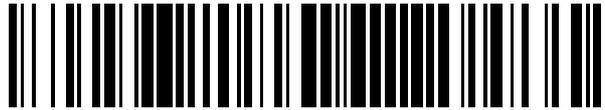


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 777**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2006 E 06807435 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 1937229**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para inhalación en forma de polvos secos, soluciones o suspensiones**

30 Prioridad:

21.10.2005 IT MI20051999

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

12.06.2015

73 Titular/es:

**ERATECH S.R.L. (100.0%)
VIA GUASTALLA, 15
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**VENEZIANI, CRISTINA;
CAPONETTI, GIOVANNI;
MAGGI, LORETTA y
ZANELLOTTI, LAURA**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 777 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas para inhalación en forma de polvos secos, soluciones o suspensiones.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para inhalación en forma de polvos secos, para la administración mediante inhalación sin modificación o tras la dispersión en un medio líquido mediante un nebulizador y caracterizadas por la elevada capacidad de suministro, respirabilidad y estabilidad.

10 La terapia de inhalación con aerosoles se utiliza para administrar principios activos en el tracto respiratorio, en las regiones mucosal, traqueal y bronquial. El término "aerosol" describe una preparación de líquido nebulizada que consiste en partículas finas transportadas por un gas, habitualmente aire, hasta el sitio de acción terapéutica. En el caso de que los sitios de la acción terapéutica sean los alveolos pulmonares y bronquios pequeños, el fármaco debe dispersarse en forma de gotas o partículas con un tamaño inferior a 5 µm como diámetro medio. En el caso de que la diana sea la región faríngea, resultan más adecuadas las partículas de mayor tamaño.

15 Las condiciones adecuadas para dichos tratamientos están representadas por broncoespasmo, bajo cumplimiento, edema mucosal, infecciones pulmonares y similares. Actualmente la administración de fármacos en la región pulmonar inferior se consigue mediante dispositivos de inhalación tales como:

- 20 - nebulizadores, en los que el fármaco se disuelve o se dispersa en forma de suspensión y se administra en el pulmón en forma de partículas nebulizadas finas,
- inhaladores de polvos secos, capaces de administrar el fármaco cargado en el dispositivo en forma de partículas micronizadas secas, o
- 25 - inhaladores presurizados, para los que el fármaco, nuevamente en forma de gotas pequeñas de solución o suspensión, se administra en la región pulmonar inferior mediante un gas inerte rápidamente expandido en el aire a partir de un dispositivo presurizado.

30 En todos los casos se observaron problemas tecnológicos en el desarrollo de productos eficientes y efectivos, problemas que todavía limitan la administración mediante inhalación de los fármacos.

Desde un punto de vista clínico, un producto para inhalación ideal debería poder ser administrado por el paciente siguiendo diferentes modos de administración, ya que los inhaladores descritos generalmente resultan adecuados para diferentes tipos de pacientes y condiciones de administración. En general los nebulizadores son utilizados mayoritariamente por pacientes de edad avanzada o por pacientes pediátricos, mientras que los polvos secos o los inhaladores presurizados resultan más adecuados para adultos. Sin embargo, la utilización de nebulizadores todavía se considera efectiva, ya que el paciente inhala el fármaco bajo condiciones de reposo y sin forzar el acto de inhalación, lo que por el contrario resulta necesario al administrar unos polvos para inhalación. Por el contrario, en el caso de un inhalador presurizado, la inspiración debe coordinarse con la activación del dispositivo, para garantizar que las partículas administradas no impactan sobre el fondo de la garganta en lugar de alcanzar el pulmón profundo.

Por estos motivos, habitualmente las formulaciones para inhalación cargadas en estos tres tipos de dispositivo son sustancialmente diferentes entre sí.

45 Las formulaciones para los nebulizadores son básicamente soluciones o suspensiones que contienen excipientes, tales como sales, surfactantes y conservantes, los cuales garantizan la isotonicidad del producto, la homogeneidad de la distribución de tamaños de partícula en el caso de una suspensión y la conservación frente a la contaminación microbiana.

50 Las formulaciones para los inhaladores presurizados habitualmente contienen surfactantes, propelentes y cosolventes. En las formulaciones para los inhaladores de polvos secos, los excipientes esencialmente consisten en lactosa con diferentes tamaños de partícula, utilizada como diluyente.

55 Dichas limitaciones de formulación han limitado, por lo tanto, el desarrollo industrial de productos para inhalación y, aparte de los esteroides, que existen en prácticamente todas las formas para inhalación, para principios activos broncodilatadores y anticolinérgicos algunas formas no se comercializan. Esta limitación de la formulación resulta ser particularmente importante, ya que la terapia respiratoria actual utiliza la combinación de diferentes tipos de fármaco como una técnica más eficiente. Sin embargo hasta el momento ha resultado posible crear sólo dos combinaciones de corticoesteroide-broncodilatador, y sólo en una forma de polvos para inhalación.

60 Con respecto a las formulaciones nebulizadas, la combinación se deja a la asociación extemporánea por parte del paciente de los diferentes productos formulados, en ocasiones incompatibles entre sí.

65 Desde un punto de vista terapéutico, por lo tanto, resulta limitante para el paciente no poder tomar el mismo fármaco bajo las diferentes condiciones de la vida, tales como en casa, durante un viaje y en el caso de una emergencia.

Para dichas situaciones diferentes podría ocurrir que el paciente deba utilizar diferentes productos que contienen diferentes principios activos.

5 Entre los diversos problemas identificados durante el desarrollo de los productos para inhalación, el más importante se refiere a la estabilidad química frente a agentes atmosféricos, lo que provoca una rápida degradación de la formulación para inhalación y en consecuencia una vida útil corta del producto contenido.

10 La estabilidad de un producto para inhalación resulta particularmente importante, ya que debe administrarse en el pulmón profundo, conservando simultáneamente sus características físicas para alcanzar una deposición cuantitativa de partículas o gotas en sus regiones más profundas.

Debe añadirse que el número de excipientes actualmente autorizados para la administración mediante inhalación y por lo tanto no tóxicos para el tejido pulmonar es extremadamente limitado.

15 En la literatura se informa de ejemplos de polvos secos para inhalación dotados de elevada dispersabilidad en aire debido a su baja densidad.

20 Dichos polvos habitualmente se formulan con un alto contenido de fosfolípidos, en particular dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

25 Unos polvos de este tipo se describen en la solicitud de patente US2005/0074498 A1, que se refiere a partículas de baja densidad, con una morfología internamente hueca, obtenidos mediante secado por pulverización utilizando surfactantes tales como fosfolípidos en combinación con un agente expansor. La estructura hueca se describe como resultado de la combinación exacta del agente expansor y del surfactante fosfolípido. No existen ejemplos de una morfología similar obtenida sin fosfolípidos. La utilización de los fosfolípidos como surfactantes proporciona las características principales al producto obtenido y principalmente su sensibilidad y estabilidad frente a agentes atmosféricos, que en el presente caso resultarán particularmente influidos por la humedad. La literatura de patentes (documento US 2001/0036481 A1) indica además valores de la temperatura de transición vítrea del fosfolípido en presencia de humedad de 41°C para DPPC, de 55°C para la diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y de 63°C para la dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), los tres fosfolípidos más compatibles para la administración pulmonar. Estos valores de T_g son todos muchos más bajos que el valor de T_g característico de la lactosa amorfa. Por lo tanto, la solución de preparar partículas porosas con fosfolípidos que se administran mediante inhalación aparentemente no se encuentra apoyada por evaluaciones científicas razonables referidas a la estabilidad temporal prolongada del producto.

35 La solicitud de patente mencionada, aparte de su aplicación como polvos secos para la inhalación, describe también una aplicación de las mismas partículas en un inhalador en combinación con un gas propelente. La misma administración resultaría imposible de conseguir con un nebulizador convencional que dispersase las partículas en agua o solución acuosa debido a la incompatibilidad de los materiales y principalmente debido a la tendencia a flotar sobre la superficie líquida.

40 El concepto de "porosidad elevada" o "baja densidad" se ha utilizado de manera prácticamente equivalente en las solicitudes de patente mencionadas.

45 En particular, el término "densidad" no ha sido utilizado en referencia a la densidad absoluta de las partículas ya que identificaría, en una medición con un picnómetro de helio, la densidad de los materiales sólidos como parte de los polvos y las partículas siguiendo la ecuación:

$$50 \quad \rho = P / V \text{ (g / cm}^3\text{)}$$

55 Por el contrario, el término "densidad" se ha utilizado en referencia a la "densidad de cubierta" de la partícula, considerando su volumen de impedimento, es decir, la proporción entre la masa de una partícula y el "volumen de cubierta" de la partícula. Dada la dificultad técnica de medir la densidad de cubierta de cada partícula individual, especialmente en el caso de partículas no esféricas, las solicitudes de patente mencionadas hacen referencia a parámetros de volumen (y en consecuencia de densidad) de los polvos, tales como el volumen aparente y el volumen de asentamiento.

60 El documento WO 2005/102283 A1 da a conocer una composición farmacéutica en una forma de polvos secos que contiene un principio activo hidrófobo, uno o más excipientes solubles en agua y uno o más surfactantes, caracterizado por partículas con un diámetro medio en volumen (DMV_d) superior al diámetro medio en volumen (DMV_w) de las partículas de una suspensión obtenida a partir de dicha composición en un medio acuoso bajo condiciones de dispersión estándares.

65 El documento WO 03/0350030 A1 describe la preparación de un kit para la administración mediante inhalación que tiene en consideración la preparación de una forma seca sólida que incluye un fármaco preparado mediante liofilización de una solución. El procedimiento, también descrito mediante ejemplos, muestra importantes dificultades

industriales y, principalmente, no garantiza que se consiga una mejora sustancial de la estabilidad del fármaco durante el tiempo. Tras la liofilización, el fármaco incluido en la formulación se dispersa en una red de excipiente caracterizada por una elevada porosidad no modulable o modificable mediante el procedimiento. Dicha porosidad, aunque útil para una disolución rápida de la forma sólida, expone el fármaco mucho más a agentes atmosféricos, comprometiendo su estabilidad. En el caso específico de que no haya datos de porosidad de los productos liofilizados obtenidos de los ejemplos sino datos de la literatura obtenidos mediante mediciones indirectas, se fija la densidad aparente (relacionada con la densidad en masa ("bulk density")) de los comprimidos liofilizados que contienen azúcares y surfactantes en valor de entre 0,05 y 0,2 g/cm³.

A partir de todas las consideraciones indicadas anteriormente, resultaría ventajoso producir en un único procedimiento industrial una formulación para inhalación que pueda utilizarse con diferentes modos de inhalación. Esta ventaja sería notable en el caso de que uno de los modos de administración incluyese tomar el producto en forma de unos polvos sin modificación o dispersados/disueltos en un líquido, mediante un nebulizador, posiblemente con otros principios activos.

Sin embargo, persiste el problema no resultado o insatisfactoriamente resuelto de desarrollar una formulación para inhalación de fármacos que resulte estable y administrable como polvos secos o en forma de una solución o suspensión mediante un nebulizador, de alta eficiencia de administración y respirabilidad, que se produzca mediante un procedimiento comercialmente viable.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para inhalación que incluya un fármaco, un excipiente soluble que presenta una solubilidad en agua superior a 5 g/l y un surfactante, caracterizado por que:

- dicho excipiente soluble comprende leucina que se encuentra presente en una cantidad de entre 10% y menos de 100% en peso,
- la proporción en peso entre dicho surfactante y dicho fármaco es de entre 0,01 y 10,
- el tamaño de partícula de por lo menos 50% de las partículas (X_{50}) de dichos polvos es inferior a 5 μm ,
- la densidad en masa, d_b , de dichos polvos es de entre 0,1 y 0,3 g/cm³,
- la densidad de asentamiento ("tapped density") d_t de dichos polvos es de entre 0,15 y 0,7 g/cm³,
- la proporción d_b/d_t es de entre 0,2 y 0,65.

Un aspecto adicional de la invención es una solución o suspensión extemporánea para la inhalación, preparada al poner en contacto dicha composición farmacéutica de polvos con un volumen de líquido adecuado.

Un aspecto adicional de la invención es un kit para una preparación extemporánea de una solución o una suspensión para la utilización mediante inhalación, incluyendo una cantidad adecuada de dicha composición farmacéutica y un volumen adecuado de líquido y que también podría utilizarse para la administración directa de los polvos sin manipulación adicional.

Con respecto al agente terapéutico, pueden encontrarse algunas ventajas en la utilización del mismo producto en forma de polvos secos y en forma de nebulizado, ya que el paciente utiliza el mismo producto para cualquier necesidad sin necesidad de utilizar otros productos. Otras ventajas terapéuticas se relacionan con la posibilidad de combinar fármacos de diferentes tipos que deben administrarse en forma de un líquido y conseguir una terapia personalizada para cada paciente. En el caso de la administración en forma de unos polvos secos, la preparación debe presentar características aerodinámicas apropiadas para permitir una rápida aerosolización del producto con un mínimo esfuerzo de inhalación por parte del paciente.

En el caso de la administración en forma de un líquido, la misma preparación debe permitir una rápida dispersión de los polvos con el fin de obtener una microsuspensión o una solución del fármaco en un tiempo muy corto y sin ningún esfuerzo para el paciente. La formulación seca debe ya contener todos los excipientes capaces de garantizar una atomización eficiente y cuantitativa del producto, compatible con todos los tipos de nebulizador. La literatura de patentes que se refiere a los polvos para inhalación no excluye en algunos casos la posibilidad de que determinadas partículas se dispersen en un medio acuoso para la nebulización, aunque esta solución de hecho indica que el líquido contiene previamente posibles excipientes que garantizan una nebulización eficiente del producto. En el caso ideal, por el contrario, la fase de dispersión no incluye modificaciones sustanciales del líquido que permitan su nebulización con diferentes tipos de nebulizador. La formulación contiene como excipientes, desde el mismo inicio, materiales que ayudan a la atomización con todo tipo de nebulizador, optimizando de esta manera la cantidad de fármaco administrada durante el tiempo y las características aerodinámicas del producto nebulizado, aparte de la dispersión de las partículas y la estabilidad.

Con respecto a la estabilidad, de hecho, el fármaco resulta atrapado en un matriz de excipientes que garantiza simultáneamente la estabilidad del producto en estado seco durante su manipulación y su vida útil, evitando almacenar el producto bajo condiciones de temperatura y humedad controladas.

5 Otro aspecto de la invención es un kit de dosis para la administración de un fármaco en una forma de polvos, en caso de necesidad del paciente, u opcionalmente como dispersión en agua para una fácil transferencia en una ampolla nebulizadora. Preferentemente, el kit incluye un dispositivo de administración en el que los componentes requeridos, en cantidades dosificadas, se mantienen separados y se ponen en contacto inmediatamente antes de la utilización.

10 El procedimiento de preparación preferido de los polvos en estado seco según la invención es mediante secado por pulverización, partiendo de una solución acuosa de lactosa y un surfactante en el que se disuelve o se dispersa el fármaco, para formar una suspensión o una emulsión.

15 La morfología preferente es la de una partícula internamente hueca para obtener una densidad en masa reducida.

Dicha solución permite en efecto mejorar dos aspectos fundamentales de la administración mediante inhalación. En el caso de la administración en una forma de polvos, la menor densidad permite una rápida aerosolización de los polvos debido al diámetro aerodinámico reducido de dichas partículas. En el caso de la administración tras la disolución de los polvos, la morfología hueca garantiza una rápida disolución de la matriz de polvos y la consecuente liberación del principio activo en solución o suspensión micronizada.

20 Por lo tanto, el tamaño de partícula para dichos polvos permite que por lo menos 50% de la distribución de tamaños (X_{50}) sea inferior a 5 μm , para también incrementar el área superficial expuesta al líquido y, en el caso de la administración en forma de polvos, para optimizar la deposición en el pulmón profundo.

25 La solución/suspensión estable del principio activo obtenible tras una dispersión extemporánea de una composición farmacéutica seca sólida según la invención en un medio acuoso es tal que la administración con un nebulizador neumático de una dosis estándar de dicha solución o suspensión en un borboteador de líquidos multietapa a 30 lpm durante 5 minutos, implica una fracción depositada en dicho borboteador de líquidos multietapa calculada como Fracción Activa (F.A.) de por lo menos 25%, tal como se indicará posteriormente.

30 Según la invención, el término "fármaco" y la expresión "principio activo" se refieren a cualquier sustancia que presenta un efecto terapéutico o biológico deseado.

35 Entre los ejemplos de principios farmacológicamente activos que pueden administrarse mediante inhalación se incluyen: agonistas β_2 (por ejemplo salbutamol, terbutalina, clenbuterol, salmeterol, formoterol); esteroides tales como glucocorticoesteroides, preferentemente fármacos antiinflamatorios (por ejemplo ciclesónido, mometasona, flunisolido, triamcinolona, beclometasona, budesónida, fluticasona); fármacos anticolinérgicos (por ejemplo ipratropio, tiotropio, oxitropio); antagonistas de leucotrieno (por ejemplo zafirlukast, montelukast, pranlukast); xantinas (por ejemplo aminofilina, teobromina, teofilina); estabilizadores de mastocitos (por ejemplo cromoglicato, nedocromil); inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo azelastina, oxatómido quetotifeno); mucolíticos (por ejemplo N-acetilcisteína, carbocisteína); antibióticos (por ejemplo aminoglucósidos tales como amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina; carbacefem, tales como loracarbef; carbapenems, tales como ertapenem, imipenem/cilastatina meropenem; cefalosporinas de primera generación, tales como cefadroxilo, cefaxolina, cefalexina; cefalosporinas de segunda generación, tales como cefaclor, cefamandol, defoxitina, cefproxilo, cefuroxima; cefalosporinas de tercera generación: cefixima, cefdinir, ceftaxidima, defotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona; cefalosporinas de cuarta generación, tales como maxipima; glucopéptidos, tales como vancomicina, teicoplanina; macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina; monobactámicos, tal como aztreonam; penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina; polipéptidos, tales como bacitracina, colistina, polimixina B; quinolonas, tales como ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino; sulfonamidas, tales como mafénido, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol cotrimoxazol (TMP-SMX); tetraciclinas, tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina; otros, tales como cloranfeicol, clindamicina, etambutol, fosfomicina, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, nitroflurantoína, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina, espectinomina; calmantes del dolor en general, tales como fármacos analgésicos y antiinflamatorios, incluyendo esteroides (por ejemplo hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticoesterona, aldosterona), y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo salicilatos, tales como aspirina, amoxiciprina, benorilato, salicilato de colina magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de salicilo); ácidos arilalcanoicos, tales como diclofenac, aceclofenac, acemacina, etodolac, indometacina, ceterolac, nabumetona, sulindac tolmetina; ácidos 2-arilpropiónicos (profenos), tales como ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenopropeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico; ácidos N-arilantranílicos (ácidos fenámicos), tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido tolfenámico; derivados de pirazolidina, tales

como fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona; oxicams, tales como piroxicam, meloxicam, tenoxicam; coxib, tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib (retirado del mercado), valdecoxib (retirado del mercado); sulfonanilidas, tales como nimesúlido; otros, tales como licofelona, ácidos grasos omega-3; fármacos cardiovasculares, tales como glucósidos (por ejemplo estrofantina, digoxina, digitoxina, proscillaridina A); fármacos respiratorios; agentes antiasmáticos; broncodilatadores (adrenérgicos: albuterol, bitolterol, epinefrina, fenoterol, formoterol, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, procaterol, salmeterol, terbutalina); agentes anticáncer (por ejemplo ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato); alcaloides (por ejemplo alcaloides ergot) o triptanos, tales como sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán y almotriptán, que pueden utilizarse contra la migraña; fármacos (es decir, sulfonilurea) utilizados contra la diabetes y disfunciones relacionadas (por ejemplo metformina, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glibemiprida, tolazamida, acarbosa, pioglitazona, nateglinida, sitagliptina); fármacos sedante e hipnóticos (por ejemplo barbitúricos, tales como secobarbital, pentobarbital, amobarbital; sedantes no categorizados, tales como eszopiclona, remelteón, metacualona, etclorvinol, hidrato de cloral, meprobamato, glutetimida, metiprilonn); energizantes psíquicos; inhibidores del apetito (por ejemplo anfetamina); fármacos antiartríticos (NSAID); fármacos antipalúdicos (por ejemplo quinina, quinidina, mefloquina, halofantrina, primaquina, etoxzolamida, amodiaquina); fármacos antiepilépticos y fármacos anticonvulsivos, tales como barbitúricos (por ejemplo barbexaclona, metarbital, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona); succinimidas (por ejemplo etosuximida, mesuximida, fensuximida), benzodiazepinas, carboxamidas (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina, rufinamida); derivados de ácidos grasos (por ejemplo valpromida, valnoctamida); ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido valproico, tiagabina); análogos gaba (por ejemplo gabapentina, pregabalina, progabida, vigabatrina); topiramato, ureas (por ejemplo fenacemida, fenetirido), carbamatos (Por ejemplo emilcamato, felbamato, meprobamato); pirrolidinas (por ejemplo levetiracetam, nefiracetam, seletracetam); fármacos sulfa (por ejemplo acetazolamida, etoxzolamida, sultiamo, zonisamida), beclamida, paraldehído, bromuro de potasio; fármacos antitrombóticos, tales como antagonista de vitamina K (por ejemplo acenocoumarol, dicumarol, fenprocoumon, fenindiona, warfarina); inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo antitrombina III, bemiparina, deltaparina, danaparoida, enoxaparina, heparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina); otros inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo abciximab, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, ditazol, clopidogrel, dipiridamol, epoprostenol, eptifibatide, indobufeno, prasugrel, ticlopidina, tirofiban, teprostiniol, trifusal); enzimas (por ejemplo alteplasa, anicrod, anistreplasa, fibrinolisina, estreptoquinasa, tenectaplasa, uroquinasa); inhibidores directos de la trombina (por ejemplo argatroban, bivalirudina, lepirudina, melagatran, ximelagratán); otros antitrombóticos (por ejemplo dabigatran, defibrótido, dermatán sulfato, fondaparinux, rivaroxabán); fármacos antihipertensivos, tales como diuréticos (por ejemplo bumetanida, furosemida, torsemida, clortalidona, hidroclorotiazida, clorotiazida, indapamida, metolaxona, amilóride, triamtereno); antiadrenérgicos (por ejemplo atenolol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, doxazosina, prazosina, teraxosina, labetalol); bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo amlodipina, felodipina, dsradipina, nifedipina, nimodipina, diltiazem, verapamilo); inhibidores de la Ace (por ejemplo captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, benzapril); antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo candesartán, irbesartán, losartán, telmisartán, valsartán); antagonista de la aldosterona, tal como espironolactona; fármacos adrenérgicos de acción central (por ejemplo clonidina, guanabenz, metildopa); fármaco antiarrítmico de clase I que interfiere con los canales del sodio (por ejemplo quinidina, procainamida, disodiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, encainida, flecainida, moricizina, propafenona, de clase II que son beta-bloqueantes (por ejemplo esmolol, propanolol, metoprolol); de clase III que afectan al flujo de salida del potasio (por ejemplo amiodarona, azimilida, bretilio, clorilio, dofetilide, tedisamilo, ibutilide, sematilide, sotalol); de clase IV que afectan al nodo AV (por ejemplo verapamilo, diltiazem); de clase V con mecanismos desconocidos (por ejemplo adenoide, digoxina); fármacos antioxidantes, tales como vitamina A, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10, melanonina, terpenoides carotenoides, terpenoides no carotenoides, polifenólico flavonoide; antidepresivos (por ejemplo mirtazapina, trazodona); fármacos antipsicóticos (por ejemplo flufenazina, haloperidol, tiotixeno, trifluoroperazina, loxapina, perfenazina, clozapina, quetiapina, risperidona, olanzapina); ansiolíticos (benzodiazepinas, tales como diazepam, clonazepam, alprazolam, temazepam, clordiazepóxido, flunitrazepam, lorazepam, clorazepam; imidaxopiridinas, tales como zolpidem, alpidem; pirazolopirimidinas, tales como zaleplon); fármacos antieméticos, tales como antagonistas del receptor de serotonina (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón), antagonistas de la dopamina (domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, metoclopramida); antihistamínicos (ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina); antiinfecciosos; antihistamínicos (por ejemplo mepiramina, antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimetihidrinato, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, ciproteptadina, azatidina, cetotifeno, acrivastina, loratadina, terfenadina, cetirizidinem, azelastina, levocabastina, olatapadina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, cromoglicato, nedocromil, tiperamida, timpromidina); antifúngicos (por ejemplo nistatina, anfotericina B, natamicina, rimocidina, filipina, pimaricina, miconazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, mebendazol, bifonazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, terbinafina, amorolfina, butenafina, anidulafungina, caspofungina, flucitosina, griseofulvina, fluocinónido) y fármacos antivíricos, tales como agentes anti-herpesvirus (por ejemplo aciclovir, cidofovir, doconazol, famciclovir, formivirsen, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, penciclovir, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabina); agentes anti-influenza (amantadina, oseltamivir, peramivir, rimantadina, zanamivir); fármacos antiretrovíricos (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, adeforvir, tenofovir, efavirenz, delavirdina, nevirapina, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tripanavir); otros agentes antivíricos (enfuvirtide, fomivirsen, imiquimod, inosina, interferón, podofilotoxina, ribavirina, viremida); fármacos contra disfunciones neurológicas, tales como la enfermedad de Parkinson (por ejemplo

agonistas de la dopamina, L-dopa, carbidopa, benzerazida, bromocriptina, pergólido, pramiperxol, ropinipol, apomorfina, lisúride); fármacos para el tratamiento del alcoholismo (por ejemplo antabuse, naltrexona, vivitrol) y otras formas de adicción; vasodilatadores para el tratamiento de la disfunción eréctil (por ejemplo sildenafil, vardenafil, tadalafil), relajantes musculares (por ejemplo benzodiazepinas, metocarbamol, baclofén, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, tizanidina); contractores musculares, opioides; fármacos estimulantes (por ejemplo anfetamina, cocaína, cafeína, nicotina); tranquilizantes; antibióticos, tales como macrólidos; aminoglucósidos; fluoroquinolonas y β -lactamos; vacunas; citoquinas; factores de crecimiento; hormonas, incluyendo los fármacos de control de la natalidad; fármacos simpatomiméticos (por ejemplo anfetamina, bencilpiperazina, catinona, clorfentermina, clobenzorex, cocaína, ciclopentamina, efedrina, fenfluramina, metilona, metilfenidato, pemolina, fendimetrazina, fentermina, fenilefrina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sibutramina, simefrina); diuréticos; agentes reguladores de los lípidos; agentes antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, ciproterona, flutamida, nilutamida); antiparasitarios; anticoagulantes (warfarina); fármacos neoplásicos; fármacos antineoplásicos (por ejemplo clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, fotemustina, lomustina, carboplatino, busulfán, dacarbazina, procarbazona, tiotepa, uramustina, mecloretamina, metotrexato, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, fluorouracilo, vinblastina, vincristina, daunorubicina, epirubicina, bleomicina, hidroxurea, alemtuzumar, cetuximab, ácido aminolevulínico, altretamina, amsacrina, magrélide, pentostatina, tretinoína); hipoglucémicos; agentes nutritivos e integradores; integradores del crecimiento; fármacos antientéricos; vacunas; anticuerpos; agentes diagnósticos y radioopacos, o mezclas de los fármacos anteriormente indicados (por ejemplo combinaciones para el tratamiento del asma que contienen esteroides y β -agonistas).

Los principios activos anteriormente indicados son parte de una o más clases estructurales, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, moléculas pequeñas (preferentemente moléculas insolubles pequeñas), péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y similares.

Entre los ejemplos específicos se incluyen los agonistas β_2 salbutamol, salmeterol (por ejemplo xinafoato de salmeterol), formoterol y fumarato de formoterol, fenoterol, carmeterol, indacaterol, corticoesteroides tales como dipropionato de beclometasona, budesónida, fluticasona (por ejemplo dipropionato de fluticasona), mometasona (por ejemplo furoato de mometasona) y ciclesónide. Con respecto a los péptidos y proteínas, la presente invención incluye además los fragmentos biológicamente activos sintéticos, recombinantes, nativos, glicosilato y no glicosilato, y análogos.

Entre los principios activos para los que una liberación inmediata en el flujo sanguíneo resulta particularmente ventajosa para un efecto farmacológico rápido se incluyen los que se utilizan contra la migraña, las náuseas, el insomnio, las reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas), los trastornos neurológicos y psiquiátricos (en particular los ataques de pánico y otras psicosis o neurosis), la disfunción eréctil, la diabetes y enfermedades relacionadas, enfermedades cardíacas, fármacos anticonvulsivos, broncodilatadores y agentes activos contra el dolor y la inflamación. Según la presente invención también pueden administrarse vacunas preparadas con anticuerpos, células, corpúsculos y partes celulares.

El principio activo puede incluir dos o más sustancias formuladas conjuntamente, por ejemplo una cubierta con la otra, o una dispersada en una matriz de otra sustancia, o una mezcla de dos o más principios activos. Entre los ejemplos comunes de dichas formulaciones se incluyen fármacos activos cubiertos con excipientes, en los que el excipiente presenta la función de modificar la tasa de liberación o conseguir la administración dirigida del principio activo.

En el caso de la asociación de principios activos, uno de ellos puede sustituir parcial o totalmente el excipiente soluble, convirtiéndose, además de en principio activo, en un componente estructural de la partícula sólida. Estos casos también forma parte del objetivo de la presente invención. Son ejemplos de dichas sustancias, N-acetilcisteína y carbocisteína, presentando estos una solubilidad adecuada, una toxicidad sustancialmente baja y quizás una acción mucolítica.

Otros ejemplos de sustancias activas son los esteroides y sus sales, tales como budesónide, testosterona, progesterona, flunisólido, triamcinolona, beclometasona, betametasona, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, prednisona, hidrocortisona y similares; péptidos, tales como ciclosporina y otros péptidos insolubles en agua; retinoides, tales como ácido cis-retinoico, ácido 13-trans-retinoico y otros derivados de la vitamina A y beta-caroteno; vitaminas D, E y K y sus precursores y derivados insolubles en agua; prostaglandinas, leucotrienos y sus activadores e inhibidores, incluyendo prostaciclina, prostaglandinas E₁ y E₂, tetrahidrocannabinol, surfactantes de lípidos pulmonares, antioxidantes solubles en aceites, antibióticos hidrófobos y fármacos quimioterapéuticos, tales como anfotericina B, adriamicina y similares.

El excipiente o excipientes solubles de la composición farmacéutica según la invención presentan una solubilidad superior a 5 g/l y con frecuencia superior a 100 g/l y más. Preferentemente se seleccionan de entre azúcares, sales o aminoácidos, y presentan la doble función de minimizar el efecto de la composición inhalada sobre el resultado celular del líquido y de estabilizar la suspensión acuosa obtenida a partir de la composición seca. Con respecto a la composición en su forma seca sólida, el excipiente forma además la matriz sólida en la que se encuentra dispersado el fármaco o principio activo. Entre los ejemplos de excipientes sólidos que pueden utilizarse en la composición

según la invención se encuentran: alitamo, acesulfamo potasio, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, sucralosa, trehalosa, xilitol, ácido cítrico, ácido tartárico, ciclodextrinas, dextrinas, hidroxietilcelulosa, gelatina, ácido málico, maltitol, maltodextrina, maltosa, polidextrosa, ácido tartárico, bicarbonato sódico o potásico, cloruro sódico o potásico, citrato sódico o potásico, fosfolípidos, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, aminoácidos naturales, alanina, glicina, serina, cisteína, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina, metionina, treonina, valina, isoleucina, leucina, arginina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, prolina, sus sales y sus posibles modificaciones químicas simples, tales como N-acetilcisteína y carbocisteína.

Los excipientes solubles preferidos son sales de metales alcalinos, tales como cloruro sódico o cloruro potásico, y azúcares, tales como lactosa.

Respecto a la morfología hueca de las partículas, la composición requiere la presencia de un excipiente soluble, preferentemente un azúcar como la lactosa, capaz de formar al inicio de la fase de evaporación de solvente, durante el secado mediante pulverización, el esqueleto de la partícula, produciendo por lo tanto partículas de elevada porosidad.

El surfactante de la composición farmacéutica según la invención puede seleccionarse de entre diferentes clases de surfactante de uso farmacéutico.

Los surfactantes adecuados para la utilización en la presente invención son todas aquellas sustancias caracterizadas por un peso molecular intermedio o bajo que contienen una fracción hidrófoba, generalmente fácilmente soluble en un solvente orgánico aunque débilmente solubles o insolubles en agua, y una fracción hidrófila (o polar), débilmente solubles o insolubles en un solvente orgánico aunque fácilmente soluble en agua. Los surfactantes se clasifican según su fracción polar. Por lo tanto, los surfactantes con una fracción polar cargada negativamente se denominan surfactantes aniónicos, mientras que los surfactantes catiónicos presentan una fracción polar cargada positivamente. Los surfactantes no cargados generalmente se denominan no iónicos, mientras que los surfactantes cargados, tanto positivamente como negativamente, se denominan de ión anfotérico ("zwitterionic"). Son ejemplos de surfactantes aniónicos las sales de ácidos grasos (mejor conocidos como jabones), sulfatos, éteres de sulfato y ésteres de fosfato. Los surfactantes catiónicos con frecuencia se basa en grupos polares que contienen grupos amino. Los surfactantes no iónicos más comunes se basan en grupos polares que contienen grupos oligo-(óxido de etileno). Los surfactantes de ión anfotérico generalmente se caracterizan por un grupo polar formado por una amina cuaternaria y un grupo sulfúrico o carboxílico.

Son ejemplos concretos de dicha aplicación los surfactantes siguientes: cloruro de benzalconio, cetrimida, docusato sódico, monolaurato de glicerilo, ésteres de sorbitán, laurilsulfato sódico, polisorbatos y sales biliares.

Los surfactantes no iónicos, tales como polisorbatos y copolímeros en bloque de polietileno y polioxipropileno, conocidos como "poloxámeros", resultan preferentes. Los polisorbatos se describen en el diccionario internacional de ingredientes de cosméticos de la CTFA como mezclas de ésteres de ácido graso de sorbitol y anhídrido de sorbitol condensados con óxido de etileno. Resultan particularmente preferentes los surfactantes no iónicos de la serie conocida como "Tween", en particular el surfactante conocido como "Tween 80", un monolaurato de polioxietilensorbitán disponible comercialmente.

La presencia de un surfactante, y preferentemente de Tween-80, resulta necesaria para reducir las cargas electrostáticas observadas en las formulaciones en su ausencia, el flujo del os polvos y el mantenimiento del estado sólido de una manera homogénea sin cristalización inicial.

Según la presente invención, los fosfolípidos no se encuentran incluidos en la definición anteriormente indicada de surfactantes o excipientes.

Tal como ya se ha indicado, la utilización de un azúcar como lactosa proporciona mejores resultados que los fosfolípidos, que proporciona con la misma técnica partículas con una temperatura de transición más baja y, por lo tanto, más sensibilidad a la humedad.

Además, respecto a su morfología, las partículas obtenidas con fosfolípidos demuestran ser sensibles a los parámetros de evaporación seleccionados, con ejemplos de partículas porosas obtenidas con colapso de la estructura hueca de la partícula original.

La tasa de disolución de un producto para inhalación reconstituido inmediatamente antes de la utilización debe permitir al paciente disolver el mismo producto preferentemente en menos de 30 s, todavía más preferentemente en menos de 15 s, en un volumen necesario de líquido.

En este sentido, aunque la solubilidad de la lactosa en agua destilada a temperatura ambiente es de 20 g/100 ml, este nivel de solubilidad sólo puede alcanzarse en un periodo prolongado y calentando la solución. La lactosa, de hecho, aunque sea altamente soluble, presenta una tasa de disolución baja.

Resulta preferente que la solubilización del producto en agua se produzca a temperatura ambiente; por lo tanto resulta necesario mejorar la solubilización de la formulación mediante la reducción del tamaño de partícula y mediante la estimulación de la disolución mediante una morfología hueca y surfactante en la formulación.

5 La tasa de disolución se mejora adicionalmente en el caso de que el estado sólido del excipiente principal sea amorfo.

10 El tiempo de disolución de las partículas con una densidad en masa de entre 0,1 y 0,3 g/cm³, tamaño medio de partícula inferior a 5 µm e internamente huecas, según la invención es inferior a 15 segundos a temperatura ambiente en agua destilada.

Con respecto a la fabricación industrial, debe producirse un producto farmacéutico mediante un procedimiento repetible controlado, con un alto rendimiento y en consecuencia un coste reducido.

15 La formulación para inhalación según la invención puede incluir una sustancia hidrófoba con el fin de reducir la sensibilidad a la humedad. Dicha sustancia hidrófoba preferentemente es leucina, que incrementa la facilidad para desagregar las partículas.

20 En el caso de la producción de un producto sólido en forma de polvos, lo anterior puede realizarse utilizando diferentes técnicas bien consolidadas en la industria farmacéutica.

25 En el caso de la producción industrial, el secado mediante pulverización sin duda resulta preferente a la liofilización, que actualmente es el procedimiento más caro de secado, tanto por el aparato utilizado como por el rendimiento y tiempos de producción. Además, la liofilización produce polvos altamente porosos, que no resultan deseables según la presente invención.

30 La composición farmacéutica según la invención puede incluir otros componentes, tales como tampones del pH y conservantes, aunque estos generalmente no resultan necesarios porque la composición se almacena en estado seco sólido y porque su suspensión acuosa relacionada se prepara de manera extemporánea inmediatamente antes de la utilización.

35 La expresión "composición seca sólida" se refiere a unos polvos, granulados, composición en forma de comprimido o cualquier otra forma sólida con un contenido de humedad que garantiza la estabilidad química en el tiempo de la composición. Más exactamente, el término "seco" se refiere a una composición sólida con un contenido de agua inferior a 10% p/p, normalmente inferior a 5% y preferentemente inferior a 3%.

La cantidad de surfactante en la composición sólida seca de la invención puede modificar dentro de un amplio abanico. La proporción en peso de surfactante y principio activo preferentemente es de entre 0,01 y 10.

40 El tamaño de partícula de la composición sólida seca de la invención se caracteriza por un diámetro medio X₅₀ inferior a 5 µm, preferentemente inferior a 4 µm, más preferentemente de entre 1 y 3 µm.

El procedimiento de preparación de la composición sólida seca puede incluir las operaciones siguientes:

- 45 a) preparar una primera fase (A) en la que un principio activo se encuentra en un medio líquido apropiado,
- b) preparar una segunda fase (B) en la que se disuelven excipientes solubles y se disuelven o se dispersan surfactantes en un medio acuoso,
- 50 c) mezclar dichas fases (A) y (B) para obtener una tercera fase (C) que consiste en un medio líquido homogéneo,
- d) secar dicha fase (C) bajo condiciones controladas con el fin de obtener unos polvos secos con un tamaño de partícula medio inferior a 15 µm,
- 55 e) recoger dichos polvos secos y almacenarlos de una manera adecuada para una preparación extemporánea de una suspensión.

60 La fase (A) puede ser una suspensión del principio activo en un medio acuoso o no acuoso, o una solución del principio activo en un solvente apropiado.

Resulta preferido preparar una solución, y seleccionar el solvente orgánico entre los solubles en agua. En este caso, la fase (C) también es una solución de todos los componentes de la composición deseada.

65 Por el contrario, en el caso de que la fase (A) sea una suspensión de un principio activo hidrófobo en un medio acuoso, también la fase (C) es una suspensión en un medio acuoso que disolverá los componentes solubles, tales

como excipientes y surfactantes.

5 La operación d) consiste en eliminar el líquido, disolver o dispersar el medio, de la fase (C) con el fin de obtener unos polvos secos con las características dimensionales deseadas. Dicho secado preferentemente se obtiene mediante secado por pulverización. Las características de la boquilla y los parámetros del procedimiento se seleccionan con el fin de secar el medio líquido de la solución o suspensión (C) y con el fin de obtener unos polvos con el tamaño de partícula deseado.

10 A continuación, los polvos obtenidos se almacenan sin modificación o se formulan como comprimidos u otra forma adecuada. El tamaño de partícula relativamente elevado de la composición seca según la invención resulta particularmente ventajoso por diferentes motivos. Tal como se ha indicado anteriormente, las partículas gruesas presentan una menor tendencia a agregarse que las partículas finas. Además, el rendimiento del procedimiento de secado por pulverización puede ser más elevado que el de los procedimientos comercialmente conocidos que se han utilizado para producir las partículas para inhalación en estado seco finas correspondientes. Finalmente, la recolección y manipulación de los polvos resultan más sencillas.

15 La composición farmacéutica sólida seca indicada anteriormente está destinada a la inhalación sin modificación o para ser utilizada para preparar una suspensión o solución extemporánea estable del fármaco o principio activo en un volumen apropiado de líquido dispersante, preferentemente agua o solución fisiológica.

20 Según un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica sólida seca indicada anteriormente se utiliza para preparar una suspensión o solución extemporánea estable del fármaco o principio activo en un volumen apropiado de agua o solución fisiológica.

25 Tal como es conocido en el ámbito, una preparación extemporánea es una preparación completada inmediatamente antes de la utilización, lo que significa inmediatamente antes de la administración del fármaco en el paciente. En la presente descripción, la expresión "preparación extemporánea" incluye además una preparación realizada por un farmacéutico y destinada a la utilización por el paciente en un periodo de tiempo relativamente corto a partir de dicha preparación. Más generalmente, la expresión "preparación extemporánea" se refiere a todos los casos en los que la solución o suspensión no es directamente producida por la industria farmacéutica y comercializada en una forma lista para utilizar, sino que se prepara en un momento posterior a la preparación de la composición sólida seca, habitualmente en un momento próximo a la administración en el paciente.

30 El concepto de la preparación extemporánea también se extiende a la preparación de una solución poniendo en contacto la composición seca con el líquido, en el interior de un dispositivo de administración.

35 La administración de unos polvos obtenidos según la invención puede llevarse a cabo mediante:

- 40 - inhalador de polvos secos,
- nebulizador,
- inhalador presurizado,
- inhalador no presurizado, de tipo vapor fino.

45 Los polvos para inhalación según la invención incluye partículas con una densidad en masa inferior a $0,3 \text{ g/cm}^3$. Preferentemente, dicha densidad en masa es inferior a $0,2 \text{ g/cm}^3$ y su tamaño de partícula es tal que el diámetro medio de por lo menos el 50% de las partículas es inferior a $5 \mu\text{m}$.

50 En el caso de la administración mediante un nebulizador, la composición (con excipiente y surfactante) no debe influir negativamente sobre la administración cualitativa y cuantitativa del producto.

En el caso de los nebulizadores, se encuentra que estos se ensamblan siguiendo diferentes mecanismos de funcionamiento.

Entre ellos se incluyen:

- 55 - nebulizadores neumáticos,
- nebulizadores de ultrasonidos,
- nebulizadores de malla o vapor fino.

60 La invención propone conseguir que la utilización de dichos nebulizadores sea más eficiente y versátil mediante la formulación utilizada.

Los resultados obtenidos demuestran que mediante la combinación de un excipiente soluble y un surfactante resulta posible conseguir mejores formulaciones que aquellas con sólo tampón o sólo agua.

65 Las soluciones del fármaco en tampón de solución salina o portadores similares se utilizan comúnmente para

5 generar un aerosol en un nebulizador. En el interior de la ampolla de un nebulizador de aire convencional, existe una unidad pequeña que produce gotas aerosolizadas. Las paredes de la ampolla funcionan como deflectores, eliminando las gotas de gran tamaño del aerosol. Las gotas de gran tamaño se desplazan por las paredes y caen nuevamente en la taza, dejando un niebla de gotas pequeñas que pueden penetrar en los pulmones. Un flujo de aire u oxígeno arrastra el aerosol a través de la boquilla del nebulizador.

10 Los nebulizadores más comunes funcionan según la teoría de Bernoulli y utilizan un flujo de aire u oxígeno para generar partículas pulverizadas. Los nebulizadores más sofisticados utilizan ultrasonidos o piezas piezoeléctricas vibratorias para generar partículas pulverizadas. Ambos tipos son conocidos en la técnica y se describen en la literatura farmacéutica.

15 Debido a que todos los nebulizadores requieren un medio líquido para el desarrollo del aerosol pulverizado y debido a que el pulverizado debe ser directamente inhalado en los pulmones, el agua es el medio más adecuado para su utilización. Se produce un problema cuando el fármaco mismo no es suficientemente estable en agua para garantizar una estabilidad prolongada de la formulación acuosa.

Una alternativa para refrigerar la solución o suspensión que ya ha sido preparada es preparar la solución medicamentosa inmediatamente antes de la utilización.

20 La administración pulmonar de fármaco se lleva a cabo mediante la caracterización de formulaciones administradas a partir de un dispositivo a un borboteador líquido o seco y definiendo la FPF (fracción de partículas finas), es decir la cantidad de fármaco que presenta un diámetro aerodinámico inferior a 5 µm. Este parámetro no proporciona información sobre la cantidad de fármaco depositada en los alveolos o bronquios, siendo bien conocido que los broncodilatadores no proporcionan un beneficio real en el caso de que se depositen en los alveolos.

25 En este sentido, en el caso de que se considere el porcentaje de deposición en las etapas 4 y 5 de un borboteador líquido multietapa funcionando a 30 lpm, la suma de la etapa 4=40% y la etapa 5=20% es equivalente a la suma de la etapa 4=20% y la etapa 5=40% aunque, potencialmente, con dos efectos farmacológicos diferentes de los dos productos.

30 Dichas diferencias se observarían fácilmente utilizando nebulizadores diferentes con la misma formulación.

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona un nuevo enfoque tecnológico capaz de, tras la manipulación de la formulación, optimizar la administración por inhalación de un fármaco con un nebulizador o dispositivo de vapor fino, de las maneras siguientes:

- cuantitativo: mayores cantidades de fármaco administradas durante el tiempo,
- cualitativa: administración de gotas más finas,
- predefinición del tamaño de las gotas nebulizadas según el destino pulmonar,
- 40 - mejora de la estabilidad a largo plazo del producto.

La combinación apropiada, según las necesidades del formulador, puede permitir la producción de formulaciones con la distribución dimensional deseada según el nebulizador o la terapia.

45 De esta manera, teóricamente debería resultar posible obtener un producto para inhalación con un tamaño de partícula fino, para la deposición pulmonar preferente, y tamaño de partícula más grueso, para una deposición bronquial o central, sin modificar el dispositivo o sin necesidad de dos nebulizadores diferentes para dos prácticas de inhalación diferentes.

50 El producto en estado sólido puede consistir de una o más dosis unitarias de la medicina y un volumen correspondiente de un medio de dispersión.

55 En otra configuración del producto, el fármaco por sí solo puede almacenarse en estado sólido y el medio de dispersión podría incluir cantidades adecuadas de polisacárido y surfactante.

Las formulaciones preparadas ejemplificativas demuestran que mediante una formulación adecuada resulta posible optimizar:

- la cantidad de fármaco administrada a partir del dispositivo,
- 60 - el tamaño de las gotas nebulizadas,
- la cantidad depositada en el tracto respiratorio.

La formulación puede administrarse a partir de un nebulizador común o de un dispositivo de vapor fino.

65 Un kit para la administración del fármaco en forma de polvos, en el caso de la necesidad del paciente o, en caso posible, su dispersión en agua y fácil transferencia en una ampolla de nebulización, consiste en un dispositivo que

incluye los componentes requeridos en cantidades dosificadas. Este tipo de dispositivo se configura como un tubo de vidrio o plástico, mostrado en la figura 8, en el que se señalan diferentes posiciones operativas, marcadas A hasta E. El dispositivo de administración consiste sustancialmente de un tubo (10) dividido en dos compartimientos (12, 14), de dos sellados de goma o plástico (15, 17), capaces de deslizarse a lo largo del tubo mediante la aplicación de una presión mediante un pistón externo (18). El tubo (10) está provisto de una derivación obtenida mediante el agrandamiento (20) de la sección lateral del tubo mismo. El compartimiento superior (12) contiene la formulación para inhalación en estado de polvos, mientras que el compartimiento inferior (14) contiene una dosis apropiada de líquido, suficiente para dispersar por completo los polvos (22), que pueden encontrarse en dosis individuales o en dosis múltiples.

El tubo se encuentra cerrado en la parte superior con material de empaquetamiento de uso farmacéutico común (por ejemplo aluminio), formando un sellado perforable (26). En el caso de la administración de polvos, el sellado (26) se perfora con una boquilla (28) provisto de una barra perforadora (30), que circunda un tubo central para la administración de los polvos, tal como se muestra en la figura 8B. La figura 9A muestra la boquilla (28) en posición de elevación, y muestra que está dotada de una serie de pequeños orificios (32), para la entrada de aire en el vial. La figura 9B muestra la boquilla (28) en sección transversal desde la parte superior. En el caso de la administración de un líquido, el pistón (18) desplaza el sellado inferior 17 hacia la parte superior, desplazando el líquido a través de la derivación en el compartimiento superior, mezclándolo con los polvos y disolviéndolos (figura 5C). Por lo tanto, el sellado se perfora con una barra dosificadora más delgada (30), incluida en la boquilla (28), para una dosificación más fina, y la dosis se administra aplicando más presión, tal como en una jeringa (figura 8E). Las figuras 10A y 10B muestran la boquilla (28), respectivamente, desde una posición elevada y en sección desde la parte superior.

Demostración del tamaño de partícula del producto nebulizado

Para demostrar que el producto nebulizado que se administra a partir de cuatro nebulizadores convencionales disponibles en el mercado, con diferentes mecanismos de funcionamiento, indicados en M, A, C y N, a continuación, respectivamente:

- M, A: nebulizador provisto de una malla o de un dispositivo piezoeléctrico,
- C: nebulizador neumático (nebulizador de chorro),
- N: nebulizador ultrasónico

había mejorado en relación al diámetro de gota del producto nebulizador y/o a la dosis administrada en un tiempo de administración estándar para el paciente, correspondiente a 5 minutos, los presentes inventores dispersaron en 2 ml de agua destilada 40 mg de polvos, producidos según el Ejemplo 4 descrito a continuación, correspondiente a una dosis de 240 µg de salbutamol, comparándola con una dosis equivalente de sulfato de salbutamol disuelta en 2 ml de agua destilada.

Los 2 ml de solución de las dos composiciones consideradas se cargaron en los 4 nebulizadores y estos se activaron durante 5 minutos para medir la cantidad administrada sin inhalación forzada.

Se investigó la misma formulación mediante la medición tras el primer minuto de la administración continua, de la distribución dimensional de las gotas administradas, colocando el dispositivo delante de un haz láser de un analizador de tamaños de partícula de dispersión lumínica, Sympatec Helos, dotado de una lente de medición R1 para un rango de 0,1 a 35 µm.

Los resultados mostrados en la tabla siguiente demuestran una mejora de uno o ambos parámetros medidos para todos los nebulizadores investigados, demostrando que la formulación es prácticamente independiente del tipo de atomización.

	Ejemplo de referencia 4		Sulfato de salbutamol	
	Dosis administrada (%)	X ₅₀ (µm)	Dosis administrada (%)	X ₅₀ (µm)
M	51,3	5,94	14,1	10,17
A	24,1	5,13	26,1	8,21
C	75,3	7,18	56,7	8,67
N	83,3	6,11	58,5	6,52

Demostración de la administración dirigida preferida del fármaco

En el caso de la presente invención los presentes inventores pudieron modificar la deposición pulmonar en el pulmón profundo de los tamaños de partícula inferiores a 5 µm con la deposición realizada con una solución o suspensión salina de 5 fármacos para inhalación habituales.

Cálculo del número de partículas que pueden alcanzar el pulmón profundo

En el caso de que se considere una dosis de polvos secos para inhalación de 100 µg constituidos de partículas esféricas monodispersadas con una densidad de 1 g/cm³ y con un diámetro geométrico de 2 µm, el número (n) de partículas presentes en dicha masa de polvos puede calcularse con la ecuación siguiente:

$$(1) \quad n = m/DV_i$$

en la que:

- D=densidad del volumen de polvos
- m=masa de los polvos
- V_i=volumen de la partícula individual
- n=número de partículas

Considerando una partícula con un diámetro geométrico igual a 2 µm tal como se ha indicado anteriormente, su volumen individual V_i puede calcularse con la ecuación siguiente:

$$(2) \quad V_i = \frac{d^3\pi}{6} = 4,19\mu m^3$$

con:

- m=100 µg
- V_i=4,19 µm³
- D=1 g/cm³, equivalente a 10⁻⁶ µg/µm³
- n sería equivalente a 2,38x10⁷ partículas.

Una reducción del diámetro de las partículas de 2 µm a 1 µm resultaría en un equivalente de V_i de 0,52 µm³, incrementando de esta manera el número de partículas para los 100 µg descritos para 1,92x10⁸.

Suponiendo que los polvos de 2 µm para los que el número teórico estimado n de partículas se administra en la región respirable de un pulmón humano con una eficiencia comparable a la que puede conseguirse con los inhaladores de polvos secos habituales disponibles en el mercado (aproximadamente 20%), la dosis respirable real es igual a n/5, o 4,76x10⁶.

La superficie pulmonar teórica cubierta por dicha dosis respirable puede calcularse a partir del número de partículas administradas en el pulmón y el área proyectada A sobre un plano de una esfera con un diámetro equivalente al de la partícula. En este caso:

$$(3) \quad A = \frac{\pi}{4}d^2 = 3,14\mu m^2$$

El área individual A debe multiplicarse por el número de partículas administradas en la región respirable n:

$$(4) \quad A_{tot} = A \times n = 4,76 \times 10^6 \times 3,14 = 1,49 \times 10^7 \mu m^2 \approx 0,15 \text{ cm}^2$$

Mediante la utilización del mismo procedimiento para calcular el área cubierta por las partículas de 1 µm con la misma eficiencia de deposición pulmonar, el área sería de:

$$= 3,84 \times 10^7 \times 0,78 = 2,99 \times 10^7 \mu m^2 \approx 0,30 \text{ cm}^2$$

Un fraccionamiento de la dosis en partículas más pequeñas con la mitad del diámetro geométrico de las anteriores incrementa en aproximadamente 8 veces el número de partículas administradas en la región respirable, pero conduciría a un recubrimiento del área pulmonar que sólo se duplicaría.

Considerando a continuación el caso de partículas de polvos secos obtenidas mediante la formulación de fármaco activo y excipiente con una técnica habitual como el secado por pulverización en la que el fármaco representa únicamente 1% de la masa total de partículas, lo anterior significaría que una dosis de 100 µg de fármaco debería administrarse en una dosis de 10 mg de polvos.

Todavía considerando partículas esféricas monodispersadas con dg=2 µm, el número n de partículas se calcularía según la ecuación (1) y sería igual a 2,38x10⁹ partículas y 1,92x10¹⁰ partículas en el caso de dg=1.

En ambos casos, en el caso de que la eficiencia de deposición se mantenga en 20%, la misma dosis respirable cubriría un área 100 veces mayor que la calculada anteriormente con la ecuación (4).

5 o: $=4,76 \times 10^8 \times 3,14 = 1,49 \times 10^9 \mu\text{m}^2 \approx 15 \text{ cm}^2$
 y: $=3,84 \times 10^9 \times 0,78 = 2,99 \times 10^9 \mu\text{m}^2 \approx 30 \text{ cm}^2$

10 Las manipulaciones de la dilución del fármaco en una matriz de excipiente de 1% durante la carga hasta 0,1% o menos y los incrementos de la respirabilidad de los polvos de 20% a niveles alcanzables de 50% o incluso de 70% conducen a áreas de deposición de 750 cm^2 ($d_g=1 \mu\text{m}$; 0,1% de carga de fármaco, 50% de fracción respirable de la dosis). Dicha área de deposición conduce a efectos más predecibles y a un mejor control de la terapia.

15 Considerando el hecho de que una reducción ideal del tamaño de partícula a menos de $1 \mu\text{m}$ resulta muy difícil de alcanzar, especialmente para las partículas de polvos secos, la dispersión del fármaco en una matriz de excipiente representa un enfoque razonable que también optimiza la deposición pulmonar y las interacciones partícula-partícula. El fármaco activo puede dispersarse en una matriz de excipiente pre-manipulada con características deseables en la que el fármaco activo no proporciona ningún efecto potencialmente negativo.

20 Resulta interesante que se haya encontrado que el enfoque tecnológico de dilución de un fármaco en una matriz de excipiente para formar una partícula seca para la inhalación puede utilizarse mejor con determinados tipos específicos de formulación para inhalación.

25 Considerando una dosis de $100 \mu\text{g}$ de fármaco, lo anterior puede formularse según 3 enfoques tecnológicos diferentes que conducen a partículas de polvos secos con un diámetro aerodinámico teórico de $2 \mu\text{m}$.

- Partículas densas (densidad teórica de aproximadamente 1 g/cm^3)
- Partículas ligeras (densidad teórica de aproximadamente $<0,1 \text{ g/cm}^3$)
- Partículas de densidad intermedia (densidad teórica de entre $0,1$ y 1 g/cm^3)

30 Considerando que la fórmula se correlaciona el diámetro geométrico (d_g) y el diámetro aerodinámico (d_{ae}) mediante su densidad (ρ):

(5) $d_{ac} = d_g \times \sqrt{\rho}$

35 las características de las partículas presentadas en la tabla a continuación son ejemplos ilustrativos de partículas secas densas, ligeras y de densidad intermedia:

	Tipo	d_g (μm)	d_{ae} (μm)	ρ (g/cm^3)
A	Denso	2,0	2,0	1,0
B	Ligero	10,0	2,0	0,04
C	Intermedio	3,0	2,0	0,44

40 En el caso de las formulaciones de tipos B y C obtenidas mediante secado por pulverización partiendo de una carga de fármaco en la composición de 0,4%, la dosis de polvos para administrar corresponde a 25 mg. En el caso de que la composición de polvos consista de partículas monodispersadas de morfología esférica correspondiente a la d_g presentada en la tabla, anteriormente, resulta posible calcular el número de partículas en el que se subdivide la dosis de polvos utilizando el parámetro de densidad presentado en la tabla.

	Tipo	Dosis de polvos (mg)	Volumen de los polvos (μm^3)	ρ (g/cm^3)	Número de partículas
A	Denso	0,1	1×10^8	1,0	$2,38 \times 10^7$
B	Ligero	25,0	$6,25 \times 10^{11}$	0,04	$1,2 \times 10^9$
C	Intermedio	25,0	$5,63 \times 10^{10}$	0,44	$4,0 \times 10^9$

45 Suponiendo que una eficiencia de deposición razonable en el sitio pulmonar diana es de aproximadamente 50%, los presentes inventores pudieron calcular el número teórico de partículas administrado en la diana y la superficie correspondiente de deposición según las ecuaciones (3) y (4).

	Tipo	Número de partículas en la diana	Área de las partículas (μm^2)	Área de deposición (cm^2)
A	Denso	$1,19 \times 10^7$	3,14	0,37
B	Ligero	$6,0 \times 10^8$	15,7	94,2
C	Intermedio	$2,0 \times 10^9$	4,71	94,2

El cálculo demuestra que en términos teóricos la dilución del fármaco en una matriz de excipiente puede resultar ventajosa ya que conduce a un incremento del área de deposición alcanzada por el fármaco.

5 También resulta interesante observar que en este cálculo la simulación de polvos secos de densidad intermedia y ligera conduce a un valor equivalente del área de deposición, indicando de esta manera que cualquiera de los dos enfoques tecnológicos resulta viable desde un punto de vista terapéutico.

En general, la utilización de formulaciones para inhalación diluidas resulta preferente en el caso de la terapia local y sistémica a través de los pulmones.

10 En el caso de terapias locales como la de los broncodilatadores, resulta importante observar que estos fármacos realmente presentan una potencia elevada, es decir, su dosis terapéutica en ocasiones es del orden de unos escasos microgramos, tal como es el caso del formoterol (12 μg una dosis individual) o el carmoterol (1 μg una dosis individual). La diana de estos fármacos está representada por la región bronquial constituida por células de músculo liso. La literatura informa de que la concentración de receptores β_2 (la diana para los fármacos broncodilatadores) en una única célula de músculo liso se ha calculado que es del orden de 30.000 a 40.000 receptores en cada célula. Resulta evidente que dicho elevado número de dianas enmascara muy bien la ineficiencia de las formulaciones para inhalación actuales. Un incremento de la eficiencia de deposición pulmonar expresada en términos de cantidad de fármaco administrada y también de superficie cubierta puede conducir a un uso más eficiente de los broncodilatadores a dosis de fármaco significativamente inferiores a las actuales.

25 También puede utilizarse claramente un enfoque de dilución similar en el caso de la administración pulmonar en la región alveolar, tal como en el caso de corticoesteroides antiinflamatorios o en el caso de terapias sistémicas. En este caso, el punto de referencia está representado por el número de alveolos presentes en el pulmón, que se ha estimado en aproximadamente 480 millones (intervalo de 274 a 790 millones), comparable de esta manera con la administración de una formulación de polvos secos diluida.

30 Considerando la comparación entre las formulaciones de polvos secos ligeros y de densidad intermedia como composiciones ideales para la administración pulmonar, resulta muy importante considerar el hecho de que la utilización de polvos secos de baja densidad, tal como en los dos casos, generalmente requiere la utilización de inhaladores de dosis única como Aerolizer® o Turbospin®.

35 En el caso del Aerolizer®, el dispositivo utiliza una cápsula de gelatina de tamaño nº 3 con un volumen interno de 0,3 ml.

De manera similar, en el caso de Turbospin®, la cápsula de gelatina utilizada es de tamaño nº 2 con un volumen interno de 0,37 ml.

40 Se recomienda generalmente rellenar sólo hasta el 50% del volumen interno disponible de cápsulas de gelatina destinadas a la inhalación.

45 La utilización de formulaciones de muy baja densidad puede representar, de esta manera, un importante factor limitante en el caso de que estos polvos, tal como describen Tarara *et al.* (documento US 2005/0074498 A1), presenten unas densidades en masa más preferentes inferiores a 0,05 g/cm^3 .

50 En el caso de unos polvos secos muy ligeros con densidad en masa de 0,04 g/cm^3 , tal como se ha indicado anteriormente para ejemplificar las formulaciones de partículas ligeras, resultaría posible rellenar con sólo 6 y 7,4 mg en cápsulas de gelatina de tamaños de nº 3 y nº 2. Lo anterior representa un factor limitante grave ya que resultará necesario realizar múltiples administraciones en el caso de un volumen de relleno insuficiente en la cápsula en el caso de que deba administrarse una cantidad elevada de fármacos.

Resulta interesante que los autores de la literatura anterior nunca han evaluado tanto la densidad en masa como la densidad de asentamiento de sus polvos para inhalación sino que omitían o una o la otra en su estudio.

55 Tarara *et al.* (documento US 2005/0074498A1) han indicado que la densidad en masa es el parámetro relevante para los polvos secos ligeros para inhalación con una densidad en masa preferente inferior a 0,1 g/cm^3 .

60 Edwards *et al.* (patente US 5.874.064), por otra parte, indicaron que la densidad de asentamiento era el parámetro principal para sus polvos aerodinámicamente ligeros y fijando su límite en 0,4 g/cm^3 .

Pileer *et al.* (Pharm. Res. 23(5), mayo de 2006, páginas 931 a 940) produjeron formulaciones de polvos secos mediante secado por pulverización partiendo de una suspensión líquida de fármaco micronizado que se recubrió con lípidos para incrementar la fluidez de los polvos y la aerosolización.

65 Las formulaciones presentadas por Pilcer muestran valores de la densidad en masa (d_b) y de la densidad de asentamiento (d_s) cuya proporción (d_b/d_s) se encuentra comprendida entre 0,64 y 0,73, que no es muy diferente de

una formulación de fármaco activo seco por pulverización puro (0,76). Basándose en la técnica de preparación, estos polvos resultaron en una estructura internamente densa y no presentan propiedades de compactibilidad significativas según indican los valores elevados de d_b/d_t .

5 Los presentes inventores han descubierto que resulta alternativamente posible producir partículas de polvos secas de tamaño de partícula reducido ($X_{50} < 5 \mu\text{m}$) con d_b comprendida entre 0,1 y 0,3 g/cm³ y d_t comprendida en el intervalo de entre 0,15 y 0,7 g/cm³, y caracterizadas por proporciones d_b/d_t comprendidas en el intervalo de entre 0,2 y 0,65 y con la propiedad de poder ser divididas en grandes cantidades en volúmenes pequeños conservando todavía sus propiedades aerodinámicas.

10 La densidad en masa (d_b) de un volumen de polvos puede determinarse según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) mediante la medición del volumen de una masa conocida de polvos que ha sido pasada por un tamiz al interior de una probeta graduada.

15 De manera similar, la Farmacopea Europea indica que la densidad de asentamiento (d_t) de un volumen de polvos se consigue compactando mecánicamente una probeta que contiene una muestra de polvos. Tras observar el volumen inicial, la probeta se compacta mecánicamente y se realizan lecturas del volumen hasta que ya no se observa apenas cambio del volumen.

20 Basándose en la argumentación proporcionada anteriormente, en el caso de formulaciones específicas en las que el fármaco activo ha sido diluido en una matriz de excipiente, tal como en el caso de partículas secas por pulverización, resulta posible calcular el número de partículas que pueden alcanzar el pulmón profundo ($d_{ae} < 5,0 \mu\text{m}$).

25 Dicho cálculo resulta posible conociendo determinados factores:

- diámetro de la partícula
- densidad de la partícula
- fracción de partículas finas
- factor de dilución del fármaco en los polvos expresado como proporción entre la masa de polvos y la masa de fármaco activo en los polvos.

30 Resulta razonable esperar que las dosis de fármaco comprendidas en el intervalo de entre menos de 0,1 μg y hasta 100 μg se diluirían hasta el punto en que la dosis de polvos se encontrase comprendida en el intervalo de entre 0,5 y 50 mg.

35 De manera similar, una dosis principio activo en el intervalo de entre 100 μg y 1 mg se convertirá en una dosis de polvos en el intervalo de entre 1,18 y 50 mg.

40 Una dosis del principio activo en el intervalo de entre 1 y 10 mg se convertirá en una dosis de polvos en el intervalo de entre 11,8 y 50 mg.

Una dosis del principio activo en el intervalo de entre 10 y 100 mg se convertirá en una dosis de polvos en el intervalo de entre 118 y 500 mg.

45 Una dosis del principio activo en el intervalo de entre 100 mg y 1,0 g se convertirá en una dosis de polvos en el intervalo de entre 1,18 g y 5,0 g.

50 Suponiendo que los polvos producidos presenten un diámetro en el intervalo de entre 0,1 μm y 5,0 μm , una fracción de partículas finas (FPF < 5,0 μm) de entre 35% y 80% de la dosis inicial y que la densidad de asentamiento de los polvos (d_t - equivalente a la densidad de cubierta de la partícula) se encuentre comprendida en el intervalo de entre 0,15 y 0,70 g/cm³, resulta posible calcular utilizando las ecuaciones (1) y (2) el número de partículas en una dosis dada de polvos y, mediante la multiplicación de lo anterior para FPF, un intervalo de dosis de partículas finas para cada formulación no sólo en términos de masa de fármaco depositada, tal como en los métodos convencionales, sino en términos de número de partículas tal como se presenta en la tabla a continuación.

55

Intervalo de dosis	Dosis de polvos	Factor de dilución	Tamaño de partícula (μm)	d_t (g/cm ³)	FPF	Intervalo de nº de partículas
<1 μg	0,5-50 mg	5.000-500.000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
1-10 μg	0,5-50 mg	50-50.000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^5$ - $5,1 \times 10^{11}$
10-100 μg	0,5-50 mg	5-5.000	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$3,8 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
100 μg -1 mg	1,18-50 mg	1,18-500	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^6$ - $5,1 \times 10^{11}$
1 mg-10 mg	11,8-50 mg	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^7$ - $5,1 \times 10^{11}$
10 mg-100 mg	118-500 mg	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^8$ - $5,1 \times 10^{12}$
100 mg-1 g	1,18-5 g	1,18-50	0,1-5,0	0,15-0,7	0,35-0,80	$9,0 \times 10^9$ - $5,1 \times 10^{13}$

A continuación se ilustra la invención haciendo referencia a los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplos

5

Preparación de la composición seca sólida

Tabla 1: composición

Ejemplo	Composición	Surfactante/ Principio activo	X ₅₀ (µm)	Densidad en masa d _b (g/cm ³)	Densidad de asentamiento o d _t (g/cm ³)	d _b /d _t
de referencia 1	Budesónida 1,0% Fumarato de formoterol 0,05% Lactosa 96,95% Tween-80 2%	1,90	2,51	0,16	0,26	0,61
de referencia 2	Budesónida 1,0% Fumarato de formoterol 0,05% Lactosa 96,95% Tween-80 2%	1,90	2,45	0,15	0,25	0,60
de referencia 3	Sulfato de salbutamol 0,3% Lactosa 99,0% Tween-80 0,7%	2,33	2,41	0,10	0,17	0,59
de referencia 4	Sulfato de salbutamol 0,6% Lactosa 98,0% Tween-80 1,4%	2,33	4,20	0,13	0,25	0,52
de referencia 5	Fumarato de formoterol 0,03% Tween-80 0,07% Lactosa 99,9%	2,33	2,64	0,18	0,28	0,64
de referencia 6	BDP 0,5% Tween-20 1,0% Span-20 0,2% NaCl 11,25% Lactosa 87,05%	2,40	2,70	0,11	0,24	0,45
de referencia 7	Budesónida 1,0% Tween-80 2,0% Lactosa 97,0%	2,0	2,89	0,19	0,30	0,64
de referencia 8	Budesónida 1,0% Sulfato de salbutamol 2,5% Tween-80 2,0% Lactosa 94,5%	0,57	2,50	0,19	0,31	0,61
de referencia 9	BDP 0,5% Sulfato de salbutamol 1,2% Tween-20 1,0% Span-20 0,2% NaCl 11,25% Lactosa 85,85%	0,70	2,91	0,10	0,23	0,43
de referencia 10	Sulfato de salbutamol 2,5% Tween-80 2,0% Lactosa 95,5%	0,80	2,89	0,14	0,24	0,58
de referencia 11	Ceftazidima 48,1% Tween-80 9,6% Lactosa 42,3%	0,20	3,37	0,20	0,66	0,30
de referencia 12	BDP 0,5% Tween-20 1,0% Span-20 0,2% NaCl 11,25% Lactosa 87,05%	2,40	3,53	0,12	0,23	0,52
de referencia 13	Budesónida 1,0% Tween-80 2,0% Lactosa 97,0%	2	2,97	0,15	0,25	0,60

ES 2 537 777 T3

de referencia 14	Budesónida 1,0% Tween-80 2,0% Maltodextrina 97,0%	2	3,96	0,12	0,25	0,46
15	Budesónida 2,0% Tween-80 0,5% L-Leucina 10% Lactosa 87,5%	0,25	2,48	0,12	0,23	0,52
16	Budesónida 1,0% Tween-80 0,5% L-Leucina 10% Lactosa 88,5%	0,50	2,39	0,14	0,27	0,52
17	Fumarato de formoterol 0,08% Tween-80 0,5% L-Leucina 15% Lactosa 84,42%	6,25	2,44	0,16	0,43	0,37
18	Fumarato de formoterol 0,08% Tween-80 0,5% L-Leucina 30% Lactosa 69,42%	6,25	2,64	0,10	0,24	0,43
19	Insulina 10% Tween-80 0,5% L-Leucina 10% Lactosa 79,5%	0,05	3,23	0,18	0,56	0,32
20	Insulina 3,5% Tween-80 0,5% L-Leucina 10% Lactosa 86%	0,143	2,32	0,20	0,58	0,34
21	Ceftazidima 50% Tween-80 0,5% L-Leucina 15% Lactosa 34,5%	0,01	2,96	0,32	0,75	0,43
22	Colistina 40% Tween-80 0,4% L-Leucina 15% Lactosa 44,6%	0,01	2,98	0,15	0,42	0,36
23	Ceftazidima 40% Tween-80 0,4% L-Leucina 30% Lactosa 29,6%	0,01	2,96	0,22	0,70	0,31
24	Ceftazidima 20% Tween-80 0,5% L-Leucina 15% Lactosa 64,5%	0,025	2,41	0,21	0,62	0,34
25	Ceftazidima 79,2% L-Leucina 20,0% Tween-80 0,8%	0,01	2,90	0,26	0,67	0,39
26	Ceftazidima 84,1% L-Leucina 15,0% Tween-80 0,9%	0,01	3,37	0,29	0,70	0,41

Los composiciones de los Ejemplos 14, 18, 21, 22, 24, 25 y 26 han sido caracterizados morfológicamente. Se preparan a partir de partículas con una forma sustancialmente esférica y morfología internamente hueca, tal como se muestra en las figuras 1 a 7, que son imágenes de los polvos secos a diferentes ampliaciones.

Tabla 2: preparación

Ejemplo	Principio activo	Composición (g)	Método de preparación	Condiciones operativas
de referencia 1	Budesónida Fumarato de formoterol	Budesónida 0,75 Fumarato de formoterol 0,0375 Lactosa 72,71 Tween-80 1,5	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 120°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.500 ml
de referencia 2	Budesónida Fumarato de formoterol	Budesónida 0,25 Fumarato de formoterol 0,0125 Lactosa 24,24 Tween-80 0,5	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 120°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
de referencia 3	Sulfato de salbutamol	Sulfato de salbutamol 0,075 Lactosa 24,75 Tween-80 0,175	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 Volumen seco: 500 ml
de referencia 4	Sulfato de salbutamol	Sulfato de salbutamol 0,15 Lactosa 24,5 Tween-80 0,35	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
de referencia 5	Fumarato de formoterol	Fumarato de formoterol 0,015 Lactosa 49,95 Tween-80 0,035	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 120°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 6	BDP	BDP 0,05 Lactosa 8,705 NaCl 1,125 Tween-20 0,1 Span-20 0,02	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 30/70 Conc. sólidos: 1% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 5 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 7	Budesónida	Budesónida 0,5 Lactosa 48,5 Tween-80 1	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 120°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 8	Budesónida Sulfato salbutamol	Budesónida 0,5 Sulfato salbutamol 1,25 Lactosa 47,25 Tween-80 1	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 120°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 9	BDP Sulfato de salbutamol	BDP 0,05 Sulfato de salbutamol 0,12 Lactosa 8,585 NaCl 1,125 Tween-20 0,1 Span-20 0,02	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 30/70 Conc. sólidos: 1% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 5 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 10	Sulfato de salbutamol	Sulfato de salbutamol 0,625 Lactosa 23,875 Tween-80 0,5	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml

ES 2 537 777 T3

de referencia 11	Ceftazidima	Ceftazidima 2,405 Lactosa 2,115 Tween-80 0,48	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 1% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 1 mm Volumen seco: 500 ml
de referencia 12	BDP	BDP 0,05 Span-20 0,02 Tween-20 0,1 NaCl 1,125 Lactosa 8,705	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 30/70 Conc. sólidos: 1% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 4 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 1.000 ml
de referencia 13	Budesónida	Budesónida 0,25 Tween-80 0,5 Lactosa 24,25	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
de referencia 14	Budesónida	Budesónida 0,25 Tween-80 0,5 Maltodextrina 24,25	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
15	Budesónida	Budesónida 0,3 Tween-80 0,075 L-Leucina 1,5 Lactosa 13,125	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 300 ml
16	Budesónida	Budesónida 0,15 Tween-80 0,075 L-Leucina 1,5 Lactosa 13,275	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 70/30 Conc. sólidos: 5% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 300 ml
17	Formoterol	Fum. de formoterol 0,012 Tween-80 0,075 L-Leucina 2,25 Lactosa 12,663	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 80/20 Conc. sólidos: 3% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 2 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
18	Formoterol	Fum. de formoterol 0,012 Tween-80 0,075 L-Leucina 4,5 Lactosa 10,413	Secado por pulverización	Solvente: agua/etanol 80/20 Conc. sólidos: 3% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 2 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
19	Insulina	Insulina 1,5 Tween-80 0,075 L-Leucina 1,5 Lactosa 11,93	Secado por pulverización	Solvente: agua + HCl + NaOH hasta la disolución de la insulina Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 1 mm Volumen seco: 500 ml
20	Insulina	Insulina 0,525 Tween-80 0,075 L-Leucina 1,5 Lactosa 12,9	Secado por pulverización	Solvente: agua+HCl+NaOH hasta la disolución de la insulina Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 1 mm Volumen seco: 500 ml

21	Ceftazidima	Ceftazidima 7,5 Tween-80 0,075 L-Leucina 2,25 Lactosa 5,175	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
22	Colistina	Colistina 6 Tween-80 0,06 L-Leucina 2,25 Lactosa 6,69	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
23	Ceftazidima	Ceftazidima 6 Tween-80 0,060 L-Leucina 4,5 Lactosa 4,44	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
24	Ceftazidima	Ceftazidima 3 Tween-80 0,075 L-Leucina 2,25 Lactosa 9,675	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 500 ml
25	Ceftazidima	Ceftazidima 7,128 L-Leucina 1,8 Tween-80 0,072	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% p/v Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 300 ml
26	Ceftazidima	Ceftazidima 7,569 L-Leucina 1,35 Tween-80 0,081	Secado por pulverización	Solvente: agua Conc. sólidos: 3% Temperatura de pulveriz.: 130°C Caudal de alim.: 3 ml/min. Diámetro de boquilla: 0,5 mm Volumen seco: 300 ml

Demostración de la mejora general de la deposición pulmonar

5 Para llevar a cabo el ensayo, se utilizó un aparato borboteador de líquido multietapa (BLME) que funcionaba a 30 litros por minuto.

10 Una cantidad de 100 mg de polvos se disolvió/dispersó en 2 ml de agua destilada, tal como en los Ejemplos 1, 2, 5, 7, 8, 11, 13 y 14. Por el contrario se disolvió o dispersó una cantidad de 160 mg en 2 ml, tal como en los Ejemplos 6, 9 y 12, mientras que, en el Ejemplo 10, se disolvieron 125 mg de polvos en 2 ml de agua destilada.

15 La solución/suspensión obtenida se transfirió a una ampolla de nebulizador C y el nebulizador se conectó al borboteador de líquido multietapa. Tras arrancar la bomba de vacío, conectada a la multietapa, se activó el nebulizador durante un tiempo total de 5 minutos. Finalmente, se desactivó el nebulizador, seguido de la bomba de vacío. Tras 30 minutos, se desacopló la multietapa y se midió la cantidad de principio activo disuelto en cada etapa mediante condiciones cromatográficas adecuadas.

20 Resulta importante indicar que de los ensayos *in vitro* realizados con BLME o impactador en cascada Andersen, el valor de DMMA (diámetro de masa media aerodinámica) no proporciona ninguna información sobre el patrón de deposición del producto nebulizado administrado a partir del nebulizador.

25 El DMMA es un parámetro mediana que sólo indica la posición del 50% de la distribución de tamaños de las gotas emitidas en el borboteador, pero no representa una medición real del tamaño de partícula de las partículas administradas, ya que en el caso de un nebulizador, en todo los casos siempre puede incrementarse el tiempo de administración y en consecuencia incrementar la cantidad administrada en los estadios más profundos (4 y 5), resultando en consecuencia en un valor de DMMA reducido.

Por este motivo, la caracterización de las formulaciones administradas debe llevarse a cabo midiendo directamente el tamaño de gota nebulizada.

Además resulta importante señalar que el ensayo *in vitro*, mediante el DMMA, produce una medida de las características del producto nebulizado sin considerar la cantidad de fármaco administrada y por lo tanto de la dosis realmente activa que alcanza la diana pulmonar (en este caso <5,0 µm).

5 Por lo tanto resulta posible definir la dosis activa de fármaco (F.A. o fracción activa), mediante la fórmula:

$$F.A.=(D.F. \times F.P.F.)/100$$

en la que:

- 10 F.A.=Fracción activa o fracción en % realmente activa en el sitio diana
- D.F.=Fracción administrada o fracción en % de fármaco administrada a partir del nebulizador
- 15 F.P.F.=fracción de partículas finas o fracción en % de la cantidad administrada que se encuentra activa en el sitio diana.

Dicho cálculo permite identificar diferencias significativas entre la cantidad de fármaco realmente administrada en el sitio diana y la cantidad en el nebulizador, que en todos los casos era el mismo.

20 Puede observarse que la cantidad administrada al incluir lactosa y surfactante en la formulación con frecuencia es el doble que la presente en la formulación sin lactosa/surfactante y con sales.

25 Dicho efecto no se debe necesariamente a un efecto combinado del incremento de la cantidad administrada y de la reducción del tamaño de partícula del producto administrado. Se muestran los resultados en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

Ej.	Principio activo	Nebulizador	Tiempo de nebulización (min.)	Fracción administrada (%)	Fracción de partículas finas (%)	DMMA (µm)	Fracción activa F.A.=(DF x FPF)/100 (%)
Ref. A	BDP	Clenny	5	49,0	29,1	6,99	14,3
6	BDP	Clenny	5	65,2	48,3	4,75	31,5
Ref. B	BDP	Clenny	5	53,6	35,4	6,16	19,0
Ref. C	Budesónida	Clenny	5	39,2	27,3	7,25	10,7
7	Budesónida	Clenny	5	65,7	52,4	4,14	34,4
Ref. D	Budesónida	Clenny	5	67,2	29,3	7,16	19,7
5	Formoterol	Clenny	5	61,9	60,5	3,15	37,4
Ref. E	Formoterol	Clenny	5	54,6	43,3	4,96	23,6
Ref. F	Formoterol	Clenny	5	69,1	59,5	3,25	41,1
2	Formoterol	Clenny	5	63,1	74,3	1,94	46,9
2	Budesónida	Clenny	5	56,2	69,4	2,56	39,0
1	Formoterol	Clenny	5	69,8	58,0	3,69	40,4
1	Budesónida	Clenny	5	62,8	49,8	4,53	31,3
8	Budesónida	Clenny	5	64,7	51,2	4,28	33,1
8	Salbutamol	Clenny	5	68,1	54,3	3,92	37,0
Ref. G	Salbutamol	Clenny	5	46,3	54,7	3,61	25,3
9	Salbutamol	Clenny	5	67,4	59,0	3,42	39,8
9	BDP	Clenny	5	61,7	50,4	4,37	31,1
10	Salbutamol	Clenny	5	69,3	49,1	4,58	34,0
11	Ceftazidima	Clenny	5	75,3	46,8	4,91	35,2
Ref. H	BDP	Microair	10	20,9	62,5	1,26	13,1
12	BDP	Microair	10	43,7	57,8	2,56	25,3
Ref. I	Budesónida	Microair	10	36,7	43,1	3,01	15,9
13	Budesónida	Microair	10	35,7	70,5	2,44	25,1

ES 2 537 777 T3

Ref. J	Salbutamol	Clenny	5	65,3	59,0	3,36	38,5
14	Budesónida	Aeroneb Go	5	83,5	42,1	5,53	35,1

Para llevar a cabo el ensayo, se utilizó un aparato borboteador de líquidos multietapa tal como se describe en la Farmacopea Europea, funcionando a 60 litros por minuto.

- 5 Se cargó una cantidad variable de polvos comprendida entre 15 y 25 mg en cápsulas de gelatina de tamaño nº 3, tal como en los Ejemplos 15 a 26.

10 Se transfirió una única cápsula a un dispositivo para inhalación de polvos secos Aerolizer® y el dispositivo se conectó al borboteador de líquidos multietapa. La cápsula se perforó y se aplicó un vacío a través del borboteador de líquidos multietapa con el fin de proporcionar un flujo de aire a través del dispositivo de 60 litros por minuto durante 4 segundos. Se repitieron estas operaciones con 5 a 10 cápsulas con el fin de aerosolizar una cantidad suficiente de polvos en el sistema para la detección analítica. Tras la aerosolización de la última cápsula a través del sistema, se mantuvo en reposo el borboteador de líquidos multietapa durante por lo menos 30 minutos. A continuación se desacopló el multietapa y se midió la cantidad de principio activo disuelta en cada etapa mediante condiciones cromatográficas adecuadas.

De manera similar a la indicada para las formulaciones nebulizadas, resultó posible definir la dosis activa de fármaco (F.A. o fracción activa) mediante la fórmula:

$$20 \quad F.A. = (D.F. \times F.P.F.) / 100$$

en la que:

25 $F.A.$ = fracción activa o fracción en % realmente activa en el sitio diana

$D.F.$ = fracción administrada o fracción en % de fármaco administrada a partir del inhalador de polvos secos

30 $F.P.F.$ = fracción de partículas finas o fracción en % de la cantidad administrada que se encuentra activa en el sitio diana. Se muestran los resultados en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4

Ej.	Principio activo	Nebulizador	Tiempo de nebulización (min.)	Fracción administrada (%)	Fracción de partículas finas (%)	DMMA (µm)	Fracción activa F.A.=(DF x FPF)/100 (%)
Ref. K	Budesónida	Aerolizer	60	83,0	12,6	5,89	10,5
15	Budesónida	Aerolizer	60	90,5	42,8	4,49	38,7
16	Budesónida	Aerolizer	60	90,1	54,1	3,83	48,7
Ref. L	Formoterol	Aerolizer	60	89,1	19,3	6,05	17,2
17	Formoterol	Aerolizer	60	85,3	50,8	4,17	43,3
18	Formoterol	Aerolizer	60	88,5	51,8	4,08	45,8
19	Insulina	Aerolizer	60	83,0	43,4	4,46	36,0
20	Insulina	Aerolizer	60	85,8	52,3	4,10	44,9
21	Ceftazidima	Aerolizer	60	89,2	44,7	4,61	39,9
22	Colistina	Aerolizer	60	85,0	39,2	4,07	33,3
23	Ceftazidima	Aerolizer	60	93,0	47,0	4,26	43,7
24	Ceftazidima	Aerolizer	60	89,3	47,4	4,49	42,3
25	Ceftazidima	Aerolizer	60	93,1	52,9	3,77	49,2
26	Ceftazidima	Aerolizer	60	91,8	45,3	4,41	41,6

Composición de los ejemplos de referencia, no según la invención:

- 35 Ref. A: producto comercial Clenil A (Chiesi), suspensión para nebulización de BDP 0,8 mg/ml que contiene: Tween-20, 1 mg/ml; Span-20, 0,2 mg/ml; NaCl, 4,2 mg/ml y agua purificada, sometido a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.
- 40 Ref. B: suspensión para inhalación de BDP 0,8 mg/ml que contiene: Tween-20, 1 mg/ml; Span-20, 0,2 mg/ml; NaCl, 4,2 mg/ml; Na₂HPO₄, 7,24 mg/ml; KH₂PO₄, 3,54 mg/ml y agua purificada, sometida a ensayo con nebulizador Clenny® Medel.
- Ref. C: producto comercial Pulmaxan (Astra Zeneca), suspensión para la nebulización de budesónida 1,0 mg/2

ES 2 537 777 T3

ml, que contiene Tween-80, 0,2 mg/ml; EDTA, 0,1 mg/ml; NaCl, 8,5 mg/ml; ácido cítrico anhidro, 0,28 mg/ml; citrato sódico, 0,5 mg/ml y agua purificada, sometida a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.

- 5 Ref. D: suspensión para inhalación no comercial de budesónida 1,0 mg/2 ml que contiene: Tween-80, 0,2 mg/ml; EDTA, 0,1 mg/ml; NaCl, 8,5 mg/ml; ácido cítrico anhidro, 0,28 mg/ml; citrato sódico, 0,5 mg/ml; metil parabén 1,35 mg/ml; propil parabén 0,15 mg/ml y agua purificada, sometida a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.
- 10 Ref. E: solución acuosa de fumarato de formoterol 24 µg/2 ml que contiene: Tween-80, 1 mg/ml, sometido a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.
- Ref. F: solución acuosa de fumarato de formoterol, lactosa y Tween-80 que presenta la misma composición que el Ejemplo 5 y sometido a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.
- 15 Ref. G: producto comercial Broncovaleas (Valeas), solución acuosa para nebulización, con sulfato de salbutamol en agua sin modificación hasta alcanzar una concentración final de 200 µg/2 ml, sometido a ensayo con el nebulizador Clenny® Medel.
- 20 Ref. H: producto comercial Clenil A (Chiesi), suspensión para nebulización de BDP 0,8 mg/ml que contiene: Tween-20, 1 mg/ml; Span-20, 0,2 mg/ml; NaCl, 4,2 mg/ml y agua purificada, sometido a ensayo con el nebulizador MicroAir® Omron.
- 25 Ref. I: producto comercial Pulmaxan (Astra Zeneca), suspensión para nebulización de budesónida 1,0 mg/2 ml que contiene: Tween-80, 0,2 mg/ml; EDTA, 0,1 mg/ml; NaCl, 8,5 mg/ml; ácido cítrico anhidro, 0,28 mg/ml; citrato sódico, 0,5 mg/ml y agua purificada, sometido a ensayo con el nebulizador MicroAir® Omron.
- 30 Ref. J: suspensión para inhalación no comercial de salbutamol 2,5 mg/2 ml que contiene: Tween-80, 1 mg/ml y lactosa, 4,77 mg/ml.
- Ref. K: producto comercial Miflonide® (Novartis), polvos para inhalación de budesónida, 400 µg/cápsula.
- 35 Ref. L: producto comercial Foradil® (Novartis), polvos para inhalación de fumarato de formoterol, 12 µg/cápsula.

REIVINDICACIONES

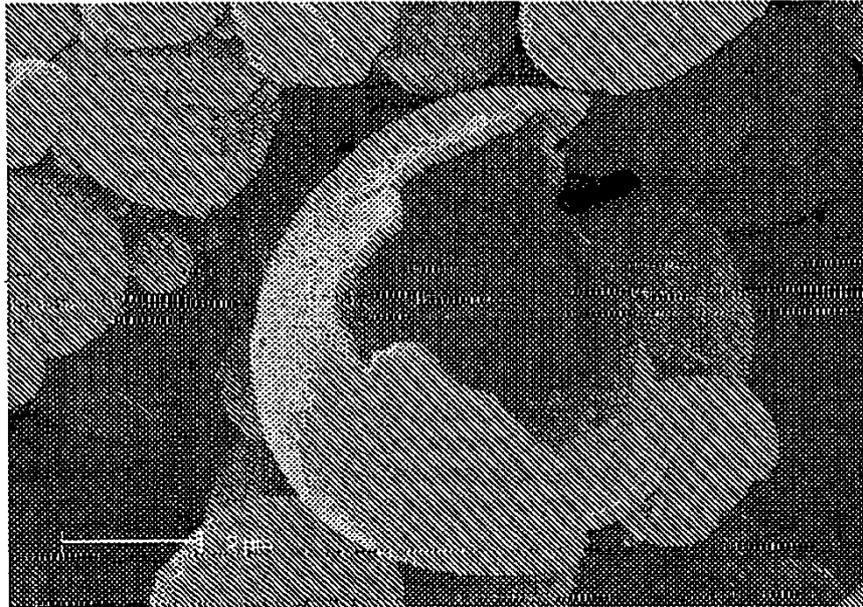
1. Composición farmacéutica sólida seca para inhalación que comprende un fármaco, un excipiente soluble que presenta una solubilidad en agua superior a 5 g/l y un surfactante, caracterizada por que:
- dicho excipiente soluble comprende leucina que se encuentra presente en una cantidad entre 10% y menos de 100% en peso;
 - la proporción en peso entre dicho surfactante y dicho fármaco es de entre 0,01 y 10;
 - el tamaño de partícula de por lo menos 50% de las partículas (X_{50}) de dicho polvo es inferior a 5 μm ;
 - la densidad en masa d_b de dicho polvo es de entre 0,1 y 0,3 g/cm^3 ;
 - la densidad de asentamiento d_t de dicho polvo es de entre 0,15 y 0,7 g/cm^3 ;
 - la proporción d_b/d_t es de entre 0,2 y 0,65;
- en la que dicho excipiente y dicho surfactante no incluyen fosfolípidos.
2. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho excipiente soluble se encuentra presente en una cantidad entre 40% y 99,9%.
3. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho fármaco es hidrófilo.
4. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho fármaco es una asociación de un fármaco hidrófilo y un fármaco hidrófobo.
5. Composición para inhalación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que dicho excipiente comprende un azúcar.
6. Composición para inhalación según la reivindicación 5, caracterizada por que dicho azúcar es la lactosa.
7. Composición para inhalación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que dicho excipiente comprende un aminoácido.
8. Composición para inhalación según la reivindicación 7, caracterizada por que dicho aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en N-acetilcisteína y carbocisteína.
9. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha proporción en peso entre dicho surfactante y dicho fármaco es de entre 0,2 y 7.
10. Composición para inhalación según la reivindicación 9, caracterizada por que dicha proporción en peso entre dicho surfactante y dicho fármaco es de entre 0,5 y 3.
11. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende partículas con una forma aproximadamente esférica e internamente hueca.
12. Composición para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho fármaco se selecciona de entre las clases de los agonistas β_2 y esteroides.
13. Composición para inhalación según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho fármaco se selecciona de entre el grupo que consiste en salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, beclometasona, budesónida, fluticasona y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
14. Composición de un fármaco en un medio líquido obtenible dispersando de manera extemporánea un polvo seco que comprende un fármaco, un excipiente soluble y un surfactante según la reivindicación 1.
15. Composición según la reivindicación 14, caracterizada por que dicho fármaco se suspende en dicho medio líquido.
16. Composición según la reivindicación 14, caracterizada por que dicho fármaco se disuelve en dicho medio líquido.
17. Composición según las reivindicaciones 14 a 16 para la administración por inhalación.
18. Kit para la administración de un fármaco en forma de polvo o en dispersión acuosa que comprende una cantidad

dosificada de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y una cantidad dosificada de un medio líquido como solvente o medio de dispersión.

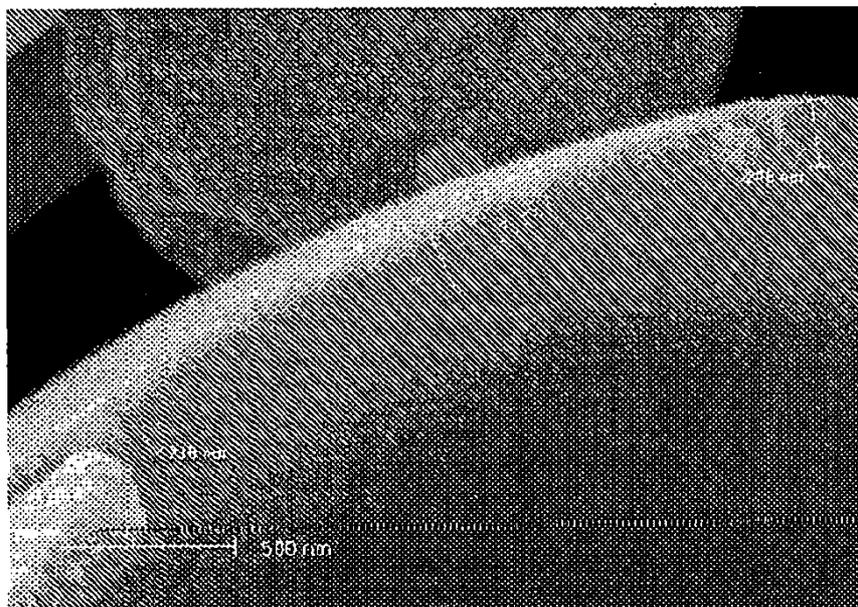
- 5 19. Kit según la reivindicación 18, que comprende un dispositivo de suministro caracterizado por que comprende un tubo (10) que presenta una parte intermedia con un diámetro aumentado, un sellado inferior (17) deslizable bajo accionamiento externo y un sellado intermedio (15) asimismo deslizable en dicho tubo, estando dicho tubo cerrado por un sellado (26) que puede perforarse con una boquilla (28, 28') provista de una barra perforadora (30), suministrándose y administrándose el polvo o la dispersión o la solución del polvo en un medio líquido en un paciente.
- 10 20. Kit según la reivindicación 18, en el que dicha boquilla para suministrar dicho polvo para inhalación está provista de un conjunto de orificios (32) para la entrada de aire.
- 15 21. Composición farmacéutica para inhalación según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho fármaco se diluye dentro de dicho excipiente según un factor de dilución definido como la proporción entre la masa de polvo y la masa de fármaco activo comprendida dentro de 1,18 y 500.000, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $3,8 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{13}$.
- 20 22. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 0,1 a 1 μg diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 5.000 y 500.000, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $3,8 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$.
- 25 23. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 1 a 10 μg diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 50 y 50.000, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $3,8 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$.
- 30 24. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 10 a 100 μg diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 5 y 5.000, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $3,8 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$.
- 35 25. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 100 μg a 1 mg diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 1,18 y 500, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $9,0 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$.
- 40 26. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 1 a 10 mg diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 1,18 y 50, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $9,0 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$.
- 45 27. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 10 a 100 mg diluida en un excipiente según un factor de dilución dentro de 1,18 y 50, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $3,8 \times 10^6$ y $5,1 \times 10^{11}$, $9,0 \times 10^{68}$ y $5,1 \times 10^{12}$.
- 50 28. Composición para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada por que presenta una dosis de fármaco activo en el intervalo de 100 mg a 1 g diluida dentro de un excipiente según un factor de dilución dentro de 1,18 y 50, en la que la dosis de partículas finas inferior a 5,0 μm expresada como número de partículas se encuentra comprendida entre $9,0 \times 10^9$ y $5,1 \times 10^{13}$.
- 55 29. Composición para inhalación según la reivindicación 5, caracterizada por que se encuentra en un medio líquido para la utilización en un nebulizador.
- 60 30. Composición para inhalación según la reivindicación 29, en la que dicho azúcar es la lactosa.
31. Composición para inhalación según la reivindicación 29, en la que dicho azúcar es la maltodextrina.
32. Composición para inhalación según la reivindicación 1, en la que dicho fármaco se selecciona de entre el grupo que consiste en ceftazidima, colistina, tobramicina y sulfato de tobramicina.

FIG. 1

Ejemplo 14: budesónida, 1,0%; maltodextrina, 97,0%; Tween-80, 2,0%



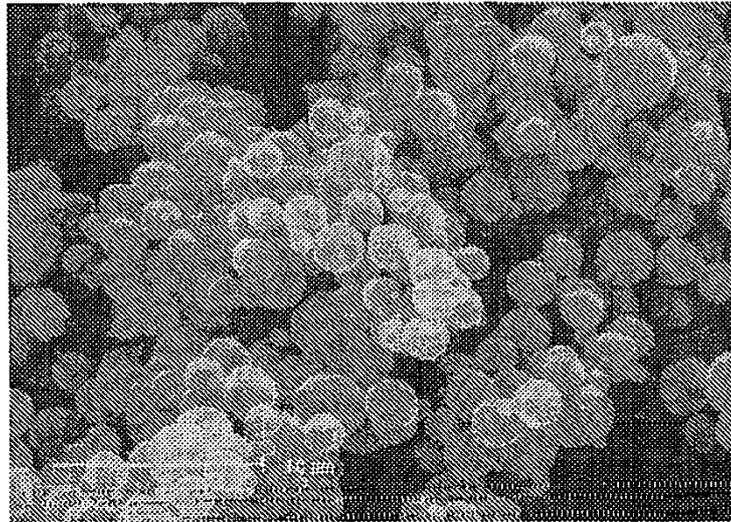
(A)



(B)

FIG. 2

Ejemplo 18: fumarato de formoterol, 0,08%; Tween-80, 0,5%; L-Leucina, 30%; Lactosa, 69,42%



(A)



(B)

FIG. 3

Ejemplo 21: ceftazidima, 50%; Tween-80, 0,5%; L-Leucina, 15%; Lactosa, 34,5%

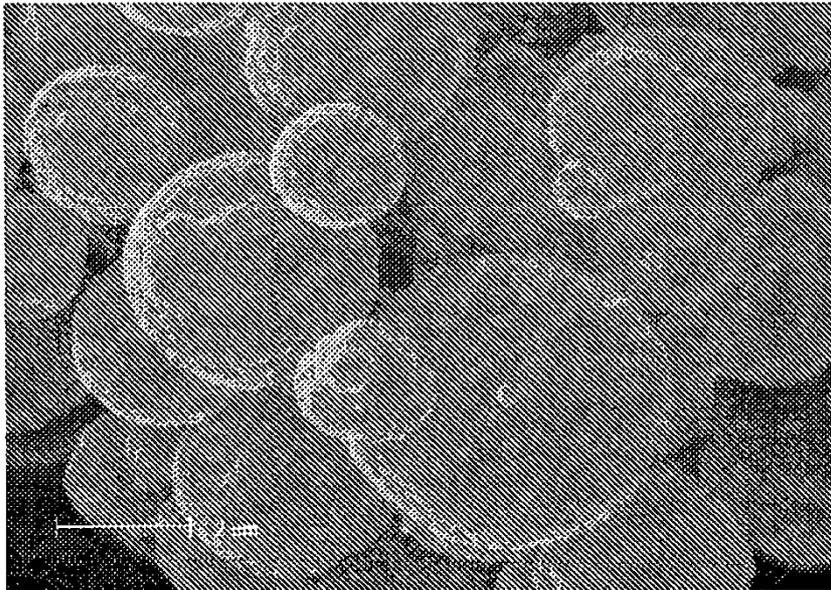


FIG. 4

Ejemplo 22: colistina, 40%; Tween-80, 0,4%; L-Leucina, 15%; Lactosa, 44,6%

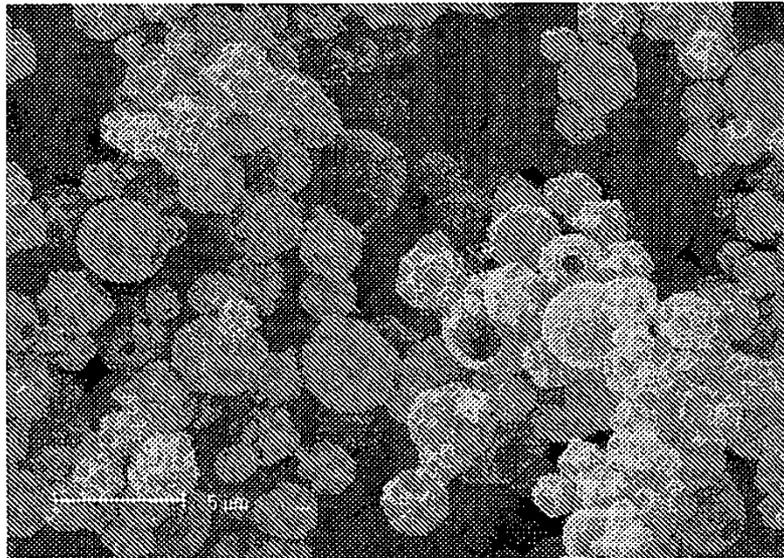


FIG. 5

Ejemplo 24: ceftazidima, 20%; Tween-80, 0,5%; L-Leucina, 15%; Lactosa: 64,5%

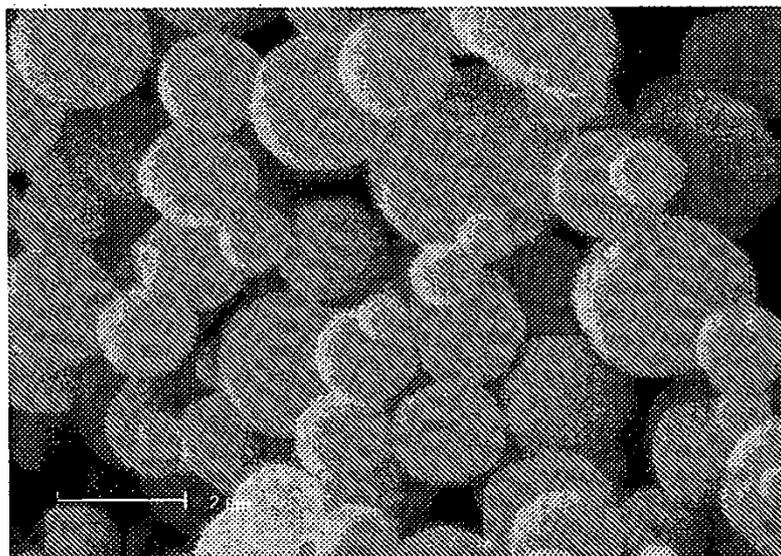


FIG. 6

Ejemplo 25: ceftazidima, 79,2%; L-Leucina, 20,0%; Tween-80, 0,8%

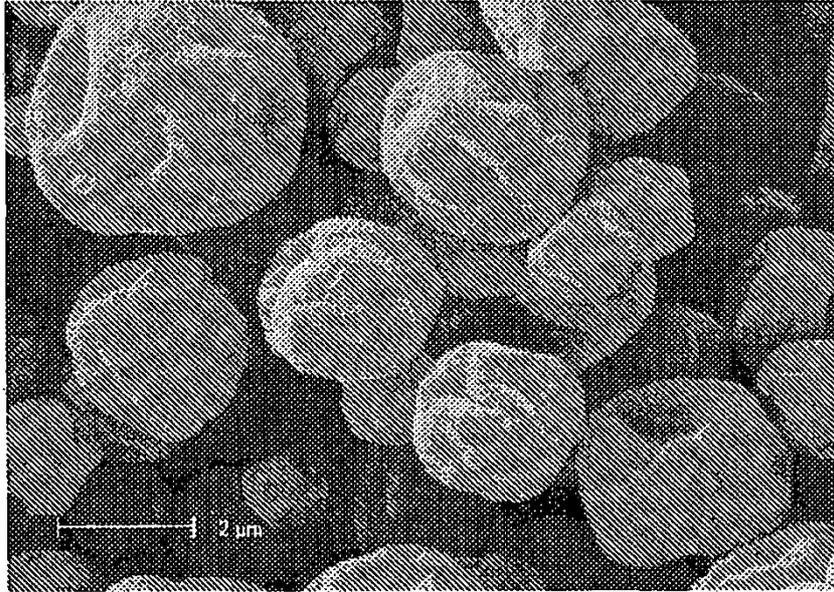


FIG. 7

Ejemplo 26: ceftazidima, 84,1%; L-Leucina, 15,0%; Tween-80, 0,9%

