamente dispersables

Formulación en polvo seco	Ca/DSPC (mol/mol)	Dosis Emitida (%)
"Exosurf"	0	10 ± 33
"Exosurf" + calcio	0.5	87 ± 3

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Estabilidad térmica de partículas de fosfolípido secadas por aspersión

En el ejemplo presente, fue establecida la estabilidad térmica de las partículas de fosfolípidos secadas por aspersión preparadas en el ejemplo I. De acuerdo con lo anterior 50 mg de polvo fueron transferidos en viales de 20 mL y almacenados en un horno al vacío a 100°C durante 1 hora. Los diámetros medios de masa sopesados por volumen (MMD) de los polvos fueron determinados usando un analizador por refracción de láser SympaTech (HELOS H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania) equipado con un pasador de vibración RODOS tipo T4.1. Se colocaron aproximadamente 1 - 3 mg de polvo en el alimentador de polvos, el cual fue atomizado subsecuentemente a través de un haz de láser usando 1 bar de presión de aire, 60 mbar de vacío, 70% de rata de alimentación y una brecha de embudo de 1.30 mm. Los datos fueron recolectados durante un intervalo de 0.4 segundos con una longitud focal de 175 μm , disparado a 1% de oscurecimiento. Las distribuciones de tamaño de partícula fueron determinadas utilizando un modelo Fralinhofer. Los diámetros aerodinámicos medios sopesados por volumen (VMAD) para los polvos fueron determinados utilizando un sistema de análisis de tamaño de partículas Aerosizer[®]LD modelo 8050 (Amherst Process Instruments, Hadley, MA) equipado con una cámara Aero-Sampler[®]. Se cargaron aproximadamente 0.2 mg de polvo en un aparato de prueba DPI diseñado especialmente. En esta prueba, el polvo fue convertido en aerosol accionando una lata de propelente que contenía HFA-134a a través de la cámara de muestra cargada. El diseño de este aparato es tal que emita el accionamiento desde un dispositivo DPI activo y ofrece una visión del flujo de polvo o su capacidad para desagregarse. Las distribuciones de tamaño de partícula estrecha son preferidas y se cree que es una indicación de la capacidad de polvo para desagregarse.

La Tabla III representa la estabilidad térmica y cambios en el tamaño de partícula (MMD y VMAD) para las diversas partículas de DSPC secadas por aspersión como función de la relación Ca/DSPC (mol/mol). Se encontró que la estabilidad térmica de los polvos se incrementa con el contenido de calcio incrementado. Se observaron cambios estructurales y de tamaño de partícula significativos para la formulación desprovista de iones calcio, como lo evidencia la sinterización de partículas e incrementos grandes en MMD y VMAD. La adición de pequeñas cantidades de iones calcio (Ca/DSPC = 0.25) da como resultado una mejora significativa en la estabilidad térmica de las partículas de fosfolípido. Más sorprendentemente, la formulación de fosfolípidos secada por aspersión enriquecida en la relación Ca/DSPC de 0.5 tolero completamente las condiciones de almacenamiento aceleradas, puesto que no ocurrieron cambios significativos como resultado de almacenamiento a 100°C durante 1 hora. El ejemplo anterior ilustra adicionalmente la estabilidad térmica potenciada de partículas de fosfolípidos secadas por aspersión lograda mediante la inclusión de iones calcio.

Tabla III. Características de aerosol de polvos de DSPC secados por aspersión después de almacenamiento a 100°C durante 1 hora

Ca/DSPC (mol/mol)	T _m (°C)	Estabilidad térmica	MMD ₀ (μm)	VMAD ₀ (μM)	MMD (μM)	VMAD (μM)
0	79	Sinterización a 5 minutos	3.3	2.1	5.7	4.1
0.25	85	Sinterización a 45 minutos	3.4	1.8	4.5	2.1
0.5	98	Sin cambios	3.6	1.7	3.5	1.8

Ejemplo V

El efecto de iones calcio agregados sobre la estabilidad de pMDI

El objetivo de este estudio era examinar el efecto que el calcio agregado tenía sobre la estabilidad física de suspensiones de pMDI basadas en lípidos frente a la humedad. Se prepararon polvos de budesonide secando por aspersión una solución de alimentación compuesta de partículas de fármaco micronizadas suspendidas en la fase acuosa de una emulsión fluorocarburo en agua. De acuerdo con lo anterior, se dispersaron 0.8 g de fosfatidilcolina de huevo saturada (EPC-3, Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania) en aproximadamente 80 mL de agua desionizada caliente (T = 80° C) utilizando un mezclador Ultra-Turrax a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos. Se agregaron entonces 20 g de perflubron ($\varphi = 0.09$) gota a gota durante la mezcla. Después de que se terminó la adición, la emulsión fue mezclada durante un periodo adicional de no menos de 4 minutos. La emulsión gruesa resultante fue homogeneizada bajo alta presión con un homogeneizador Avestin C-5 (Ottawa, Canadá) a 18,000 psi durante 5 pases. La emulsión en submicrones resultante fue combinada luego con una segunda fase acuosa que contenía 1.33 g de budesonide suspendidos en una solución que comprende 0.4 g de d-lactosa monohidrato, y 0 - 0.134 g de cloruro de calcio disueltos en aproximadamente 30 g de agua desionizada. La solución combinada fue mezclada entonces utilizando un mezclador Ultra-Turrax a 8000 rpm durante 2 minutos para asegurar la dispersión de las partículas de budesonide. Las partículas de budesonide huecas porosas fueron preparadas secando por aspersión la dispersión con un B-191 Mini Spray-Drier (Büchi, Flawil, Suiza) bajo las siguientes condiciones de aspersión:

aspiración = 80%, temperatura de entrada = 85°C, temperatura de salida = 57°C, bomba de alimentación = 2.3 mL/minuto, flujo de aire total = 22.4 SCFM. Se recolectaron los polvos blancos de flujo libre en el separador ciclónico. El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran esféricos y altamente porosos.

5 Se pesaron aproximadamente 40 mg de partículas de budesonide secadas por aspersión en recipientes de aluminio de 10 ml y se sellaron con pinzas (Pamasol 2005/10, Pfaffikon, Suiza) con una válvula de medición de 50 µl DF30/50 ACT (Valois of America, Greenwich, CT). Los soportes fueron cargados con 5 g de HFA-134a (DuPont, Wilmington, DE) como propelente por sobrepresión a través de un tubo de válvula (Pamasol 8808). Para dilucidar las diferencias entre las formulaciones de budesonide, las preparaciones propelentes fueron salpicadas con cantidades variables de agua (0 a 1100 ppm). La cantidad de propelente en el recipiente fue determinada pesando el recipiente antes y después del llenado. La concentración del polvo final en propelente fue ~ 0.8% p/p y se formuló para proveer una dosis ex-válvula teórica de 100 mg de budesonide por accionamiento. La dispersión en polvo fue lograda colocando los recipientes en un baño de sonicación durante 15 minutos. Los pMDI cargados fueron colocados en cuarentena durante un periodo de 7 días a condiciones ambiente para permitir que los sellos de válvula se asentaran.

Para propósito de este estudio, se utilizó la fracción de partículas finas en aerosol, FPF (% < 5.8 µm) para establecer los cambios en la estabilidad física de la suspensión que habían ocurrido como resultado de la actividad del agua. Las pMDI de budesonide fueron probadas utilizando procedimientos farmacéuticos comúnmente aceptados. El método utilizado cumplía con el procedimiento de la United State Pharmacopeia (USP) (Pharmacopeial Previews (1996) 22:3065-3098). Después de 5 disparos de residuo, 20 dosis del pMDI de muestra fueron accionadas en un Andersen Impactor. La extracción de todas las placas, el puerto de inducción y el accionador fueron llevados a cabo en contenedores cerrados con una cantidad apropiada de metanol: agua (1:1, v/v). El filtro fue instalado pero no probado, puesto que el aglomerante poliacrílico interfería con el análisis. El budesonide fue cuantificado midiendo la absorción a 245 nm (espectrofotómetro Beckman DU640) y comparado con una curva con estándar externo con el solvente de extracción, blanco. El FPF fue calculado de acuerdo con el método USP referenciado más arriba.

El efecto de los iones calcio agregado sobre la estabilidad física del pMDI de budesonide está representado en la figura 1. La estabilidad física del pMDI y de budesonide se encontró incrementada con concentración creciente de calcio. Sorprendentemente la tolerancia de la suspensión de pMDI de budesonide a la humedad se incremento desde aproximadamente 400 ppm hasta casi 700 ppm por la inclusión de 4% de cloruro de calcio en la formulación.

Este ejemplo ilustra la estabilidad potenciada de las partículas de pMDI basadas en fosfolípido lograda mediante la presencia de iones calcio. La capacidad de una formulación de pMDI para tolerar niveles incrementados de humedad llevará a un potenciamiento en su estabilidad en almacenamiento a largo plazo. La presencia de agua alimenta los cambios estructurales, lo cual puede llevar a la formación de puentes líquidos entre las partículas y/o recristalización de los componentes y cambios en las características de superficie. El efecto global del ingreso de humedad para la suspensión de pMDI lleva al engrosamiento de partículas e inestabilidad de la suspensión, todo lo cual lleva a un fallo en el producto.

Ejemplo VI (Ejemplo de referencia)

40 El efecto de iones calcio agregados sobre la morfología de la partícula

El objetivo de este estudio fue examinar el efecto del calcio agregado sobre el carácter morfológico de las partículas de fosfolípido secadas por aspersión. Se tomaron las imágenes de micrografía electrónica de barrido (SEM) de las partículas de diestearoilfosfatidilcolina secadas por aspersión preparadas en el ejemplo I. Los polvos fueron colocados sobre carbono grafito pegajoso doble que estaba fijado sobre cabos de aluminio marcado. Las muestras fueron recubiertas entonces por salpicamiento con una capa de 250 - 300 Å de oro/paladio. Las muestras fueron examinadas sobre un microscopio electrónico de barrido operado a un voltaje de aceleración de 20 Kev, y una corriente de sonda de 250 pAmp. Las fotomicrografías fueron capturadas digitalmente a una magnificación de 20,000X.

El efecto de la concentración de iones calcio sobre la morfología de las partículas de DSPC secadas por aspersión está ilustrada en la figura II. Las formulaciones que contienen iones calcio tienen una morfología inflada similar a una esponja altamente porosa, mientras que las partículas de DSPC solo aparecen fundidas y colapsadas. La morfología hueca porosa es caracterizada por polvos que fluyen y forman bien un aerosol, mientras que la morfología colapsada da como resultado polvos con pobre flujo y dispersabilidad. No se encuentra una diferencia significativa en morfología como resultado de la concentración de ión calcio, aunque la formulación Ca/DSPC = 0.25 exhibió algún grado de carácter fusionado también. La sensibilidad disminuida de los polvos con contenido de calcio más alto a la fusión y a la fusión de partículas es probablemente el resultado de los valores T_m incrementados que permiten que los polvos experimenten una temperatura de secado más alta a la vez que mantienen los lípidos en estado de gel. Los incrementos significativos en T_m observados (Ejemplo I) llevan a una mayor flexibilidad en la

manufactura por secado por aspersión de estas partículas, y una probabilidad significativamente mayor de alcanzar morfologías de partículas deseadas que son dependientes de las ratas de secado.

Ejemplo VII

Preparación de partículas de budesonide secadas por aspersión.

5 Se prepararon partículas de budesonide huecas porosas mediante un proceso de dos etapas. En la primera etapa, 54 mg de budesonide (Vincem, Chatham, N.J.), y 0.775 g de DSPC fueron disueltos en 2 ml de cloroformo: metanol (2:1). El cloroformo: metanol fue evaporado entonces para obtener una película delgada de la mezcla fosfolípido/esteroide. La mezcla fosfolípido/esteroide fue dispersada entonces en 30.5 g de agua desionizada caliente (T = 60 a 70°C) utilizando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos. Se agregaron
10 entonces 12.8 g de perfluorooctil etano gota a gota durante la mezcla. Después de que la adición estuvo terminada, la emulsión fue mezclada durante un periodo adicional de no menos de 4 minutos. La emulsión gruesa fue pasada entonces a través de un homogeneizador de alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 18,000 psi durante 5 pases. El fluorocarbono en agua en submicrones resultante con esteroide solubilizado en la monocapa de lípido que rodea las gotitas fue utilizado como materia prima en la segunda etapa, esto es, el secado por aspersión en un B-191 Mini Spray-Drier (Büchi, Flawil, Suiza). Se agregó cloruro de calcio (0 o 0.65 mg) en 2.5 g de agua a la emulsión de fluorocarburo en agua inmediatamente antes del secado por aspersión. Se emplearon las siguientes condiciones de aspersión: aspiración = 100%, temperatura de entrada = 85°C, temperatura de salida = 60°C, bomba de alimentación = 1.9 mL min⁻¹, presión de atomizador = 60 - 65 psig, rata de flujo de atomizador = 30 - 35 cm. El flujo de aspiración (69 - 75%) fue ajustado para mantener una presión de bolsa de salida de 30 - 31 mbar. Los polvos blancos de flujo libre fueron recolectados utilizando un separador ciclónico estándar.

Las partículas de budesonide secas resultante fueron caracterizadas usando DSC. Cada muestra fue analizada en un modo DSC modulado bajo las siguientes condiciones: equilibrio a - 20°C, y rampa de 2°C/minuto a 150°C modulado +/-1°C cada 60 segundos. La Tm de fosfolípido fue definida como la máxima de picos de la primera transición endotérmica de cada termograma de flujo de calor reverso. La Tm de fosfolípido para las partículas de DSPC sin calcio agregado de 79°C. La adición de iones calcio en la formulación de budesonide incremento la Tm a 98°C. Además las formulaciones en polvo desprovistas de calcio tenían un carácter de flujo cohesivo en comparación con la formulación enriquecida en calcio.

Las características de aerosol de la formulación que contenía calcio fueron examinadas en varios dispositivos de inhalación de polvo seco pasivos (Eclipse[®], Turbospin[®], Cipla Rotahaler[®], Glaxo Rotahaler[®], y Hovione FlowCaps[®]).
30 La dosis emitida fue determinada gravimétricamente a una rata de flujo de inhalación confortable (rata de flujo pico = 20 - 62 L/minuto dependiendo de la resistencia del dispositivo), y a una rata de flujo de inhalación forzada (rata de flujo pico 37 - 90 L/minuto). Bajo condiciones de flujo de inhalación confortable el rango de dosis emitida estuvo entre 89 y 96% con una dosis emitida media de 94%. Bajo flujo de inhalación forzado, la dosis emitida varió entre 94 y 103%, con una dosis emitida media de 99%. El hecho de que múltiples dispositivos con alta y baja resistencia sean capaces de dispersar efectivamente los polvos más o menos independientemente de la rata de flujo de inspiración ilustra positivamente la dispersabilidad del polvo de budesonide probado con contenido de calcio.

El ejemplo anterior ilustra adicionalmente la capacidad de la presente tecnología de ingeniería de polvos para modular efectivamente la Tm a través de cambios en la formulación. Se desean Tm incrementadas puesto que frecuentemente indican estabilidad física incrementada y dispersabilidad de polvo mejorada.

40 Ejemplo VIII (Ejemplo de referencia)

Esparcimiento rápido de partículas de DSPC secadas por aspersión sobre una interfase aire-agua

Las características de esparcimiento rápido de las partículas basadas en fosfolípidos secadas por aspersión divulgadas en la interfase aire/agua se ilustran en la figura III. Las mediciones de tensión superficial fueron hechas sobre un tensiómetro Kruss K12 a 25°C utilizando la técnica de placa Wilhemey. Para medir la tensión superficial, se colocaron 20 mL de agua DI o de dispersión de liposoma de DSPC en el vaso termostático. La placa de platino fue tarada en el aire y luego sumergida en el líquido y movida hacia la interfase, después de lo cual se tomaron las mediciones. Para el análisis de partículas de DSPC secadas por aspersión, se hicieron mediciones para agua DI y se confirmaron en 72 ± 1 mN/m. La vidriería y la placa fueron relimpiadas si la tensión superficial no estuvo dentro de las expectativas. Se asperjaron aproximadamente 0.5 mg de cristal de DSPC seco cuidadosamente sobre la superficie mientras que la placa era sumergida en el agua DI. Se tomaron mediciones inmediatamente después de que se agregó el polvo. Se tuvo cuidado en asegurar que el polvo seco no se adsorbía a la placa. Las mediciones cesaron si cualquier cantidad de polvo hizo contacto con la superficie de la placa. La tensión superficial en equilibrio de la diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) es cerca de 22 mN/m. Los liposomas de DSPC con base acuosa se adsorbieron muy lentamente en la interfase aire/agua como lo evidenció el hecho de que después de 240 segundos, la tensión superficial no había sido reducida significativamente. La lenta adsorción para los liposomas es debida a la baja difusión molecular de DSPC a través de la fase acuosa, lo que resulta de su solubilidad extremadamente baja en agua. Sorprendentemente, la adsorción de DSPC en la forma de partículas de DSPC secadas por aspersión es

muy rápida, reduciendo la tensión superficial a valores de equilibrio al cabo de pocos segundos. Además la inclusión de iones calcio no tuvo efecto sobre el esparcimiento de las propiedades surfactantes de las partículas de DSPC. El esparcimiento y reducción rápidos de la tensión superficial son indicativos de que probablemente ocurriría por contacto de las partículas de fosfolípido secadas por aspersión con una membrana pulmonar humedecida.

5 Específicamente, el ejemplo presente un modelo para la administración efectiva de surfactantes pulmonares sintéticos y fármacos al pulmón.

Ejemplo IX

Preparación de partículas de bitartrato de nicotina para pMDI por secado por aspersión.

10 Se prepararon partículas de bitartrato de nicotina huecas porosas mediante una técnica de secado por aspersión con un B-191 Mini Spray-Drier (Büchi, Flawil, Suiza) bajo las siguientes condiciones de aspersión: aspiración: 80%, temperatura de entrada: 85°C; temperatura de salida: 56°C; bomba de alimentación: 2.3 mL/minuto; flujo de aire: 28 SCFM. La solución de alimentación fue preparada mezclando dos soluciones A y B inmediatamente antes del secado por aspersión.

15 Solución A: 5.2 g de agua caliente (T= 50 - 60°C) se utilizaron para disolver 0.60 g de bitartrato de nicotina (Sigma Chemicals, St. Louis MO), 0.127 g d-l lactosa (Sigma Chemicals, St. Louis MO), y 90 mg de cloruro de calcio dihidratado (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ).

20 Solución B: Se preparó una emulsión fluorocarburo en agua estabilizada por fosfolípidos de la siguiente manera. El fosfolípido, 0.69 g de SPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania) fue dispersado en 29 g de agua desionizada caliente (T = 60 a 70°C) utilizando un mezclador Ultra-Turrax (modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 minutos (T = 60 - 70°C). Se agregaron 30.2 g de perfluorooctil etano (CP-Tech, Japón) gota a gota durante la mezcla. Después de agregar el fluorocarburo, la emulsión fue mezclada durante un periodo de no menos de 5 minutos a 10000 rpm. La emulsión gruesa resultante fue pasada entonces a través de un homogeneizador a alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 18,000 psi durante 5 pases.

25 Las soluciones A y B fueron combinadas y alimentadas en el secador por aspersión bajo las condiciones descritas más arriba. Un polvo blanco de flujo libre fue recolectado en el separador ciclónico. El diámetro geométrico de las partículas de bitartrato de nicotina fue confirmado por difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), en donde un diámetro medio sopesado por volumen (VMD) de 2.60 μm fue encontrado. El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran esféricos y porosos. El análisis de calorimetría diferencial de barrido de las partículas secas (TA Instruments) revelaron que la T_m para el bitartrato de nicotina en el polvo era 62°C, lo cual es similar a lo observado para el material puro secado por aspersión...

30

Ejemplo X

Preparación de partículas basada en fosfolípidos que contienen bitartrato de nicotina por secado por aspersión

35 Se prepararon partículas de bitartrato de nicotina huecas porosas por una técnica de secado por aspersión con un B-191 Mini Spray-Drier (Büchi, Flawil, Suiza) bajo las condiciones de aspersión siguientes: aspiración: 80%, temperatura de entrada: 85°C; temperatura de salida: 57°C; bomba de alimentación: 2.3 mL/minuto; flujo de aire total: 22.4 SCFM.

40 Se preparó primero una emulsión de fluorocarburo en agua estabilizada por fosfolípidos. El fosfolípido, 0.45 g de SPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania), fue homogeneizado en 30 g de agua desionizada caliente (T = 60 a 70°C) utilizando un mezclador Ultra Turrax (modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 (T = 60 - 70°C). Se agregaron 15 g de perfluorooctil etano (F-Tech, Japón) gota a gota a una rata de aproximadamente 1 - 2 ml/minuto durante la mezcla. Después de agregar el fluorocarburo, la emulsión fue mezclada durante un periodo de no menos de 4 minutos. La emulsión gruesa resultante fue procesada entonces a través de un homogeneizador a alta presión (Avestin, Ottawa, Canadá) a 18,000 psi durante 5 pases.

45 La emulsión fue decantada en un vaso que contenía 8 mg de fosfato de sodio monobásico (Spectrum Chemicals, Gardena, CA) y 90 mg de cloruro de calcio dihidratado (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ). La emulsión fue dejada en agitación durante aproximadamente 5 minutos. La emulsión fue decantada entonces en un vaso que contenía 0.225 g de bitartrato de nicotina (Sigma Chemicals, St. Louis MO) y agitada durante 5 minutos. La solución de alimentación fue alimentada en el secador por aspersión bajo las condiciones descritas anteriormente. Se recogió un polvo blanco de flujo libre en el separador ciclónico. Las partículas de bitartrato de nicotina tenían un diámetro aerodinámico medio sopesado por volumen de 1.47 μm según se determinó mediante un método analítico de tiempo de vuelo (Aerosizer, Amherst Process Instruments, Amherst, MA). El diámetro geométrico de las partículas de bitartrato de nicotina fue determinado por difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), en donde se encontró un diámetro medio sopesado por volumen (VMD) de 2.95 μm . El análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que los polvos eran esféricos y altamente porosos. El análisis de calorimetría diferencial de

50

barrido de las partículas secas (TA Instruments) reveló que la Tm para el bitartrato de nicotina en el polvo era aproximadamente 85°C.

Este ejemplo anterior ilustra la capacidad de la presente tecnología de ingeniería de polvos para modular efectivamente la Tm a través de cambios en la formulación.

5 Ejemplo XI (Ejemplo de referencia)

Se investigó la preparación de polvos surfactantes pulmonares con y sin el uso de agentes de soplado. Los polvos resultantes fueron caracterizados en cuanto a sus propiedades de aerosol.

Preparación de los polvos

10 Las soluciones anexas fueron preparadas mezclando cloruro de calcio o sodio, alcohol cetílico, tiloxapol (Sigma) e Infasurf (ONY Inc.) como se describe en la Tabla IV en un vial de vidrio de 20 ml al cual fue agregada una cantidad de agua desionizada caliente (70° C) (aproximadamente 0.54 g de cloruro de sodio fueron utilizados en vez de cloruro de calcio en los lotes 1843-HS-03 y 04). La mezcla fue sometida a vórtex hasta que todos los sólidos se disolvieron completamente. Un lote, el 1843-HS-04 utilizó 200 ml de etanol como solvente.

15 Las emulsiones fueron preparadas agregando DPPC en un vaso al cual se agregó una cantidad de agua desionizada a 70°C. La mezcla fue mezclada en un mezclador a baja velocidad durante aproximadamente 2 - 3 minutos. Cuando se utilizó un agente de soplado, el PFOE fue pesado en un matraz pequeño y agregado gota a gota a la mezcla de DPPC/agua. El PFOE fue agregado lentamente durante el transcurso de 1 - 2 minutos y se dejó que la mezcla continuara en agitación durante 1 - 2 minutos. Los detalles de la emulsión están listados en Tabla IV.

20 Cuando se utiliza un agente de soplado, la mezcla DPPC/agua/PFOE fue removida entonces inmediatamente del mezclador y pasada a través de un homogeneizador 4 veces a 10,000 -113,000 psi. La muestra fue pasada entonces a través de un homogeneizador una quinta vez a 13,000 - 17,000 psi.

La solución anexa fue agregada entonces a la emulsión de DPPC/agua o DPPC/agua/PFOE con agitación continua sobre una placa caliente llevada a la temperatura más baja. Las mezclas fueron mantenidas a aproximadamente 50°C durante el secado por aspersion, el cual fue hecho en las condiciones listada en la Tabla V.

25

Tabla IV

Formulación anexo/emulsión y condiciones de secado por aspersión												
Lote #	Presión atomizado (psi)	Temperatura salida , C	Rata de flujo (ml/min)	Emulsión			Solución anexa					
				DPPC (g)	PFOE (g)	Agua DI Caliente *(g)	Cloruro de calcio(g)	Tiloxapol(gg)	Alcohol cetílico(g)	Agua DI caliente DI (g)	Infasurf(g)	Agua(g) de Infasurf)
1843-HS-01	60	60	2.5	1.560	18.5	40.42	0.144	0.120	0.174	20		
1843-HS-03	60	58	2.5	1.234	18.5	50		0.092	0.138	10		
1843-HS-04	70	43/44	5.0	1.236		50 (fría)		0.093	0.138			
1843-HS-26	70	60	5.0	1.554		180	0.145	0.120	0.176	20		
2843-HS-35	56	59	2.5	0.937	14.0	35	0.043				0.420	12
1843-HS-38	60	55	2.5	0.227	8.0	10	0.044				0.630	18
1843-HS-50	56	57	2.5	1.555		180	0.145	0.128	0.177	20		
1843-HS-51		50	1.5	1.165		130	0.109	0.092	0.132	20		
1843-HS-55	50	50	1.5	0.937		140	0.043				0.420	12
1843-HS-64	50	50	1.5	0.230		88.2	0.044				0.630	18
1843-HS-67	50	43	1.5	0.091		78	0.091				0.420	12
1843-HS-69	70	60	5.0	0.092		48	0.091				0.420	12
1843-HS-70	50	35	1.5	0.090		48	0.090				0.420	12
1843-HS-77	60	43	2.5	1.540	18.2	50	0.146			10		
1843-HS-78	50	35	1.5	0.150		48	0.030				0.420	12
1876-HS-88	60	44	2.5	0.775	9.2	25	0.080	0.065	0.087	5		
1876-HS-90	70	60	5.0	0.775	9.3	25	0.088	0.064	0.088	5		
1876-HS-92	60	60	2.5	0.776	9.3	25	0.072	0.060	0.087	5		
1959-HS-36	60	59	2.5	0.227	8.0	10	0.043				0.630	18
1956-HS-39	70	57	5	0.200	8.0	10	0.075				0.630	18
1959-HS-50	60	60	2.5	0.200	8.0	10	0.074				0.630	18
1959-HS-51	70	57	5	0.212	9.0	60.35	0.074				0.630	18

Tabla V

Características del aerosol

Lote #	Rendimiento	Lípido:CaCl	Peso de llenado	% humedad	%ED	SD	%RSD	% residual	% recolectado	MMAD	%<3.3m	aerodimensionador	MMD(SYMPA)
1843-HS-01	43.0	2	2.2	4.453	86.7	2.15	2.5	2.00	90.81	3.43	46	1.287	2.83
1843-HS-03	36.0	Sin CaCl	2.2	2.205	10	3.28	32.7	17.98	16.80	5.5	14		
1843-HS-04	19.0	Sin CaCl	5.0	1.235	7.3	2.18	30.0	30.54	10.89	-	-		
1843-HS-26	35.4	2	5.0	5.563	66.26	7.15	10.8	4.05	69.16	3.65	44		
1843-HS-26	35.4	2	2.2	-	82.44	4.11	5.0	11.07	92.70	2.90	57		-
2843-HS-35	36.5	5.78	2.2	3.722, 2.89kf	81.63	3.04	3.7	3.9	84.98	4.25	29	2.683/2.980	3.84/3.89
1843-HS-38	29.0	3.57	2.2	3.04	83.35	2.93	3.5	-3.25	86.16	4.14	33	2.799	3.93
1843-HS-50	27.3	2	No llenado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1843-HS-51	40.7	2	2.2	3.344	85.77	2.83	3.3	9.10	94.37	3.22	51		
1843-HS-51	40.7	2	5.0	-	76.09	5.33	7.0	4.19	79.41	3.85	42		-
1843-HS-55	58.0	5.78	2.2	2.058	67.87	10.67	15.7	5.66	71.85	3.45	46		
1843-HS-64	11.5	1.79	No llenado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1843-HS-67	27.8	1	No llenado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1843-HS-69	11.6	1	No llenado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1843-HS-70	40.4	1	2.2	3.254	54.55	5.05	9.3	8.29	59.54	3.51	45		
1843-HS-78	52.0	3.40	2.2	2.237, 2.89kf	69.87	11.72	16.8	2.78	71.77	3.74	39	3.07	3.98
1876-HS-88	51.0	3.57	2.2	5.050	83.71	8.69	10.4	7.47	90.45	3.57	45		2.76/2.80/2.74
1876-HS-90	52.8	3.57	2.2	4.871	91.88	4.15	4.5	6.87	98.67	2.94	56		2.16/2.16
1876-HS-92	47.3	3.57	2.2	5.066	93.31	2.58	2.8	5.13	98.40	3.28	50		2.32/2.26
1956-HS-36	39.4	3.57	2.2	2.828	69.36	10.77	15.5	2.69	71.29	3.73	41	-	2.94/2.86
1959-HS-39	72.8	2	2.2		83.52	3.06	3.7	3.33	86.46	3.63	43	-	2.68/2.67
1959-HS-50	23.3	2	No llenado	3.150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1959-HS-51	72.7	2	2.2	4.954	85.19	1.66	2	2.11	83.5	3.71	43	-	2.36/2.44

Ejemplo XII

Partículas de acetato de leuprolide

5 Se prepara una solución de alimentación sencilla bajo condiciones definidas. La solución de alimentación comprende acetato de leuprolide en la fase acuosa de una emulsión fluorocarburo en agua. La composición de la emulsión está listada en la Tabla VI más abajo. De acuerdo con lo anterior, se dispersan DSPC y cloruro de calcio dihidratado en aproximadamente 400 mL de SWFI (T = 60 – 70°C) usando un mezclador Ultra-Turrax T-50 a 8000 rpm durante 2 a 10 minutos. El perflubron se agrega entonces gota a gota durante la mezcla. Después de que la adición está completada, la emulsión se mezcla durante un período adicional de no menos de 5 minutos a 10,000 rpm. La emulsión gruesa resultante es homogeneizada entonces bajo alta presión con un homogeneizador Avestin C-5 (Ottawa, Canadá) a 19,000 psi durante 5 pases discretos. La emulsión es transferida al Potent Molecule Laboratory para la adición de acetato de leuprolide y secado por aspersión.

Tabla VI

Composición de la emulsión de acetato de leuprolide		
Componentes de la emulsión	Cantidad (gramos)	% sólidos
DSPC	7.33	73%
Cloruro de calcio	0.67	7%
Perflubron	200	NA
SWFI	400	NA
Acetato de leuprolide	2.00	20%

Datos del aerosol:

15 El análisis de deposición se lleva a cabo utilizando un impactador de líquidos de etapa múltiple (MSLI). El aparato consiste de cuatro etapas concurrentes y un filtro terminal, conteniendo cada uno una alícuota de un solvente apropiado para el análisis del acetato de leuprolide. Los datos de deposición y emisión se reportan en la Tabla VII a continuación.

Tabla VII

Datos de aerosol de acetato de leuprolide	
Lote #	XB2316
Dispositivo	Turbospin
Rata de flujo	60 Lpm
Dosis emitida	96%
n =	20
MMAD	2.40
Filtro S4	70%
n =	4

Ejemplo XIII.

Preparación de solución de alimentación de PTH

5 Se prepara una solución de alimentación sencilla bajo condiciones definidas. La solución de alimentación comprende hormona paratiroide en la fase acuosa de una emulsión fluorocarburo en agua. La composición de la emulsión está listada en la Tabla VIII más abajo. De acuerdo con lo anterior, se dispersan DSPC y cloruro de calcio dihidratado en aproximadamente 40 mL de SWFI (T = 60 – 70°C) utilizando un mezclador Ultra-Turrax T-50 a 8000 rpm durante 2 a 5 minutos. Se agrega entonces el perfluorooctil etano gota a gota durante la mezcla. Después de que se termina la adición, la emulsión se mezcla durante un periodo adicional de no menos de 5 minutos a 10,000 rpm. La emulsión gruesa resultante es homogeneizada entonces bajo alta presión con un homogeneizador Avestin C-5 (Ottawa, Canadá) a 19,000 psi durante 5 pases discretos. El fármaco activo es agregado a la emulsión y subsecuentemente secado por aspersión después de mezclar durante un periodo de no menos de 10 minutos.

TABLA VIII

Composición de la emulsión de hormona paratiroide		
Componentes de la emulsión	Cantidad (gramos)	% sólidos
DSPC	0.825	82.5%
Cloruro de calcio	0.075	7.5%
Perfluorooctil etano (PFOE)	28	NA
SWFI	40	NA
Hormona paratiroide	0.100	10%

Datos del aerosol:

15 El análisis de deposición se lleva a cabo utilizando un Anderson Cascade Impactor. El aparato consiste de siete etapas concurrentes y un filtro terminal. La deposición del aerosol se mide gravimétricamente y se reporta en la Tabla IX a continuación.

Tabla IX

	Datos de aerosol de hormona paratiroide	
	Lote #	2193-1
	Dispositivo	Turbospin
	Rata de flujo	30 Lpm
	MMAD	2.67
	Filtro - S4	59%
<u>Inhaladores</u>	n =	2

Ejemplo XIV

Preparación de una dosis medida que contiene partículas de bitartrato de nicotina

20 50 mg de partículas de bitartrato de nicotina preparado en los Ejemplos IX y X fueron pesados en un recipiente de aluminio de 10 ml, sellado con pinza con una válvula DF30/50 RCU-20_{CS} 50 µl (Valois of America, Greenwich, CT) y cargado con HFA-134a (DuPont, Wilmington, DE) como propelente por sobrepresión a través del tronco. Una planta de producción a escala pequeña Pamasol (Pfaffikon, Suiza) modelo 2005 completa con una bomba propelente modelo 2008 fue utilizada para este propósito. La cantidad del propelente en el recipiente fue determinada pesando el recipiente antes y después del llenado. La concentración final de polvo en el propelente fue de 0.5% p/p y se formuló para proveer una dosis emitida aproximada de 110 µg de bitartrato de nicotina.

Ejemplo XV

Prueba del Andersen Impactor para establecer el comportamiento de pMDI con bitartrato de nicotina

5 Los MDI fueron probados utilizando procedimientos farmacéuticos aceptados comúnmente. El método utilizado cumplía con el procedimiento de la United State Pharmacopeia (USP) (Pharmacopeial Previews (1996) 22:3065-3098) incorporado aquí como referencia. Después de 5 disparos de residuo, se accionaron 20 dosis desde los pMDI de prueba en un Andersen Impactor.

10 Procedimiento de extracción. La extracción de todas las placas, puerto de inducción y accionador fue llevada a cabo en contenedores cerrados con una cantidad apropiada de metanol: agua (1:1, v/v). El filtro fue instalado pero no ensayado, puesto que el aglomerante poliacrílico interfería con el análisis. Las tendencias de balance de masas y distribución de tamaño de partícula indican que la deposición sobre el filtro fue despreciablemente pequeña.

Procedimiento de cuantificación. El bitartrato de nicotina fue cuantificado midiendo la absorción a 258 nm (espectrofotómetro Beckman DU640) y comparado con una curva con estándar externo con el solvente de extracción como blanco.

15 Procedimiento de cálculo. Para cada MDI, la masa del fármaco en el tronco (componente - 3), accionador (-2), puerto de inducción (-1) y placas (0 - 7) fue cuantificada como se describió anteriormente. La Dosis de Partículas Finas y la Fracción de Partículas Finas fueron calculadas de acuerdo con el método de la USP referenciado más arriba. La deposición en la garganta fue definida como la masa de fármaco encontrada en el puerto de inducción y en las placas 0 y 1. Los diámetros aerodinámicos de masa medios (MMAD) y los diámetros estándar geométricos (GSD) fueron evaluados ajustando la función acumulativa experimental con una distribución logarítmica-normal
20 utilizando una rutina de ajuste de dos parámetros. Los resultados de estos experimentos se presentan en los ejemplos subsecuentes.

Ejemplo XVI

Resultados del Andersen Cascade Impactor para formulaciones de pMDI con bitartrato de nicotina

25 Los resultados de las pruebas del impactador de cascada para el pMDI con bitartrato de nicotina preparado de acuerdo con el Ejemplo XIV se muestra más abajo en la Tabla X.

Tabla X

pMDI con bitartrato de nicotina			
	MMAD (GSD) μm	Fracción de partículas finas, %	Dosis de partículas finas, μg
Nicotina/SPC-3/CaCl ₂ /Lactosa	3.6 (2.0)	70	74
Nicotina/SPC-3/CaCl ₂ /Fosfato de Na	3.0 (1.9)	73	80

30 Ambas preparaciones de pMDI fueron observadas por inspección visual resultando con una excelente estabilidad a la suspensión, en donde ocurrió poca o ninguna formación de crema o sedimentación al cabo de 1 hora. Las formulaciones que contenían lactosa tuvieron un MMAD ligeramente mayor y FPF y FPD inferiores en comparación con la formulación con fosfato de sodio. La reducción en el rendimiento del aerosol en la formulación con lactosa pudo ser debida al contenido de agua incrementado como se evidencia en la Tm reducida.

35 La invención ha sido descrita ahora en detalle para propósitos de claridad y entendimiento. Sin embargo, se apreciará que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en partículas obtenible por secado por aspersión para administración al sistema pulmonar, comprendiendo la composición:
- 5 partículas que comprenden un fosfolípido saturado y un catión polivalente en una cantidad efectiva para incrementar la temperatura de transición de gel a cristal líquido de las partículas en comparación con partículas y en el catión polivalente en donde la relación molar del catión polivalente al fosfolípido es al menos 0.05, y un agente activo, y en donde el diámetro de partícula geométrico medio de la composición en partículas es menos de 5 μm .
- 10 2. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicha temperatura de transición de gel a cristal líquido es superior a la temperatura de almacenamiento para dicha composición en al menos 20°C.
3. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 2 en donde dicha temperatura de transición de gel a cristal líquido es mayor que la temperatura de almacenamiento para dicha composición en al menos 40°C.
- 15 4. Una composición en partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende adicionalmente un surfactante seleccionado del grupo consistente de detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, surfactantes iónicos y combinaciones de los mismos.
5. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el surfactante es seleccionado del grupo consistente de ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano etoxilado, ácidos grasos, sales, ésteres de azúcares, óxidos de etileno y combinaciones de los mismos.
- 20 6. Una composición en partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el catión polivalente es un catión divalente.
7. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el catión divalente es seleccionado del grupo consistente de calcio, magnesio o zinc.
8. Una composición en partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la relación molar de catión divalente a fosfolípido es 0.05 – 2.0.
- 25 9. Una composición en partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la relación molar de catión divalente a fosfolípido es 0.25 – 1.0.
10. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el catión divalente es calcio.
11. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 10 en donde la relación molar de calcio a fosfolípido es aproximadamente 0.50.
- 30 12. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el fosfolípido comprende un surfactante pulmonar natural o sintético.
13. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente activo es seleccionado del grupo consistente de nicotina, hormona de crecimiento humana, hormona paratiroide, leuprolide, budesonide, tobramicina, albuterol y sales de los mismos.
- 35 14. Una composición en partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende adicionalmente un polímero seleccionado del grupo consistente de polisacáridos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poliláctidos, poliglicólidos, polietilén glicol o mezclas de los mismos.
15. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 en donde las partículas comprenden un diámetro aerodinámico de menos de 10 μm .
- 40 16. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el diámetro aerodinámico está dentro de 0.5 – 5 μm .
17. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una dosis emitida definida como la relación de la dosis administrada por un dispositivo inhalador a la masa de polvo por unidad de dosis colocada en el dispositivo inhalador antes de disparar de al menos de 40%.
- 45 18. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un medio de suspensión no acuoso.

19. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un excipiente seleccionado del grupo consistente de aminoácidos, carbohidratos, sales inorgánicas, sales orgánicas, ácidos carboxílicos y mezclas de los mismos.
- 5 20. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 19 en donde el excipiente es seleccionado del grupo consistente de aminoácidos hidrófobos, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, citrato de sodio, ácido cítrico, carbonato de amonio, acetato de amonio y cloruro de amonio.
21. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la composición es un polvo con una densidad en volumen de menos de 0.5 g/cm^3 .
- 10 22. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fosfolípido saturado comprende una fosfatidilcolina.
23. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 22 en donde el fosfolípido comprende dipalmitoilfosfatidilcolina o diestearoilfosfatidilcolina.
24. Una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:
- 15 partículas biodegradables que comprenden un fosfolípido y un catión polivalente, en donde la composición comprende una temperatura de transición T_m de gel a líquido y una temperatura de almacenamiento T_s en donde T_m es mayor que T_s en al menos 20°C .
25. Un método para producir una composición en partículas de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:
- agregar un catión polivalente a una formulación que comprende un fosfolípido;
- 20 secar por aspersión dicha formulación para formar una composición en partículas seca.
26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el proceso de secado por aspersión comprende agregar un agente de soplado a la materia prima.

Efecto del agua sobre la estabilidad de pMDI

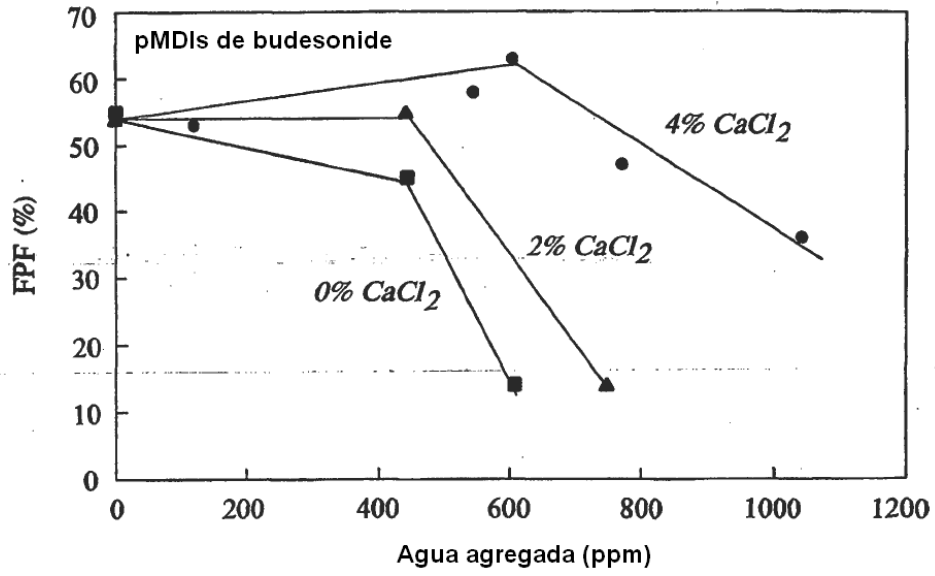


FIG. 1

Fotomicrografías SEM que representan el efecto del calcio sobre la morfología de partículas secadas por aspersión: (A) Ca/DSPC = 1; (B) Ca/DSPC = 0.5; (C) Ca/DSPC = 0.25, (D) (Ca/DSPC = 0

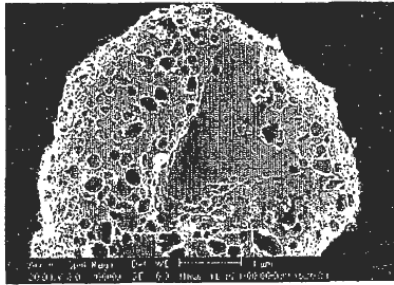


FIG. 2A



FIG. 2B

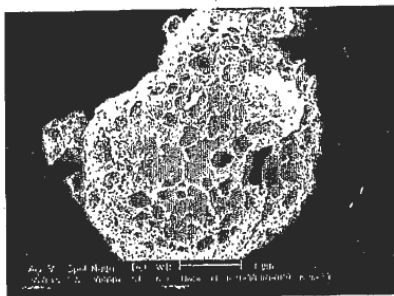


FIG. 2C

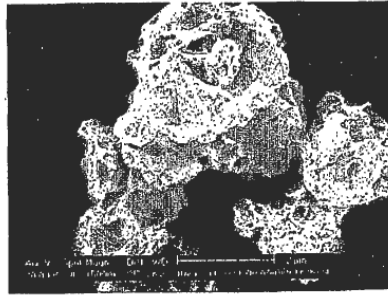


FIG. 2D

Esparcimiento de Polvos Secos de Fosfolípidos Versus Fosfolípidos Hidratados

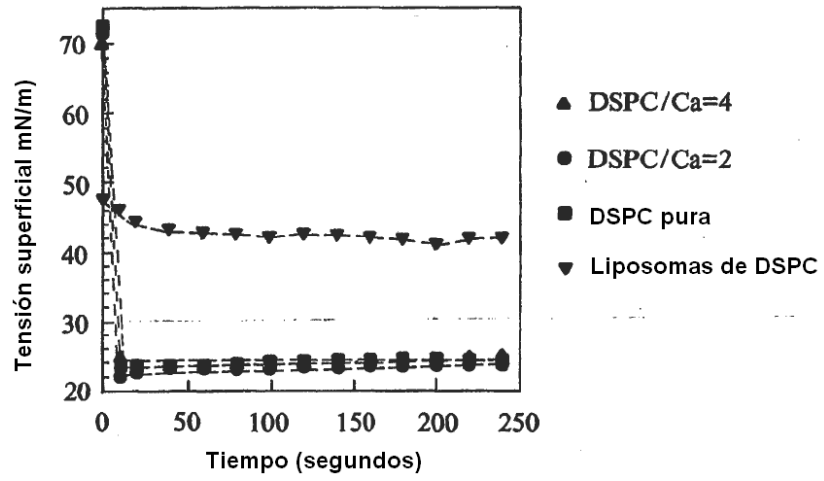


FIG. 3