

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 884**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2005** **E 10179073 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2311434**

54 Título: **Formulaciones de polvo seco para inhalador que comprenden partículas modificadas en la superficie con aditivos antiadherentes**

30 Prioridad:

23.11.2004 GB 0425758

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

21.10.2015

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

MORTON, DAVID

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 548 884 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

Formulaciones de polvo seco para inhalador que comprenden partículas modificadas en la superficie con aditivos antiadherentes

5 La presente invención se refiere a un refinamiento del procesamiento de partículas que van a formar una formulación de polvo seco que se va a administrar al pulmón, por ejemplo usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI). En particular, la presente invención proporciona el procesamiento de partículas de material activo y partículas de material vehículo en presencia de material aditivo para proporcionar una composición en polvo que muestra excelentes propiedades del polvo y que es económica de producir.

10 La inhalación representa una vía muy atractiva, rápida y aceptable por parte del paciente para el suministro de fármacos que actúan sistémicamente, así como para fármacos que están diseñados para actuar localmente en los propios pulmones. Es particularmente deseable y ventajoso desarrollar técnicas para suministrar fármacos a los pulmones de una manera predecible y reproducible.

15 Las características claves que hacen de la inhalación una vía de suministro de fármacos excitante son: velocidad rápida de comienzo; aceptación y cumplimiento mejorados por parte del paciente para una vía sistémica no invasiva; reducción de efectos secundarios; extensión del ciclo de vida del producto; consistencia mejorada del suministro; acceso a nuevas formas de terapia, incluyendo mayores dosis, mayor eficacia y exactitud a la hora de seleccionar las dianas; y la selección directa del sitio de acción para fármacos administrados localmente, tales como los usados para tratar neumopatías tales como asma, COPD, CF, o infecciones pulmonares.

20 Sin embargo, la tecnología del polvo detrás de los polvos secos y productos de DPI exitosos sigue siendo un obstáculo técnico significativo para aquellos que desean tener éxito con esta vía de administración y explotar las oportunidades significativas de los productos. Cualquier formulación debe tener propiedades adecuadas de fluidez, no sólo para ayudar en la fabricación y dosificación de los polvos, sino también para proporcionar una resuspensión y fluidización fiables y predecibles, y para evitar una retención excesiva del polvo dentro del dispositivo dispensador.

25 Las partículas de fármaco o partículas de material farmacéuticamente activo (también denominadas aquí como partículas "activas") en el polvo resuspendido se deben aerosolizar en un aerosol ultrafino de forma que puedan ser transportadas al área diana apropiada dentro del pulmón. Típicamente, para la deposición pulmonar, las partículas activas tienen un diámetro menor que 10 μm , frecuentemente 0,1 a 7 μm , 0,1 a 5 μm , o 0,5 a 5 μm .

30 Para que las formulaciones alcancen el pulmón profundo o el torrente sanguíneo vía inhalación, el agente activo de la formulación debe estar en forma de partículas muy finas, por ejemplo que tengan un diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) menor que 10 μm . Es bien sabido que las partículas que tienen un MMAD mayor que 10 μm impactarán probablemente en las paredes de la garganta y generalmente no alcanzarán el pulmón. Las partículas que tienen un MMAD en la región de 5 a 2 μm generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas que tienen un MMAD en el intervalo de 3 a 0,05 μm es probable que se depositen en los alvéolos y se absorban en el torrente sanguíneo.

35 Preferiblemente, para el suministro a las vías respiratorias inferiores o pulmón profundo, el MMAD de las partículas activas no es mayor que 10 μm , y preferiblemente no mayor que 5 μm , más preferiblemente no mayor que 3 μm , y puede ser menor que 2 μm , menor que 1,5 μm o menor que 1 μm . Especialmente para el suministro sistémico o al pulmón profundo, las partículas activas pueden tener un tamaño de 0,1 a 3 μm , o 0,1 a 2 μm .

40 Idealmente, al menos 90% en peso de las partículas activas en una formulación de polvo seco deberían tener un diámetro aerodinámico no mayor que 10 μm , preferiblemente no mayor que 5 μm , más preferiblemente no mayor que 3 μm , no mayor que 2,5 μm , no mayor que 2,0 μm , no mayor que 1,5 μm , o incluso no mayor que 1,0 μm .

45 Cuando los polvos secos se producen usando procedimientos convencionales, las partículas activas variarán en tamaño, y a menudo esta variación puede ser considerable. Esto puede hacer difícil asegurar que una proporción suficientemente elevada de las partículas activas sean del tamaño apropiado para la administración al sitio correcto. Por lo tanto, es deseable tener una formulación de polvo seco en la que la distribución de tamaños de las partículas activas sea tan estrecha como sea posible. Por ejemplo, la desviación estándar geométrica de la distribución de tamaños aerodinámicos o volumétricos (σ_g) de las partículas activas es preferiblemente no mayor que 2, más preferiblemente no mayor que 1,8, no mayor que 1,6, no mayor que 1,5, no mayor que 1,4, o incluso no mayor que 1,2. Esto mejorará la eficacia y reproducibilidad de la dosis.

50 Las partículas finas, esto es, aquellas con un MMAD menor que 10 μm y más pequeño, tienden a ser cada vez más inestables termodinámicamente a medida que su relación de área superficial a volumen aumenta, lo que proporciona una energía libre superficial creciente con este tamaño decreciente de partículas, y en consecuencia aumenta la tendencia de las partículas a aglomerarse y la fortaleza del aglomerado. En el inhalador, la aglomeración de partículas finas y la adherencia de tales partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas finas abandonen el inhalador como grandes aglomerados estables, o que sean

55

incapaces de abandonar el inhalador y permanezcan adheridas al interior del inhalador, o incluso obturen o bloqueen el inhalador.

5 La incertidumbre en cuanto al grado de formación de aglomerados estables de las partículas entre cada actuación del inhalador, y también entre diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una mala reproducibilidad de la dosis. Además, la formación de aglomerados significa que el MMAD de las partículas activas puede aumentar enormemente, no alcanzando los aglomerados de las partículas activas la parte requerida del pulmón.

10 Estos tamaños micrométricos a submicrométricos de partículas requeridos para el suministro sistémico o al pulmón profundo conducen al problema de que las partículas activas respirables tienden a ser muy cohesivas, lo que significa que muestran generalmente una mala capacidad de fluidez y una mala aerosolización.

15 Para superar la naturaleza enormemente cohesiva de tales partículas activas respirables, en el pasado los formuladores han incluido en formulaciones de polvos partículas del vehículo más grandes de un excipiente inerte, a fin de ayudar tanto a la capacidad de fluidez como a la aerosolización del fármaco. Las partículas relativamente grandes del vehículo tienen un efecto beneficioso sobre las formulaciones de polvos, debido a que, en lugar de pegarse entre sí, las partículas activas finas tienden a adherirse a las superficies de las partículas más grandes del vehículo mientras están en el dispositivo inhalador. Se supone que las partículas activas se liberan de las superficies de las partículas del vehículo y se dispersan al accionar el dispositivo dispensador, para dar una suspensión fina que se puede inhalar en el aparato respiratorio. En general, se ha considerado que las partículas del vehículo deberían tener preferiblemente un diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) de al menos alrededor de 90 μm , y en términos generales deberían tener preferiblemente un diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) mayor que 40 μm , y no menor que 20 μm .

25 Sin embargo, aunque la adición de partículas relativamente grandes del vehículo tiende a mejorar las propiedades de los polvos, también tiene el efecto de diluir el fármaco, habitualmente en un grado de manera que el 95% o más por peso total de la formulación es vehículo. Se requieren cantidades relativamente grandes de vehículo a fin de tener el efecto deseado sobre las propiedades del polvo, debido a que la mayoría de las partículas activas finas o ultrafinas necesitan adherirse a las superficies de las partículas del vehículo, puesto que de otro modo la naturaleza cohesiva de las partículas activas todavía domina al polvo y da como resultado una mala capacidad de fluidez. El área superficial de las partículas del vehículo disponible para que las partículas finas se adhieran disminuye al aumentar el diámetro de las partículas del vehículo. Sin embargo, las propiedades de fluidez tienden a empeorar al disminuir el diámetro. Por tanto, existe la necesidad de encontrar un balance adecuado a fin de obtener un polvo satisfactorio del vehículo. Una consideración adicional es que se puede conseguir la segregación si se incluyen demasiado pocas partículas del vehículo, lo que es extremadamente indeseable.

30 Un problema principal adicional experimentado por los formuladores es la variabilidad en las propiedades superficiales de las partículas del fármaco y del excipiente. Cada polvo de agente activo tiene su propia pegajosidad inherente o energía superficial únicas, que pueden oscilar tremendamente de un compuesto a otro. Además, la naturaleza de las energías superficiales puede cambiar para un compuesto dado dependiendo de cómo se procese. Por ejemplo, la molienda por chorro es conocida para generar variaciones significativas en las propiedades superficiales debido a la naturaleza agresiva de las colisiones que emplea. Tales variaciones pueden conducir a un aumento de la energía superficial y a un aumento de la cohesividad y adhesividad.

35 Incluso en polvos cristalinos muy regulares, las fuerzas de van der Waals de corto alcance (que incluyen fuerzas relacionadas con dipolos fijos y cargas fijas similares, y que dependen de la química de los grupos funcionales expuestos sobre la superficie de las partículas) pueden conducir a polvos muy cohesivos y adhesivos.

40 Ya se conocen las soluciones a algunos de los problemas expuestos anteriormente. Por ejemplo, los problemas de fluidez asociados con cantidades más grandes de material fino (por ejemplo, en formulaciones de polvos que incluyen proporciones relativamente elevadas (tales como hasta 5 a 20% por peso total de la formulación) de lactosa fina o fármaco y lactosa fina) se pueden resolver mediante el uso de lactosa fisurada grande como partículas del vehículo, como se explica en solicitudes anteriores de patentes publicadas como WO 01/78694, WO 01/78695 y WO 01/78696.

45 A fin de mejorar las propiedades de las formulaciones de polvo, y en particular para mejorar la capacidad de fluidez y la dispersabilidad de la formulación, las formulaciones de polvo seco incluyen a menudo materiales aditivos que están destinados a reducir la cohesión entre las partículas finas en la formulación de polvo seco. Se piensa que el material aditivo interfiere con las fuerzas de enlace débiles entre las pequeñas partículas, ayudando a mantener separadas a las partículas y reduciendo la adhesión de tales partículas entre sí, a otras partículas en la formulación si están presentes, y a las superficies internas del dispositivo inhalador. Cuando se forman aglomerados de partículas, la adición de partículas de material aditivo disminuye la estabilidad de esos aglomerados, de forma que es más probable que se rompan en la corriente de aire turbulenta creada al accionar el dispositivo inhalador, con lo que las partículas son expelidas desde el dispositivo e inhaladas.

En la técnica anterior, se explican formulaciones de polvo seco que incluyen material aditivo (por ejemplo en forma de partículas distintas de un tamaño comparable al de las partículas activas finas). En algunas realizaciones, el material aditivo se puede aplicar a y formar un revestimiento, generalmente un revestimiento discontinuo, sobre las partículas activas o sobre cualesquiera partículas del vehículo.

5 Preferiblemente, el material aditivo es un material antiadherente y tenderá a reducir la cohesión entre partículas y también evitará que las partículas finas se unan a superficies dentro del dispositivo inhalador. Ventajosamente, el material aditivo es un agente antifricción o un agente deslizante, y dará a la formulación de polvo mejores propiedades de fluidez en el inhalador. Los materiales aditivos usados de esta manera pueden no ser necesariamente los denominados habitualmente como antiadherentes o agentes antifricción, pero tendrán el efecto
10 de disminuir la cohesión entre las partículas o mejorar la fluidez del polvo. Como tales, los materiales aditivos se denominan algunas veces como agentes de control de fuerzas (FCAs) y habitualmente conducen a una mejor reproducibilidad de la dosis y mayores fracciones de partículas finas (FPFs).

Por lo tanto, un material aditivo o FCA, como se usa aquí, es un material cuya presencia sobre la superficie de una
15 partícula puede modificar las fuerzas adhesivas y cohesivas de la superficie experimentadas por esa partícula, en presencia de otras partículas y en relación con las superficies a las que están expuestas las partículas. En general, su función es reducir las fuerzas tanto adhesivas como cohesivas.

La tendencia reducida de las partículas a unirse fuertemente, ya sea entre sí o al propio dispositivo, no sólo reduce la cohesión y adhesión del polvo, sino también puede promover mejores características de fluidez. Esto conduce a mejoras en la reproducibilidad de la dosis debido a que reduce la variación en la cantidad de polvo medido para
20 cada dosis, y mejora la liberación del polvo desde el dispositivo. También incrementa la probabilidad de que el material activo que abandona el dispositivo alcanzará el pulmón inferior del paciente.

Es favorable que estén presentes en el polvo aglomerados inestables de partículas cuando está en el dispositivo inhalador. Para que un polvo abandone un dispositivo inhalador eficaz y reproduciblemente, generalmente se acepta que las partículas deberían ser idealmente grandes, preferiblemente más grandes que alrededor de 40 μm . Tal polvo
25 puede estar en forma de partículas individuales que tienen un tamaño de alrededor de 40 μm o mayor, y/o aglomerados de partículas más finas, teniendo los aglomerados un tamaño de alrededor de 40 μm o mayor. Los aglomerados formados pueden tener un tamaño de tanto como alrededor de 1000 μm , y, con la adición del material aditivo, es más probable que esos aglomerados se rompan eficazmente en la corriente de aire turbulenta creada en la inhalación. Por lo tanto, la formación de aglomerados inestables o "blandos" de partículas en el polvo puede estar
30 favorecida en comparación con un polvo en el que sustancialmente no hay aglomeración.

Tales aglomerados inestables se mantienen mientras que el polvo está en el interior del dispositivo, pero entonces se destruyen y se rompen cuando se dispensa el polvo.

El uso de materiales aditivos de esta manera se describe en dos solicitudes de patente anteriores, publicadas como WO 96/23485 y WO 97/03649.

35 También se sabe que, a fin de producir partículas compuestas, se puede llevar a cabo la comolienda intensiva de partículas de fármaco micronizadas con material aditivo. Esta comicronización puede mejorar la dispersabilidad, como se describe en la solicitud de patente anterior publicada como WO 02/43701. Además, la solicitud anterior, publicada como WO 02/00197, describe la comolienda intensiva de partículas finas de material excipiente con material aditivo, para crear partículas de excipiente compuestas a las que se pueden añadir partículas activas finas
40 y, opcionalmente, partículas gruesas del vehículo. Esta comicronización de las partículas finas de excipiente y el material aditivo también ha demostrado mejorar la dispersabilidad.

Aunque las diversas descripciones en la técnica anterior del uso de materiales aditivos como agentes de control de fuerzas sí indican mejoras en las propiedades del polvo (tales como la dispersabilidad y la fluidez) como resultado de la adición del material aditivo, los polvos y métodos de procesamiento conocidos fracasan a la hora de proporcionar
45 el máximo efecto posible con la combinación óptima de pequeño vehículo y fármaco, y no proporcionan el máximo efecto posible a partir de la mínima cantidad necesaria de material aditivo. La optimización del uso del material aditivo es importante por varias razones. En primer lugar, es claramente deseable proporcionar una formulación de polvo seco con las mejores propiedades de polvo posibles a fin de asegurar una dosificación eficaz, fiable y exacta. En segundo lugar, también es deseable minimizar la cantidad del material aditivo (o de hecho de cualquier material)
50 administrado al pulmón. Esto reducirá el riesgo de efectos adversos que pueden estar provocados por el material. En tercer lugar, es deseable ser capaces de suministrar la máxima dosis con una eficacia óptima a partir de una mínima carga útil de polvo, especialmente para fármacos de dosis elevadas. Finalmente, el uso de tan poco material aditivo como sea posible también será más económico. Estas características también ayudarán a mantener pequeño el tamaño del dispositivo, maximizarán el número de dosis por dispositivo, y reducirán la complejidad del dispositivo.

55 La presente invención busca mejorar las formulaciones de polvo proporcionadas en la técnica anterior, para asegurar que se optimicen sus propiedades de polvo, y que la preparación del polvo sea simple y económica.

También es un objeto de la presente invención permitir que se use en una formulación un porcentaje aumentado de fármaco ultrafino, opcionalmente con un componente de vehículo fino, a la vez que todavía proporciona una formulación de polvo que muestra una fluidez mejorada, y una aerosolización mejorada debido al acondicionamiento individualmente adaptado de la superficie de las partículas respectivas de fármaco y vehículo.

- 5 Se ha encontrado que el sistema de polvo más ventajoso incorpora uno o más aditivos o agentes de control de fuerzas sobre la superficie tanto de las partículas del fármaco como de las partículas del vehículo, a fin de maximizar el potencial para la fluidez y la aerosolización.

En la técnica anterior, generalmente no se sugiere unir el aditivo tanto a las partículas activas como a las partículas del vehículo o del excipiente para obtener las ventajas señaladas aquí.

- 10 Preferiblemente se usa, por razones toxicológicas y de dosificación, la mínima cantidad del aditivo o FCA necesario para mejorar las propiedades del polvo. Es más, la incorporación ideal del aditivo es en forma de al menos una capa mínima individual aproximada de material aditivo como un revestimiento alrededor de cada componente del polvo, esto es, alrededor tanto de las partículas activas como de cualesquiera partículas del vehículo presentes. Puesto que las partículas de fármaco generalmente son más pequeñas (es decir, menores que $5\ \mu\text{m}$), tendrán una relación de área superficial a volumen correspondientemente mayor que las partículas del vehículo generalmente más grandes ($> 5\ \mu\text{m}$).

- 15 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una formulación de polvo para un dispositivo pasivo, comprendiendo el método comoler partículas activas con un material aditivo, comoler separadamente partículas del vehículo con un material aditivo, y combinar entonces las partículas activas y del vehículo comolidas.

Las etapas de comolienda producen preferiblemente partículas compuestas de material activo y aditivo, o material vehículo y aditivo.

- 20 Las formulaciones de polvo preparadas según los métodos de la presente invención muestran excelentes propiedades del polvo que se pueden adecuar al agente activo, al dispositivo dispensador a usar, y/o a otros diversos factores. En particular, la comolienda de las partículas activas y del vehículo en etapas separadas permite que se muelan con las partículas activas y del vehículo diferentes tipos de material aditivo y diferentes cantidades de material aditivo. En consecuencia, el material aditivo se puede seleccionar para que se corresponda con su función deseada, y se puede usar la mínima cantidad de material aditivo para que se corresponda al área superficial relativa de las partículas a la que se está aplicando.

- 30 Las partículas activas y las partículas del vehículo se comuelen ambas con el mismo material aditivo o materiales aditivos.

- En una realización de la invención, las partículas activas de menos de alrededor de $5\ \mu\text{m}$ de diámetro se comuelen con una cantidad apropiada de un aditivo o agente de control de fuerzas, mientras que las partículas del vehículo, con un diámetro medio en el intervalo de alrededor de $3\ \mu\text{m}$ a alrededor de $40\ \mu\text{m}$, se comuelen separadamente con una cantidad apropiada de un aditivo.

- 35 Generalmente, la cantidad de aditivo comolido con las partículas del vehículo será menor, en peso, que el comolido con las partículas activas. No obstante, la cantidad de aditivo usado se mantiene en un mínimo mientras que sea suficiente para tener el efecto deseado sobre las propiedades del polvo. Las partículas de fármaco y del vehículo tratadas se combinan entonces para proporcionar una formulación con las características deseadas.

- 40 El material aditivo está preferiblemente en forma de un revestimiento sobre las superficies de las partículas activa y del vehículo. El revestimiento puede ser un revestimiento discontinuo. En otra realización, el material aditivo puede estar en forma de partículas que se adhieren a las superficies de las partículas activa y del vehículo. Preferiblemente, el material aditivo se funde realmente con las superficies de las partículas activa y del vehículo.

- 45 Es ventajoso que las partículas del vehículo se usen en el intervalo de tamaños que tiene un diámetro medio de alrededor de 3 a alrededor de $40\ \mu\text{m}$, preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de $30\ \mu\text{m}$, más preferiblemente alrededor de 5 a alrededor de $20\ \mu\text{m}$, y lo más preferible alrededor de 5 a alrededor de $15\ \mu\text{m}$. Tales partículas, si no se tratan con un aditivo, son incapaces de proporcionar propiedades de fluidez adecuadas cuando se incorporan en una formulación de polvo que comprende partículas activas ultrafinas. De hecho, previamente, las partículas en estos intervalos de tamaños no se habrían considerado como adecuadas para uso como partículas del vehículo, y en su lugar se habrían añadido en pequeñas cantidades como un componente fino. Se sabe que tales componentes finos aumentan las propiedades de aerosolización de formulaciones que contienen un fármaco y un vehículo más grande, típicamente con un diámetro medio de $40\ \mu\text{m}$ a $100\ \mu\text{m}$ o mayor. Sin embargo, la cantidad de los componentes finos que se puede incluir en tales formulaciones está limitada, y las formulaciones que incluyen más de alrededor de 10% de finos tienden a mostrar malas propiedades excepto que se incluyan partículas especiales del vehículo, tales como las partículas del vehículo de lactosa fisurada grande mencionadas anteriormente.

- 55

Como alternativa, se conocen composiciones de fármaco micronizado y lactosa micronizada, pero sólo cuando esta mezcla se ha comprimido y granulado subsiguientemente con éxito en peletes. Este procedimiento es generalmente muy difícil de controlar, y los peletes tienen tendencia a destruirse, dando como resultado polvos con malas propiedades de fluidez.

- 5 Sin embargo, tras el tratamiento con materiales aditivos, se observan cambios sustanciales en las características del polvo de los presentes polvos del vehículo finos aquí. La densidad del polvo aumenta, incluso se duplica, por ejemplo de 0,3 g/cc hasta alrededor de 0,5 g/cc. Otras características del polvo cambian, por ejemplo el ángulo de reposo se reduce, y se incrementa el ángulo de contacto.

10 Las partículas del vehículo que tienen un diámetro medio de 3 a 40 μm son ventajosas puesto que su tamaño relativamente pequeño significa que tienen una tendencia reducida a segregarse del componente farmacéutico, incluso cuando han sido tratadas con un aditivo, lo que reducirá la cohesión. Esto es debido a que el tamaño diferencial entre el vehículo y el fármaco es relativamente pequeño en comparación con aquél en formulaciones convencionales que incluyen partículas activas ultrafinas y partículas del vehículo mucho más grandes. La relación de área superficial a volumen presentada por las partículas del vehículo finas es correspondientemente mayor que la de partículas de vehículo grandes convencionales. Esta mayor área superficial permite que el vehículo se asocie con éxito con niveles de fármaco mayores que para partículas de vehículo más grandes convencionales.

15 Las partículas del vehículo frecuentemente usadas en la técnica anterior pueden estar compuestas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar, polioles y azúcares cristalinos. Otros vehículos adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio, sales orgánicas tales como lactato de sodio, y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. En la presente invención, las partículas del vehículo están compuestas de lactosa.

El material aditivo comprende estearato de magnesio, por ejemplo estearato de magnesio vegetal.

En la presente invención, el agente activo es glicopirrolato.

20 Además, los agentes activos usados en la presente invención pueden ser pequeñas moléculas, proteínas, hidratos de carbono o sus mezclas.

El término comolienda se usa aquí para referirse a un intervalo de métodos, incluyendo métodos de comicronización, algunos de los ejemplos de los cuales se esquematizan más abajo. En la técnica anterior se han sugerido agentes activos o excipientes de comolienda o comicronización con materiales aditivos.

25 Se establece que la molienda se puede usar para disminuir sustancialmente el tamaño de partículas de agente activo. Sin embargo, si las partículas de agente activo ya son finas, por ejemplo tienen un MMAD menor que 20 μm antes de la etapa de molienda, el tamaño de esas partículas puede no ser reducido significativamente cuando la molienda de estas partículas activas tiene lugar en presencia de un material aditivo. Más bien, la molienda de partículas activas finas con partículas de aditivo usando los métodos descritos en la técnica anterior (por ejemplo, en la solicitud de patente anterior publicada como WO 02/43701) dará como resultado que el material aditivo se deforme y se corra sobre o se funda con las superficies de las partículas activas. Se ha encontrado que las partículas activas compuestas resultantes son menos cohesivas tras el tratamiento de molienda.

30 La técnica anterior menciona dos tipos de procedimientos en el contexto de la comolienda o comicronización de partículas activas y de aditivo. En primer lugar, está el proceso de tipo compresivo, tal como Mechanofusion y el Cyclomix y métodos relacionados, tales como el Hybridiser o el Nobilta. Como el nombre sugiere, Mechanofusion es un proceso de revestimiento en seco diseñado para fundir mecánicamente un primer material sobre un segundo material. El primer material es generalmente más pequeño y/o más blando que el segundo. Los principios tras los procesos de Mechanofusion y Ciclomix son distintos de aquellos de las técnicas de molienda alternativas, por cuanto tienen una interacción particular entre un elemento interno y una pared de la vasija, y por cuanto se basan en proporcionar energía mediante una fuerza compresiva controlada y sustancial.

35 40 45 50 55 Las partículas activas finas y las partículas de aditivo se alimentan en la vasija accionada por Mechanofusion (tal como un sistema Mechanofusion (Hosokawa Micron Ltd)), en la que se someten a una fuerza centrífuga que los presiona contra la pared interna de la vasija. La pared interna y un elemento interno curvado forman juntos un espacio o cuña en el cual las partículas se comprimen juntas. El polvo se comprime entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con velocidad relativa elevada entre el tambor y el elemento. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas muy elevadas de cizallamiento y esfuerzos compresivos muy fuertes a medida que son atrapadas entre la pared del tambor interna y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared del tambor interno). Las partículas se comprimen entre sí con energía suficiente para calentar localmente y reblandecer, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de aditivo alrededor de las partículas activas para formar revestimientos. La energía es generalmente suficiente para romper aglomerados, y se puede producir cierto grado de reducción de tamaño de ambos componentes. Aunque el revestimiento puede no ser completo, la desaglomeración de las partículas durante el proceso asegura que el revestimiento puede ser sustancialmente completo, cubriendo la mayoría de las superficies de las partículas.

Estos procesos de MechanoFusion y Cyclomix aplican un grado suficientemente elevado de fuerza para separar las partículas individuales de material activo y romper los aglomerados fuertemente unidos de las partículas activas, de forma que se logre el mezclado eficaz y la aplicación eficaz del material aditivo a las superficies de esas partículas.

- 5 Un aspecto especialmente deseable de los procesos de comolienda descritos es que el material aditivo se deforma durante la molienda y se puede correr sobre o fundir a las superficies de las partículas activas. Sin embargo, en la práctica, este proceso de compresión produce poca reducción o ninguna reducción de tamaño de las partículas del fármaco, especialmente cuando ya están en una forma micronizada (es decir, $< 10 \mu\text{m}$). El único cambio físico que se puede observar es una deformación plástica de las partículas hasta una forma más redonda.
- 10 Sin embargo, las técnicas de molienda más preferidas incluyen aquellas descritas en R. Pfeffer et al. "Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating", Powder Technology 117 (2001) 40-67. Estas incluyen procesos tales como la máquina MechanoFusion®, la máquina Hybridizer®, la Theta Composer®, los procesos de impacto magnéticamente asistidos, y los revestidores de lecho fluidizado giratorios. También se pueden usar los métodos de Cyclomix.
- 15 Preferentemente, la técnica empleada para aplicar la energía mecánica requerida conlleva la compresión de una mezcla de partículas del agente dispersante y partículas del agente farmacéuticamente activo en una porción pequeña formada entre dos porciones de una máquina de molienda, como es el caso en los dispositivos MechanoFusion® y Cyclomix.

Ahora se describirán con mayor detalle algunos métodos de molienda preferidos:

20 MechanoFusion®:

Como sugiere el nombre, este proceso de revestimiento en seco se diseña para fundir mecánicamente un primer material sobre un segundo material. El primer material es generalmente más pequeño y/o más blando que el segundo. Los principios de funcionamiento de MechanoFusion y Cyclomix son distintos de las técnicas de molienda alternativas por cuanto tienen una interacción particular entre el elemento interno y la pared de la vasija, y se basan en proporcionar energía mediante una fuerza compresiva controlada y sustancial.

- 25 Las partículas activas finas y las partículas de agente dispersante se alimentan en la vasija accionada por MechanoFusion, en la que se someten a una fuerza centrífuga y se comprimen contra la pared interna de la vasija. El polvo se comprime entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con velocidad relativa elevada entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvado forman juntos un espacio o
- 30 cuña en el que las partículas se comprimen juntas. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizallamiento muy elevadas y esfuerzos compresivos fuertes a medida que son atrapadas entre la pared del tambor interna y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared del tambor interna). Las partículas colisionan violentamente entre sí con energía suficiente para calentar localmente y reblandecer, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de agente dispersante alrededor de la partícula central para formar un
- 35 revestimiento. La energía es generalmente suficiente para romper aglomerados, y se puede producir cierto grado de reducción de tamaño de ambos componentes. Se puede producir la inmersión y fusión de las partículas de aditivo de agente dispersante sobre las partículas activas, y puede estar facilitado por las diferencias relativas de dureza (y opcionalmente tamaño) de los dos componentes. Tanto la vasija externa como el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El espacio entre estas superficies es relativamente pequeño, y es típicamente
- 40 menor que 10 mm, y es preferiblemente menor que 5 mm, más preferiblemente menor que 3 mm. Este espacio es fijo, y conduce consiguientemente a un mejor control de la energía compresiva que se proporciona en algunas otras formas de molienda, tales como molinos de bolas y molinos trituradores. También, en general, no existe impacto de las superficies de los medios de molienda, de forma que se minimiza el desgaste y la contaminación consiguiente. La velocidad de giro puede estar en el intervalo de 200 a 10.000 rpm. También puede estar presente un raspador
- 45 para romper cualquier material en forma de torta que se acumule sobre la superficie de la vasija. Esto es particularmente ventajoso cuando se usan materiales de partida cohesivos finos. La temperatura local se puede controlar mediante uso de un calentamiento/enfriamiento instalado en las paredes de la vasija del tambor. El polvo se puede recircular por toda la vasija.

Método de Cyclomix (Hosokawa Microm):

- 50 El cyclomix comprende una vasija cónica estacionaria con un eje giratorio rápido con paletas que se mueven próximas a la pared. Debido a la velocidad giratoria elevada de las paletas, el polvo es propulsado hacia la pared, y, como resultado, la mezcla experimenta fuerzas de cizallamiento muy elevadas y esfuerzos compresivos entre la pared y la paleta. Tales efectos son similares a aquellos en MechanoFusion como se describe anteriormente, y pueden ser suficientes para calentar localmente y reblandecer, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas
- 55 de agente dispersante alrededor de las partículas activas para formar un revestimiento. La energía es suficiente para romper aglomerados, y también se puede producir cierto grado de reducción de tamaño de ambos componentes, dependiendo de las condiciones y del tamaño y naturaleza de las partículas.

Método de Hybridiser®:

Este es un proceso seco que se puede describir como una inmersión o formación de película de producto de un polvo en otro. Las partículas activas finas y las partículas finas o ultrafinas de agente dispersante se alimentan en un sistema de premezcla de una mezcladora de alto cizallamiento convencional, para formar una mezcla ordenada. Este polvo se alimenta entonces en el Hybridiser. El polvo se somete a impacto de velocidad ultraelevada, compresión y cizallamiento a medida que es impactado por las cuchillas en un rotor de alta velocidad dentro de una vasija estatora, y se hace recircular dentro de la vasija. Las partículas activas y de aditivo colisionan entre sí. Las velocidades típicas de giro están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm. Las partículas finas relativamente blandas de agente dispersante experimentan una fuerza de impacto suficiente para reblandecerse, romperse, distorsionarse, aplanarse y envolverse alrededor de la partícula activa para formar un revestimiento. También puede haber cierto grado de inmersión en la superficie de las partículas activas.

El segundo de los tipos de procesos mencionados en la técnica anterior es el proceso de molienda por impacto. Tal molienda por impacto está implicada, por ejemplo, en la molienda de bolas, en la molienda de chorro, y en el uso de un homogeneizador.

La molienda con bolas en un método de molienda usado en muchos de los procedimientos de comolienda de la técnica anterior. La molienda con bolas centrífuga y planetaria son métodos especialmente preferidos.

Las moliendas con chorros son capaces de reducir sólidos hasta tamaños de partículas en el intervalo micrométrico bajo a submicrométrico. La energía de trituración se crea mediante corrientes gaseosas desde boquillas de aire trituradoras horizontales. Las partículas en el lecho fluidizado creado por las corrientes de gas son aceleradas hacia el centro del molino, colisionando con partículas que se mueven más lentamente. Las corrientes gaseosas y las partículas llevadas en ellas crean una turbulencia violenta y, puesto que las partículas colisionan entre sí, se pulverizan.

Los homogeneizadores de alta presión implican un fluido que contiene las partículas que es forzado a través de una válvula a presión elevada, produciendo condiciones de elevado cizallamiento y turbulencia. Los homogeneizadores adecuados incluyen los homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex, que son capaces de presiones de hasta 4000 bares, homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presiones de hasta 2000 bares) y microfluidizadores Microfluidics (presión máxima 2750 bares).

Como alternativa, la molienda puede implicar un molino de medios de alta energía o un molino de perlas agitador, por ejemplo el molino de medios de alta energía Netzsch, o el DYNO-mill (Willy A. Bachofen AG, Suiza).

Todos estos procesos crean impactos de alta energía entre los medios y las partículas, o entre las partículas. En la práctica, aunque estos procesos son buenos obteniendo partículas muy pequeñas, se ha encontrado que el molino de bolas, el molino de chorros y el homogeneizador no fueron tan eficaces produciendo mejoras de la dispersión en polvos farmacéuticos resultantes como los procesos de tipo compresivo. Se cree que los procesos por impactos explicados anteriormente no son tan eficaces produciendo un revestimiento de material aditivo sobre cada partícula como los procesos de tipo compresivo.

Para los fines de esta invención, están englobadas todas las formas de comolienda y comicronización, incluidos los métodos similares o relacionados con todos aquellos métodos descritos anteriormente. Por ejemplo, están englobados los métodos similares a Mechanofusion, tales como los que utilizan uno o más rotores de muy alta velocidad (es decir, 2000 a 50000 rpm) con cuchillas u otros elementos que barren las superficies internas de las vasijas con pequeños espacios entre la pared y la cuchilla (es decir, 0,1 mm a 20 mm). También están englobados los métodos convencionales que comprenden la comolienda del material activo con materiales aditivos (tal como se describe en el documento WO 02/43701). Estos métodos dan como resultado partículas activas compuestas que comprenden partículas activas ultrafinas con una cantidad del material aditivo sobre sus superficies.

De este modo, los métodos de molienda usados en la presente invención son simples y baratos en comparación con los intentos previos complejos para manipular partículas, proporcionando beneficios prácticos así como de coste. Un beneficio adicional asociado con la presente invención es que las etapas del procesamiento del polvo no tienen que implicar disolventes orgánicos. Tales disolventes orgánicos son habituales para muchos de los enfoques conocidos del procesamiento de polvos, y se sabe que son indeseables por una variedad de razones.

En el pasado, la molienda con chorro se ha considerado menos atractiva para comoler partículas activas y de aditivo en la preparación de formulaciones de polvo a dispensar usando dispositivos pasivos, prefiriéndose procesos compresivos como o relacionados con Mechanofusion y Cyclomixing. Las colisiones entre las partículas en un molino de chorro están en cierto modo descontroladas, y por lo tanto los expertos en la técnica consideran improbable que esta técnica sería capaz de proporcionar la deposición deseada de un revestimiento de material aditivo sobre la superficie de las partículas activas.

Además, se creyó que, a diferencia de la situación con los procesos de tipo compresivo tales como Mechanofusion y Cyclomixing, se producía la segregación de los constituyentes del polvo en los molinos de chorro, de forma que las

partículas más finas, que se creía que eran las más eficaces, podrían escapar del proceso. Por el contrario, se pudo prever claramente cómo técnicas tales como Mecanofusion darían como resultado el revestimiento deseado.

5 Sin embargo, más recientemente, se ha mostrado que la molienda por chorro es un proceso atractivo para comoler partículas activas y de aditivo, especialmente para preparar formulaciones de polvo que se van a usar en dispositivos activos (véase la descripción en la solicitud de patente anterior publicada como WO 2004/001628).

10 Se debería también observar que también se creyó previamente que los procesos de molienda compresivos o por impactos se debían llevar a cabo en un sistema cerrado, a fin de prevenir la segregación de las diferentes partículas. Se ha encontrado que esto también es incierto, y que los procesos de comolienda usados en la presente invención no necesitan ser llevados a cabo en un sistema cerrado. Sorprendentemente se ha encontrado que, en un sistema abierto, la comolienda por chorro no da como resultado la pérdida de pequeñas partículas, incluso cuando se usa leucina como el material aditivo. Previamente se consideró que la leucina presenta algo de problema cuando se comuele en chorro.

15 Además, la comolienda por chorro a menores presiones puede producir polvos que se comportan bien en dispositivos pasivos, mientras que los polvos molidos a mayores presiones se pueden comportar mejor en dispositivos activos, tales como Aspirair™.

Los procesos de comolienda se pueden seleccionar específicamente para las partículas activas y de vehículo. Por ejemplo, las partículas activas se pueden comoler en chorro u homogeneizar con el aditivo, mientras que las partículas de vehículo se pueden mecanofundir con el aditivo.

20 Los procesos de comolienda según la presente invención se pueden llevar a cabo en dos o más etapas, para proporcionar efectos beneficiosos. Se pueden usar diversas combinaciones de tipos de comolienda y/o material aditivo, a fin de obtener ventajas. Dentro de cada etapa, se pueden usar múltiples combinaciones de comolienda y otras etapas de procesamiento.

25 Por ejemplo, se puede combinar la molienda a diferentes presiones y/o diferentes tipos de molienda o procesos de mezclamiento. El uso de múltiples etapas permite personalizar las propiedades de las partículas molidas para que se adecuen a un dispositivo inhalador particular, a un fármaco particular y/o a partes diana particulares del pulmón.

30 En una realización de la presente invención, el proceso de molienda es un proceso de dos etapas que comprende en primer lugar moler en chorro el fármaco por sí mismo a una presión de trituración adecuada para obtener los tamaños requeridos de partículas. Después, el fármaco molido se comuele con un material aditivo. Preferiblemente, esta segunda etapa se lleva a cabo a una menor presión de trituración, de forma que el efecto logrado es el revestimiento de las pequeñas partículas activas con el material aditivo. Este proceso de dos etapas puede producir mejores resultados que simplemente comoler el material activo y el material aditivo a una elevada presión de trituración.

El mismo tipo de proceso de molienda de dos etapas se puede llevar a cabo con las partículas del vehículo, aunque estas partículas, como regla, no se tienen que moler hasta tales tamaños pequeños de partículas.

35 En otra realización de la presente invención, las partículas compuestas, que opcionalmente se pueden haber producido usando el proceso de comolienda de dos etapas explicado anteriormente, sufren subsiguientemente una Mecanofusión. Esta etapa de Mecanofusión final puede "pulir" las partículas compuestas, frotando adicionalmente el material aditivo en las partículas. Esto proporciona propiedades beneficiosas proporcionadas por la Mecanofusión, en combinación con los tamaños de partículas muy pequeños obtenidos gracias a la comolienda por chorro. Tal etapa de Mecanofusión adicional es particularmente atractiva para partículas activas compuestas, especialmente cuando son muy pequeñas.

45 La reducción del tamaño de partículas se puede incrementar llevando a cabo la comolienda por chorro a temperaturas más bajas. Aunque el proceso de comolienda en chorro se puede llevar a cabo a temperaturas entre -20°C y 40°C, las partículas tenderán a ser más frágiles a menores temperaturas, y por lo tanto se romperán más fácilmente de manera que las partículas molidas tienden a ser incluso más pequeñas. Por lo tanto, en otra realización de la presente invención, la molienda en chorro se lleva a cabo a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura por debajo de 10°C, más preferiblemente a una temperatura por debajo de 0°C.

50 Los beneficios de los métodos según la presente invención se ilustran mediante los datos experimentales expuestos más abajo en los que los ejemplos 1-7 y 9 están fuera del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Budesonida mecanofundida con estearato de magnesio

Este ejemplo estudió estearato de magnesio procesado con budesonida. Las mezclas se prepararon mediante Mecanofusión usando el Hosokawa AMS-MINI, llevándose a cabo el mezclamiento durante 60 minutos a aproximadamente 4000 rpm.

El estearato de magnesio usado fue un grado estándar suministrado por Avocado Research Chemicals Ltd. El fármaco usado fue budesonida micronizada. Las propiedades del polvo se ensayaron usando el Miat Monohaler.

- 5 Las mezclas de budesonida y estearato de magnesio se prepararon a diferentes porcentajes en peso de estearato de magnesio. Se prepararon las mezclas de 5% p/p y 10% p/p, y después se ensayaron. Se llevaron a cabo los MSLIs y TSIs sobre las mezclas. Los resultados, que se resumen a continuación, indican una elevada eficacia de aerosolización. Sin embargo, este polvo tuvo malas propiedades de fluidez, y no se manejó fácilmente, dando una retención elevada en el dispositivo.

Formulación	FPF(ED)	FPD (mg)	ED (mg)	Método
Budesonida:estearato de magnesio (5% p/p)	73%	1,32	1,84	MSLI
Budesonida:estearato de magnesio (10% p/p)	80%	1,30	1,63	TSI

Ejemplo 2: Budesonida mecanofundida con lactosa fina y estearato de magnesio

- 10 Se llevó a cabo un estudio adicional para observar la Mecanofusión de un fármaco tanto con un agente de control de fuerzas como con partículas de lactosa fina. El aditivo o agente de control de fuerzas usado fue estearato de magnesio (Avocado), y la lactosa fina fue Sorbolac 400 (Meggie). El fármaco usado fue budesonida micronizada.

Las mezclas se prepararon mediante Mecanofusión de los tres componentes juntos usando el Hosokawa AMS-MINI, llevándose a cabo el mezclamiento durante 60 minutos a aproximadamente 4000 rpm.

- 15 Las formulaciones se prepararon usando las siguientes concentraciones de budesonida, estearato de magnesio y Sorbolac 400:

5% p/p de budesonida, 6% p/p de estearato de magnesio, 89% p/p de Sorbolac 400; y

20% p/p de budesonida, 6% p/p de estearato de magnesio, 74% p/p de Sorbolac 400.

- 20 Se llevaron a cabo los TSIs y MSLIs sobre las mezclas. Los resultados, que se resumen a continuación, indican que, a medida que aumenta la cantidad de budesonida en las mezclas, aumentan los resultados de FPF. La retención del dispositivo y de la cápsula fueron notablemente bajas en estos ensayos de dispersión (< 5%); sin embargo, se usó un nivel relativamente grande de estearato de magnesio, y éste se aplicó sobre toda la composición.

Formulación	FPF(ED) (TSI)	FPF(ED) (MSLI)
5:6:89	66,0%	70,1%
20:6:74	75,8%	-

- 25 Como una extensión a este trabajo, se investigaron adicionalmente diferentes métodos de mezclamiento de budesonida, estearato de magnesio y Sorbolac 400. Se prepararon dos formulaciones en el Glen Creston Grindomix. Esta mezcladora es una mezcladora de cuchillas de estilo procesador de alimentos convencional, con 2 cuchillas paralelas.

- 30 La primera de estas formulaciones fue una mezcla de 5% p/p de budesonida, 6% p/p de estearato de magnesio, 89% p/p de Sorbolac 400, preparada mezclando todos los componentes juntos a 2000 rpm durante 20 minutos. La formulación se ensayó mediante TSI, y los resultados, cuando se compararon con aquellos para las mezclas mecanofundidas, mostraron que la mezcla de Grindomix da menores resultados de FPF (véase la tabla a continuación).

- 35 La segunda formulación fue una mezcla de 90% p/p de una premezcla de estearato de magnesio mecanofundido:Sorbolac 400 (5:95) y 10% p/p de budesonida mezclada en el Grindomix durante 20 minutos. La formulación se ensayó mediante TSI y MSLI.

También se observó que esta formulación tuvo propiedades de fluidez notablemente buenas para un material que comprende tales partículas finas. Se cree que está asociado con el proceso de Mecanofusión.

Formulación	FPF (ED) (TSI)	FPF (MSLI)
Grindomix 5:6:89%	57,7	-
10% de budesonida en Grindomix (premezcla mecanofundida)	65,9	69,1

Ejemplo 3: Salbutamol mecanofundido con lactosa fina y estearato de magnesio

5 Se llevó a cabo un estudio adicional para observar la Mecanofusión de un fármaco alternativo con tanto un agente de control de fuerzas como con partículas de lactosa fina. El aditivo o agente de control de fuerzas usado fue estearato de magnesio, y la lactosa fina fue Sorbolac 400 (Meggle). El fármaco usado fue sulfato de salbutamol micronizado. Las mezclas se prepararon mediante Mecanofusión usando el Hosokawa AMS-MINI, mezclando durante 10 minutos a aproximadamente 4000 rpm.

Las formulaciones preparadas fueron:

- 10 20% p/p de salbutamol, 5% p/p de estearato de magnesio, 75% p/p de Sorbolac 400; y
20% p/p de salbutamol, 2% p/p de estearato de magnesio, 78% p/p de Sorbolac 400.

Se llevaron a cabo los NGIs sobre las mezclas, y los resultados se exponen a continuación. La retención del dispositivo y de la cápsula fueron nuevamente bajas en estos ensayos de dispersión (< 10%).

Formulación	FPF (ED)	FPF (ED)
20:5:75	80%	74%
20:2:78	78%	70%

Ejemplo 4: Preparación de formulación mecanofundida para uso en un dispositivo pasivo

- 15 Se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 20% de clomipramina micronizada, 78% de Sorbolac 400 (lactosa fina) y 2% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, con el equipo funcionando al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de enfriamiento. El equipo se hizo funcionar a 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, y se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.
- 20 Se rellenaron 20 mg de la formulación de polvo recogida en cápsulas de tamaño 3, y se dispararon desde un Miat Monohaler en un NGI. La FPF medida fue buena, siendo mayor que 70%.

25 Los datos anteriores sugieren que el contenido de estearato de magnesio en la región 5-20% produjo la mayor dispersabilidad. Por encima de estos niveles, la experiencia sugiere que se podría producir una pegajosidad significativa dentro del dispositivo, y las cantidades usadas fueron innecesarias para una mejora adicional del comportamiento.

Los valores de la fracción de partículas finas se obtuvieron consistentemente en el intervalo 50 a 60%, y fueron el doble en comparación con los controles que no contienen estearato de magnesio.

Ejemplo 5: Apomorfina mecanofundida y lactosa fina mecanofundida

- 30 En primer lugar, se pesaron 15 g de apomorfina micronizada y 0,75 g de leucina en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó entonces, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

35 A continuación, se pesaron 19 g de lactosa Sorbolac 400 y 1 g de leucina en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

- 40 Se combinaron 4,2 g de material a base de apomorfina y 15,8 g del material a base de Sorbolac en una mezcladora de alto cizallamiento durante 5 minutos, y el polvo resultante se hizo pasar entonces a través de un tamiz de 300 micrómetros para formar la formulación final. 2 mg de la formulación de polvo se llenaron en blísters y se dispararon desde un dispositivo Aspirair en un NGI. Se obtuvo una FPF de alrededor de 50% con un MMAD de 1,5 micrómetros, ilustrando que este sistema dio una dispersión muy buena. La retención del dispositivo fue también muy baja, quedando sólo ~1% en el dispositivo y 7% en el blíster.

45

Ejemplo 6: Clomipramina mecanofundida y lactosa fina mecanofundida

5 En primer lugar, se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 95% de clomipramina micronizada y 5% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó entonces, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

10 A continuación, se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 99% de lactosa Sorbolac 400 y 1% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

Se combinaron 4 g del material a base de clomipramina y 16 g del material a base de Sorbolac en una mezcladora de alto cizallamiento durante 10 minutos, para formar la formulación final. 20 mg de la formulación de polvo se llenaron en cápsulas de tamaño 3, y se dispararon desde un Miat Monohaler en un NGI.

15 Ejemplo 7: Teofilina mecanofundida y lactosa fina mecanofundida

20 En primer lugar, se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 95% de teofilina micronizada y 5% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó entonces, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

25 A continuación, se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 99% de lactosa Sorbolac 400 y 1% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

Se combinaron 4 g del material a base de teofilina y 16 g del material a base de Sorbolac en una mezcladora de alto cizallamiento durante 10 minutos, para formar la formulación final.

Se llenaron 20 mg de la formulación de polvo en cápsulas de tamaño 3, y se dispararon desde un Miat Monohaler en un NGI.

30 El agente activo usado en este ejemplo, teofilina, se puede sustituir por otros inhibidores de fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de fosfodiesterasa tipo 3, 4 ó 5, así como otros no específicos.

Ejemplo 8: Clomipramina molida en chorro y lactosa fina mecanofundida

20 g de una mezcla que comprende 95% de clomipramina micronizada y 5% de estearato de magnesio se comolieron por chorro en un molino de chorro Hosokawa AS50.

35 Se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 99% de Sorbolac 400 (lactosa fina) y 1% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

40 Se combinaron 4 g del material a base de clomipramina y 16 g del material a base de Sorbolac en una mezcladora de alto cizallamiento durante 10 minutos, para formar la formulación final. Se rellenaron 20 mg de la formulación de polvo en cápsulas de tamaño 3, y se dispararon desde un Miat Monohaler en un NGI.

45 Se comolieron en chorro un número de fármacos micronizados con estearato de magnesio con el fin de sustituir la clomipramina en este ejemplo. Estos fármacos micronizados incluyeron budesonida, formoterol, salbutamol, glicopirrolato, heparina, insulina y clobazam. Otros compuestos se consideran adecuados, incluyendo las clases de agentes activos y los ejemplos específicos enumerados anteriormente.

Ejemplo 9: Broncodilatador molido en chorro y lactosa fina mecanofundida

20 g de una mezcla que comprende 95% de fármaco broncodilatador micronizado y 5% de estearato de magnesio se comolieron por chorro en un molino de chorro Hosokawa AS50.

50 Se pesaron 20 g de una mezcla que comprende 99% de lactosa Sorbolac 400 y 1% de estearato de magnesio en el sistema de Mecanofusión de Hosokawa AMS-MINI vía un embudo unido al puerto más grande en la tapa, funcionando el equipo al 3,5%. El puerto se cerró herméticamente, y se encendió el agua de refrigeración. El equipo

se hizo funcionar al 20% durante 5 minutos, seguido de 80% durante 10 minutos. El equipo se apagó, se desmanteló, y la formulación resultante se recuperó mecánicamente.

5 Se combinaron 4 g del material a base de fármaco y 16 g del material a base de Sorbolac en una mezcladora de alto cizallamiento durante 10 minutos, para formar la formulación final. Se rellenaron 20 mg de la formulación de polvo en cápsulas de tamaño 3, y se dispararon desde un Miat Monohaler en un NGI.

Se espera que los resultados de estos experimentos muestren que las formulaciones de polvo preparadas usando el método según la presente invención muestren propiedades mejoradas adicionales tales como FPD, FPF, así como una buena fluidez y una retención en el dispositivo y deposición en la garganta reducidas.

10 Según la presente invención, el % p/p de material aditivo variará típicamente. En primer lugar, cuando el material aditivo se añade al fármaco, la cantidad usada está preferiblemente en el intervalo de 0,1% a 50%, más preferiblemente 1% a 20%, más preferiblemente 2% a 10%, y lo más preferible 3 a 8%. En segundo lugar, cuando el material aditivo se añade a las partículas del vehículo, la cantidad usada está preferiblemente en el intervalo de 0,01% a 30%, más preferiblemente de 0,1% a 10%, preferiblemente 0,2% a 5%, y lo más preferible 0,5% a 2%. La cantidad de material aditivo usado preferiblemente en relación con las partículas del vehículo dependerá
15 enormemente del tamaño y por tanto del área superficial de estas partículas.

Ejemplo 10: Estudio de Lactosa

Se realizó un estudio para caracterizar los cambios en las propiedades de las partículas finas del vehículo, y de las partículas ultrafinas del fármaco, cuando se comuelen con un material aditivo.

20 Como modelo para un fármaco, se seleccionó lactosa ultrafina micronizada, puesto que ya está disponible en una forma micronizada y posee un peligro reducido en comparación con la manipulación de sustancias farmacéuticamente activas. La lactosa ultrafina también se considera como un material particularmente cohesivo, y por tanto la mejora de su dispersabilidad representa un reto importante.

25 Meggle Sorbolac 400 y Meggle Extra Fine se seleccionaron como los grados de vehículo fino, puesto que ya están disponibles. Sin embargo, se pueden usar otros grados de lactosa, tales como los producidos por DMV, Borculo, Foremost y otros proveedores, o un grado obtenido a medida para tal fin, en tanto que satisfaga el intervalo de tamaños indicado.

La bibliografía revela diversos tipos posibles de ensayos, incluyendo la medición de la fluidez del polvo, la cohesión del polvo, el cizallamiento del polvo, y la pulverulencia del polvo.

30 En el primer caso, se ensayaron varias características básicas del polvo. Estas fueron la porosidad y área superficial usando el sistema de BET de Coulter SA 3100, y el tamaño de partículas, que se midió usando un Mastersizer 2000, fabricado por Malvern Instruments, Ltd. (Malvern, UK). A esto le siguió el examen de varias propiedades estándar del polvo, usando el aparato medidor de polvo de Hosokawa.

Porosidad

La porosidad del polvo se midió usando el sistema de BET de Coulter SA 3100, con los siguientes resultados.

Muestra	Volumen total de poros (ml/g)
Sorbolac	0,0027
Sorbolac mecanofundida (60 min.)	0,0044
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) mecanofundidos (60 min.)	0,0056
Sorbolac y estearato de magnesio mecanofundidos (95:5) (60 min.)	0,0052

35 La microporosidad de las partículas de lactosa también se muestra en la gráfica de la Figura 1.

Aunque el volumen total de poros no aumenta significativamente con el procesamiento, se observan diferencias insuficientes en los diferentes tamaños de poros para usar el ensayo de la porosidad como una medida del proceso. Por lo tanto, también se llevó a cabo la medida del tamaño de partículas de Malvern de una dispersión de polvo húmedo. Los resultados se resumen a continuación.
40

Muestra	Área superficial (m ² /g)	Malvern d ₅₀ (µm)
Sorbolac	1,023	8,760
Estearato de magnesio	13,404	9,145
Sorbolac mecanofundida (60 min.)	1,189	7,525
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) mecanofundidos (0 min.)	1,562	8,191
Sorbolac y estearato de magnesio mecanofundidos (98:2) (60 min.)	1,496	9,112
Sorbolac y estearato de magnesio (95:5) mecanofundidos (0 min.)	2,028	8,281
Sorbolac y estearato de magnesio (95:5) mecanofundidos (60 min.)	0,961	8,551
Lactosa extra fina	0,798	16,523
Lactosa extra fina mecanofundida (60 min.)	0,714	18,139
Lactosa extra fina y estearato de magnesio (98:2) mecanofundidos (60 min.)	1,195	17,703
Sorbolac ciclomezclada (60 min.)	1,629	7,894
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (0 min.)	1,617	
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (5 min.)	1,473	
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (10 min.)	1,442	
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (20 min.)	1,383	
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (40 min.)	1,404	
Sorbolac y estearato de magnesio (98:2) ciclomezclados (60 min.)	1,425	
Sorbolac y estearato de magnesio (95:5) ciclomezclados (0 min.)	1,779	

Aunque el área superficial no disminuye a medida que aumenta el tiempo de procesamiento, esto se puede explicar probablemente debido a que el estearato de magnesio se corre sobre la superficie.

5 Aparato medidor de polvo de Hosokawa

Este sistema mide varios parámetros diferentes, incluyendo: ángulo de reposo; densidad aparente aireada; densidad aparente empaquetada; ángulo de la espátula antes y después del impacto; ángulo de caída; y dispersabilidad.

El sistema calcula entonces otros parámetros/índices, incluyendo: ángulo de diferencia (reposo-caída); compresibilidad (índice de Carr); ángulo medio de la espátula; y uniformidad (basado en d₁₀ y d₆₀).

10 Se ensayaron diversos polvos usando este sistema, y los datos resultantes se resumen en las Tablas 1 a 5, mostrados en las Figuras 2 a 6, respectivamente.

Como se puede observar de los datos, al procesar con estearato de magnesio (Mg St), virtualmente todos los polvos mostraron una tendencia a disminuir el ángulo de reposo y el ángulo de caída, y a incrementar la densidad aparente y la dispersabilidad.

15 Para la lactosa Sorbolac 400 y la lactosa ultrafina, que están dentro del intervalo de tamaños considerado adecuado para uso como el vehículo según la presente invención, los polvos mecanofundidos con estearato de magnesio muestran caídas muy considerables en el ángulo de reposo y el ángulo de caída, así como incrementos en la densidad aparente aireada, en comparación con el material bruto (véanse las Tablas 1 y 2). Cuando el polvo se mezcla usando una mezcla de bajo cizallamiento, se usó en este estudio una mezcladora Turbula, no se observó ninguno de estos cambios (véase la Tabla 1).

La Tabla 3 muestra Sorbolac 400 ciclomezclada con estearato de magnesio. En estos ejemplos, se observan caídas considerables en el ángulo de reposo y el ángulo de caída, así como incrementos de la densidad aparente aireada. Sin embargo, estos cambios generalmente son ligeramente menores que los observados cuando la Sorbolac 400 y el estearato de magnesio se mecanofunden. Esto es consistente con la intensidad creciente de los métodos de procesamiento que producen niveles crecientes de efecto.

La Tabla 4 muestra lactosa micronizada, que en estos ensayos se usó para representar un fármaco micronizado modelo. Desafortunadamente, la variabilidad de los resultados fue mayor, y los datos proporcionados, especialmente para el ángulo de reposo, y el ángulo de caída para el material bruto, no se consideraron fiables. La densidad aumentó, pero todavía fue relativamente baja. Se observó que estos polvos son altamente cohesivos. Incluso después de la Mecanofusión, sólo se observaron ligeras mejoras, en contraste con los cambios drásticos visibles del polvo para Sorbolac 400 y la lactosa ultrafina.

La Tabla 5 muestra SV003, un material vehículo de lactosa grande tradicional. En este caso, el polvo mecanofundido con estearato de magnesio muestra caídas más pequeñas en el ángulo de reposo, y ningún cambio en el ángulo de caída (en el que permanece en un nivel ya bajo en su estado original). De forma similar, la densidad aparente aireada aumentó ligeramente, pero desde un nivel ya alto.

De este modo, los resultados indican que las partículas del vehículo comolidas dentro del intervalo preferido de tamaños para la presente invención, y las partículas de fármaco modelo comolidas, mostraron una tendencia a disminuir en el ángulo de reposo, a incrementar la densidad aparente, y a aumentar la dispersibilidad. Estas propiedades se habrían anticipado conjuntamente con una cohesión reducida. Se observó que esta mejora aumenta al aumentar la intensidad de los métodos de comolienda y al aumentar los niveles de material aditivo (estearato de magnesio). Este resultado es una mejora en el comportamiento de una formulación que contiene el vehículo en un inhalador, en términos de dosis emitida mejorada, y en términos de dosis de partículas finas mejorada, especialmente la dosis de partículas finas de dosis medida.

La dosis medida (MD) de una formulación de polvo seco es la masa total de agente activo presente en la forma medida presentada por el dispositivo inhalador en cuestión. Por ejemplo, la MD puede ser la masa de agente activo presente en una cápsula para un dispositivo Cyclohaler™, o en un blíster de hoja metálica en un dispositivo Gyrohaler™.

La dosis emitida (ED) es la masa total del agente activo emitido desde el dispositivo tras el accionamiento. No incluye el material que queda en las superficies interna o externa del dispositivo, o en el sistema de medida, incluyendo, por ejemplo, la cápsula o blíster. La ED se mide recogiendo la masa emitida total desde el dispositivo en un aparato identificado frecuentemente como un aparato de toma de muestras de uniformidad de dosis (DUSA), y recuperando ésta mediante un ensayo químico en húmedo cuantitativo validado (es posible un método gravimétrico, pero éste es menos preciso).

La dosis de partículas finas (FPD) es la masa total de agente activo que es emitida desde el dispositivo tras el accionamiento, que está presente en un tamaño de partículas aerodinámico menor que un límite definido. Este límite se toma generalmente como 5 µm si no se señala expresamente un límite alternativo, tal como 3 µm, 2 µm o 1 µm, etc. La FPD se mide usando un impactor, tal como un impactor de dos etapas (TSI), un impactor de múltiples etapas (MSI), un impactor de cascada de Andersen (ACI) o un Impactor de Próxima Generación (NGI). Cada impactor tiene puntos de corte de la colección de tamaños de partículas aerodinámicos predeterminados para cada etapa. El valor de FPD se obtiene mediante interpretación de la recuperación del agente activo etapa por etapa cuantificada mediante un ensayo químico en húmedo cuantitativo validado (es posible un método gravimétrico, pero éste es menos preciso) en el que se usa un corte de etapa simple para determinar FPD, o se usa una interpolación matemática más compleja de la deposición etapa por etapa.

La fracción de partículas finas (FPF) se define normalmente como la FPD dividida entre la ED y expresada como porcentaje. Aquí, la FPF de ED se denomina como FPF(ED), y se calcula como $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$.

La fracción de partículas finas (FPF) también se puede definir como la FPD dividida entre la MD y expresada como porcentaje. Aquí, la FPF de MD se denomina como FPF(MD), y se calcula según $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$.

Medición de Flodex

Un medio para evaluar la fluidez del polvo es usar el aparato de ensayo de polvos Flodex™ (Hansen Research).

El Flodex proporciona un índice, a lo largo de una escala de 4 a 40 mm, de la capacidad de fluidez de los polvos. El análisis se puede realizar colocando 50 g de una formulación en la cámara de retención del Flodex vía un embudo, permitiendo que la formulación repose durante 1 minuto, y liberando entonces la puerta trampa del Flodex para abrir un orificio en la base de la cámara de retención. Se pueden usar diámetros de orificios de 4 a 34 mm, para medir el índice de la capacidad fluidez. La capacidad de fluidez de una formulación dada se determina como el diámetro de orificio más pequeño a través del cual el flujo de la formulación es suave.

Índice de Carr

Una formulación se puede caracterizar por sus parámetros de densidad/capacidad de fluidez y uniformidad de distribución del ingrediente activo. El volumen aparente y la densidad aparente se pueden ensayar según el método descrito en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.).

- 5 Se vierten mezclas de polvo (100 g) en un cilindro graduado de vidrio, y se lee el volumen aparente no sedimentado V_0 ; la densidad aparente antes de la sedimentación (d_v) se calculó dividiendo el peso de la muestra entre el volumen V_0 . Después de 1250 golpecitos con el aparato descrito, se lee el volumen aparente después de la sedimentación (V_{1250}), y se calcula la densidad aparente después de la sedimentación (d_s). Las propiedades de fluidez se ensayaron según el método descrito en la Eur. Ph.
- 10 Entonces se vertieron mezclas de polvo (alrededor de 110 g) en un embudo seco equipado con un orificio de un diámetro adecuado que es bloqueado por medios adecuados. La abertura del fondo del embudo no está bloqueada, y se registra el tiempo necesario para que toda la muestra salga del embudo. La capacidad de fluidez se expresa en segundos y décimas de segundo con relación a 100 g de muestra.

- 15 La capacidad de fluidez también se puede evaluar a partir del índice de Carr calculado según la siguiente fórmula:
índice de Carr (%) = $((d_s - d_v)/d_s) \times 100$.

Un índice de Carr menor que 25 se considera habitualmente indicativo de buenas características de fluidez.

- 20 La uniformidad de distribución del ingrediente activo se puede evaluar extrayendo 10 muestras, cada una equivalente a alrededor de una única dosis, procedente de diferentes partes de la mezcla. La cantidad de ingrediente activo de cada muestra se puede determinar mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC).

Determinación de los comportamientos del aerosol

Una cantidad de polvo para inhalación se puede ensayar cargándola en un inhalador de polvo seco y disparando la dosis en un impactor, usando los métodos como se definen en las Farmacopeas Europea o de Estados Unidos.

SEM

- 25 Este es un método potencialmente útil que se puede usar para identificar polvos que muestran baja cohesión, grandes aglomerados de estearato de magnesio, y cambios en la morfología de la superficie tras el procesamiento y/o segregación.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cromatografía de gases inversa (IGC)

- 30 Estas técnicas pueden ser útiles para cuantificar la energía de la superficie y la producción de material amorfo durante el procesamiento de las partículas del polvo. El material amorfo se considera como potencialmente dañino para la estabilidad a largo plazo de formulaciones de polvo, haciéndolos que tiendan a la recristalización.

- 35 Se han considerado los parámetros de caracterización del polvo tales como los índices de fluidez o formas de caracterización de la superficie. El aparato de ensayo de polvos de Hosokawa proporcionó un buen ensayo para cualificar cambios en las propiedades del polvo. Los polvos mecanofundidos mostraron una tendencia a disminuir el ángulo de reposo, a incrementar la densidad aparente e incrementar la dispersabilidad. Sin embargo, a medida que las partículas se aproximan al tamaño micrométrico, estos ensayos con el aparato de ensayo de polvos de Hosokawa fueron menos equivocados. También, estos parámetros pueden no estar relacionados directamente con el comportamiento durante la aerosolización.

- 40 Así como la caracterización de los polvos del componente del fármaco y del vehículo fino, estos ensayos con el aparato de ensayo de polvo de Hosokawa también son útiles caracterizando la formulación combinada final, en la que las propiedades de la formulación final son ventajosamente similares a las propiedades del vehículo fino comolido. Consiguientemente, la formulación combinada tendrá buenas propiedades de fluidez y proporcionará buena retención del dispositivo.

- 45 Además, se retiene la buena dispersabilidad del componente farmacéutico, proporcionando niveles elevados de fracción de partículas finas y de dosis de partículas finas, como se mide mediante ensayos *in vitro* estándar. Tales mejoras también son consistentes, proporcionando menos variabilidad en los resultados del ensayo obtenidos que para los enfoques de formulaciones tradicionales.

- 50 Otra ventaja muy importante del sistema de la presente invención es la consistencia del comportamiento elevado. Uno de los muchos beneficios de la consistencia es que también puede conducir a la reducción de los efectos secundarios adversos experimentados, puesto que permitirá administrar una dosis total más pequeña que sea posible cuando se basa en niveles convencionales de eficacia del inhalador u otras rutas de administración. En particular, permite seleccionar como dianas ventanas de dosificación específicas en las que el efecto terapéutico está maximizado, a la vez que se provocan los mínimos efectos secundarios.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporcionan formulaciones que son obtenibles mediante los métodos según el primer aspecto de la invención.

5 En composiciones de polvo de la presente invención, al menos algunas de las partículas compuestas pueden estar en forma de aglomerados, preferiblemente aglomerados inestables. Sin embargo, cuando se incluyen partículas activas compuestas en una composición farmacéutica, el material aditivo promueve la dispersión de las partículas activas compuestas al administrar esa composición a un paciente, vía el accionamiento de un inhalador. En la turbulencia creada al accionar el dispositivo inhalador, el aglomerado se rompe, liberando las partículas compuestas de tamaño respirable.

10 Las partículas de polvo según la presente invención, que se pueden preparar como se describe aquí, no son partículas de "baja densidad", como se tiende a favorecer en la técnica anterior. Tales partículas de baja densidad pueden ser difíciles y caras de preparar. De hecho, previamente, los expertos en la técnica sólo han dado a conocer un comportamiento elevado en relación con partículas de polvo que se han preparado usando técnicas de procesamiento imaginativas tales como el secado por pulverización complejo, lo que da como resultado partículas de baja densidad. Por el contrario, las partículas de la presente invención se obtienen usando procesos muy simples y económicos.

15 En contraste con la sugerencia en la técnica anterior, puede ser ventajoso no producir partículas importantemente agujereadas o arrugadas, ya que éstas pueden producir polvos de baja densidad, con un número muy elevado de oquedades entre partículas. Se ha informado que tales polvos tienen buenas características de fluidez y dispersión, pero ocupan un volumen grande con relación a su masa como consecuencia de su forma, y pueden dar como resultado problemas de empaquetamiento, es decir, pueden requerir blísters o cápsulas mucho más grandes para contener una masa dada de polvo.

20 En una realización de la presente invención, los polvos tienen una densidad compactada por percusión de al menos 0,1 g/cc, al menos 0,2 g/cc, al menos 0,3 g/cc, al menos 0,4 g/cc o al menos 0,5 g/cc.

Ejemplo 11: Análisis químico superficial de los polvos

25 El objetivo del análisis es identificar la presencia de estearato de magnesio sobre la superficie de un polvo comicronizado modelo. Los polvos modelo se procesaron de dos formas diferentes, representando una un proceso de mezclamiento farmacéutico convencional, y siendo el otro el proceso de Mecanofusión intensiva que es el objeto de la invención. El objetivo fue mostrar el contraste en la eficacia del revestimiento de la superficie. En este caso, el material modelo fue lactosa micronizada, que podría representar un fármaco micronizado o un vehículo fino.

30 Los polvos se han analizado usando tanto TOF-SIMS como XPS. TOF-SIMS proporciona un espectro de masas del nanometro más externo de la superficie, y se usa aquí para evaluar si el recubrimiento con estearato de magnesio de la lactosa es completo o está en parches. XPS proporciona un espectro representativo de los 10 nm más externos de la superficie de la muestra, y se usa aquí en comparación con los datos de TOF-SIMS para evaluar la profundidad del recubrimiento del estearato de magnesio sobre la superficie de la lactosa.

35 Además, los polvos se estudiaron usando el instrumento Zetasizer 3000HS (Malvern Instruments Ltd., UK). Cada muestra se ensayó en ciclohexano, y se obtuvieron medidas del potencial zeta.

Se prepararon las siguientes muestras de polvo para el ensayo:

lactosa;

lactosa/estearato de magnesio 19/1 mezclando mediante una mezcladora Turbula; y

40 lactosa/estearato de magnesio 19/1 mezclando mediante Mecanofusión.

TOF-SIMS

SIMS es una técnica analítica cualitativa de la superficie, que es capaz de producir un espectro de masas de alta resolución del nanometro más externo de una superficie.

45 De forma breve, el proceso de SIMS implica bombardear la superficie de la muestra con un haz de iones primarios (por ejemplo cesio o galio). La colisión de estos iones con átomos y moléculas en la superficie da como resultado la transferencia de energía a ellos, provocando su emisión desde la superficie. Los tipos de partículas emitidas desde la superficie incluyen iones positivos y negativos (denominados iones secundarios), especies neutras y electrones. Sólo se miden iones secundarios en SIMS. Dependiendo del tipo de polarización aplicada a la muestra, los iones positivos o negativos se dirigen hacia un espectrómetro de masa. Estos iones se analizan entonces en términos de su relación masa a carga (m/z), produciendo un espectro de masas de iones positivos o negativos de recuentos detectados frente a m/z . Diferentes fragmentos serán el diagnóstico de diferentes componentes de la superficie. TOF-SIMS es una técnica avanzada que tiene una sensibilidad incrementada (sensibilidad « partes por millón (ppm)»), una resolución másica y un intervalo de masas comparado con las técnicas de SIMS convencionales. Se usó SIMS que funciona en modo *estático* para determinar la composición química de la monocapa superior de la

superficie. En condiciones de SIMS estático, la dosis de iones primarios está limitada, de forma que estadísticamente el área de la muestra analizada por el haz de iones se expone al haz sólo una vez, y de forma que el espectro generado es representativo de una superficie prístina.

5 El análisis mediante TOF-SIMS de la muestra mezclada con Turbula (lactosa/estearato de magnesio 19/1 mezclado por Turbula) indicó la presencia tanto de lactosa como de estearato de magnesio tanto en el espectro de masas positivas como negativas, como se muestra en la tabla a continuación. La presencia de lactosa en los espectros indica que el recubrimiento de la superficie de estearato de magnesio es incompleto.

10 El análisis mediante TOF-SIMS de la muestra mezclada por Mecanofusión (lactosa/estearato de magnesio 19/1 comolidos mediante Mecanofusión) también indicó la presencia tanto de lactosa como de estearato de magnesio tanto en los espectros de masas positivas como negativas. La presencia de lactosa en los espectros indica que el recubrimiento superficial de estearato de magnesio es incompleto.

Es importante señalar que los espectros de SIMS no son cuantitativos, y de este modo las intensidades de los picos no se pueden tomar como un reflejo del grado de recubrimiento de la superficie.

XPS

15 XPS es una técnica analítica de superficie que puede cuantificar la cantidad de especies químicas diferentes en los 10 nm más externos de una superficie. En la forma más simple de análisis, XPS mide la cantidad relativa de cada elemento presente. La identificación elemental cuantitativa se puede lograr hasta 1 átomo en 1000. Todos los elementos presentes se pueden detectar a excepción del hidrógeno. El análisis elemental puede ser esencial determinando la cantidad de un contaminante de la superficie, o para cuantificar cualquier especie de la superficie
20 con un tipo elemental único.

Muestra	Composición en porcentaje atómico relativo (%)		
	C	O	Mg
Lactosa			
Medida 1	54,47	45,43	Nd*
Medida 2	55,29	44,71	Nd*
Media	54,9	45,1	<0,1
Lactosa/Estearato de magnesio (Turbula)			
Medida 1	61,23	38,00	0,44
Medida 2	60,40	39,02	0,50
Media	60,8	38,5	0,5
Lactosa/Estearato de magnesio (Mechanofusion)			
Medida 1	81,39	17,07	1,51
Medida 2	80,72	17,80	1,49
Media	81,1	17,4	1,5
* Nd = no detectado (<0,1 % atómico)			

25 El análisis mediante XPS de la muestra de lactosa/estearato de magnesio 19/1 mezclada mediante Turbula reveló la presencia de magnesio sobre la superficie de la lactosa, indicando la presencia de estearato de magnesio. Usando el porcentaje de presencia de magnesio sobre la superficie, se calcula que el estearato de magnesio contribuye un 20% de la señal global de los 10 nm más externos de la superficie de la muestra. El pico que se ajusta a la corteza 1s de carbono permite la identificación y cuantificación de las funcionalidades presentes en la superficie. El claro incremento en los centros de carbono C-H/C-C en la superficie se adscribe al recubrimiento de estearato de magnesio, y demuestra un grado similar de intensidad de señal al predicho a partir de la abundancia de magnesio.

30 El análisis mediante XPS de la muestra de lactosa/estearato de magnesio 19/1 mezclada mediante Mecanofusión demuestra nuevamente la presencia de estearato de magnesio sobre la superficie de lactosa, tanto por la

abundancia de magnesio como por el incremento de la funcionalidad C-C/C-H con respecto a lo que se observa en la lactosa pura. Usando el porcentaje de magnesio en el espectro, se calcula que el estearato de magnesio contribuye un 61,5% de la señal de los 10 nm más externos de la superficie de la muestra. Se observa un incremento de magnitud similar para el recubrimiento de C-C/C-H.

5 La funcionalidad de carboxilo presente en la superficie de la lactosa se puede atribuir lo más probablemente a la contaminación de la superficie, y como tal el grupo carboxilo no se usa para evaluar el grado de recubrimiento de estearato de magnesio. Sin embargo, para las dos muestras mezcladas, el grado de funcionalidad carboxílica sigue la misma tendencia que para los incrementos de magnesio y de C-C/C-H.

10 La muestra mezclada mediante Mecanofusión demuestra cantidades significativamente incrementadas de estearato de magnesio en la superficie, con respecto a la muestra mezclada con Turbula. Estas diferencias podrían reflejar un engrosamiento del recubrimiento de estearato de magnesio o un recubrimiento superficial incrementado dado el recubrimiento incompleto como se demuestra mediante el análisis por TOF-SIMS.

Muestra	% de área de la cubierta espectral 1s de C			
	C-C	C-O	O-C-O	O-C=O
Lactosa				
Medida 1	6,4	70,9	18,0	4,7
Medida 2	4,4	57,8	22,0	12,8
Media	5,5	64,3	20,0	8,7
Lactosa/Estearato de magnesio (Turbula)				
Medida 1	25,8	57,5	14,7	2,1
Medida 2	24,7	58,8	15,0	1,6
Media	25,2	58,1	14,8	1,8
Lactosa/Estearato de magnesio (Mechanofusion)				
Medida 1	75,7	16,1	3,9	4,3
Medida 2	73,9	17,2	4,5	4,5
Media	74,8	16,6	4,2	4,4

15 En conclusión, ambas muestras mezcladas demuestran un recubrimiento incompleto de estearato de magnesio, pero con alrededor de tres veces más de estearato de magnesio presente sobre la muestra mezclada mediante Mecanofusión que la muestra de Turbula en los 10 nm superiores de la superficie.

Potencial Zeta

Zetasizer mide el potencial zeta. Esto es una medida del potencial eléctrico en una partícula en suspensión en el plano hidrodinámico de cizallamiento. Los resultados se resumen según lo siguiente:

Muestra	Potencial Zeta (mV)
Lactosa	35,5
Lactosa/Estearato de magnesio (19/1) (Turbula)	4,8
Lactosa/Estearato de magnesio (19/1) (Mechanofusion)	-34,8

20 Cada resultado es una media de 10 medidas. Los datos se presentan en la Figura 7. Esta técnica muestra una clara diferencia en las medidas del potencial zeta, como una función del proceso de revestimiento de la superficie, en el que el recubrimiento mejorado de estearato de magnesio está indicado por un potencial zeta cada vez más negativo.

25 Estos resultados demuestran que la aplicación del material aditivo a partículas finas o ultrafinas del vehículo o a partículas activas mediante mezclamiento o amasado convencional, por ejemplo usando una mezcladora de bajo

cizallamiento como una mezcladora Turbula, no proporciona la misma mejora en el comportamiento del polvo como el uso del proceso de comolienda según la presente invención. Este último proceso parece fundir literalmente el material aditivo a las superficies de las partículas activas o del vehículo.

5 Los polvos de la presente invención son extremadamente flexibles y por lo tanto tienen un amplio número de aplicaciones, tanto para aplicación local de fármacos en los pulmones como para el suministro sistémico de fármacos vía los pulmones.

La presente invención también es aplicable al suministro nasal, y a formulaciones de polvo destinadas para este modo alternativo de administración a la mucosa nasal.

10 Las formulaciones según la presente invención se pueden administrar usando dispositivos activos o pasivos, puesto que ahora se ha identificado cómo se puede personalizar la formulación al dispositivo usado para dispensarla, lo que significa que se pueden superar las desventajas percibidas de dispositivos pasivos en los que se busca un comportamiento elevado.

15 En un dispositivo pasivo, la respiración del paciente es la única fuente de gas que proporciona una fuerza motora en el dispositivo. Los ejemplos de dispositivos inhaladores de polvo seco "pasivos" incluyen el RotahalerTM y DiskhalerTM (GlaxoSmithKline) y el TurbohalerTM (Astra-Draco) y NovolizerTM (Viatris GmbH).

El tamaño de las dosis puede variar desde microgramos hasta decenas de miligramos. El hecho de que se puedan usar partículas densas, contrariamente al pensamiento convencional, significa que se pueden administrar mayores dosis sin necesidad de administrar grandes volúmenes de polvo y los problemas asociados con ello.

20 Las formulaciones de polvo seco se pueden medir previamente y mantener en blísters de hojas metálicas que ofrecen protección química y física a la vez que no son perjudiciales para el comportamiento global. De hecho, las formulaciones así envasadas tienden a ser estables durante largos períodos de tiempo, lo que es muy beneficioso, especialmente desde un punto de vista comercial y económico.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una formulación de polvo para un dispositivo pasivo, en el que las partículas de glicopirrolato se comuelen con estearato de magnesio, las partículas de lactosa se comuelen por separado con estearato de magnesio y las partículas de glicopirrolato y lactosa comolidas se combinan a continuación.
- 5 2. Un método como se reivindica en la Reivindicación 1, en el que la comolienda es por Mechanofusion, Cyclomixing o molienda por impacto tal como molienda de bolas, molienda de chorro o molienda que utiliza un homogeneizador de alta presión o combinaciones de estos.
3. Un método como se reivindica en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en el que las partículas de glicopirrolato y las partículas de lactosa se comuelen utilizando diferentes procesos de molienda.
- 10 4. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de glicopirrolato tienen un diámetro de menos de 10 µm.
5. Un método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la formulación de polvo incorpora estearato de magnesio en la superficie tanto de las partículas de glicopirrolato como de las partículas de lactosa.
- 15 6. Una formulación de polvo para un dispositivo pasivo que comprende glicopirrolato, estearato de magnesio y lactosa, en el que la formulación de polvo incorpora estearato de magnesio en la superficie tanto de las partículas de glicopirrolato como de las partículas de lactosa y en el que cuando se añade estearato de magnesio al glicopirrolato, la cantidad utilizada es de un 3 a un 8% p/p.
- 20 7. Una formulación de polvo de acuerdo con la reivindicación 6, pudiendo obtenerse la formulación comoliendo partículas de glicopirrolato con estearato de magnesio, comoliendo por separado partículas de lactosa con estearato de magnesio y combinando las partículas de glicopirrolato comolidas y de lactosa comolidas.
8. Una formulación de polvo de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que el estearato de magnesio forma un recubrimiento discontinuo en las superficies de las partículas de glicopirrolato y de lactosa.
9. Un método o formulación de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en los que la formulación de polvo tiene una densidad compactada de al menos 0,1 g/cc.

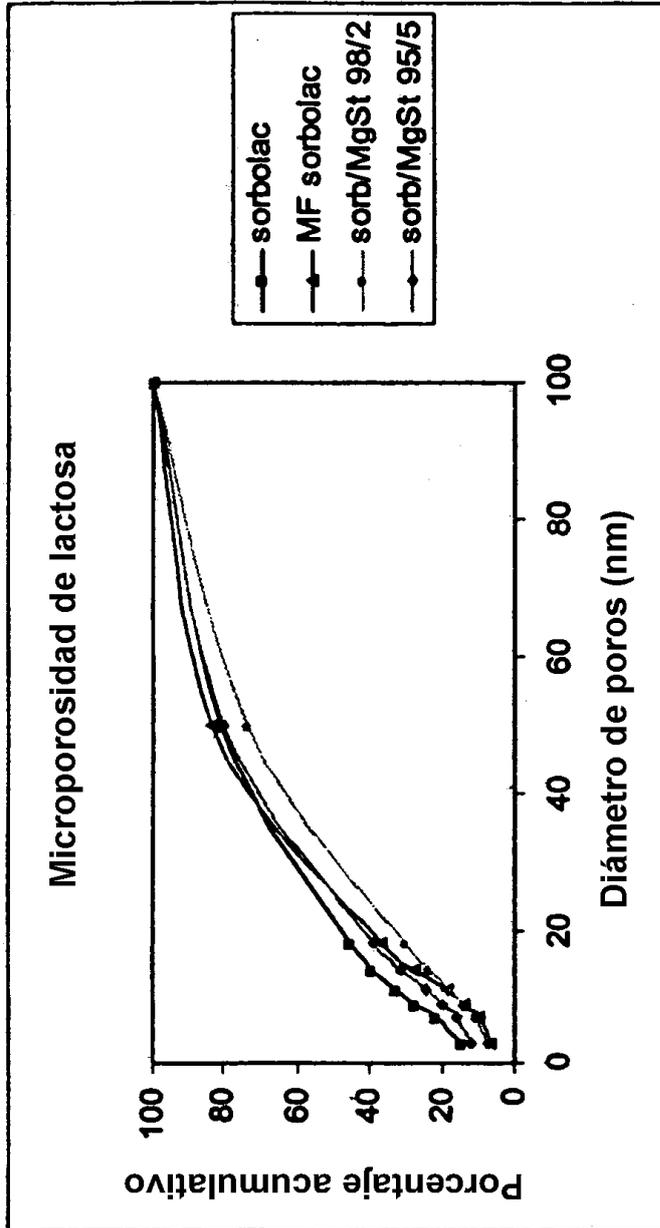


Fig. 1

Tabla 1 – Resultados del aparato de ensayo de polvo de Hosokawa - Sorbolac 400 (Mecanofundida)

Parámetro	Sorbolac	Sorbolac mecanofundida	Sorbolac + MgSt (98:2) mecanofundidos	Sorbolac + MgSt (98:2) mecanofundidos	Sorbolac + MgSt (98:2) mecanofundidos	Sorbolac + MgSt (95:5) mecanofundidos	Sorbolac + MgSt (98:2) mezclados con bajo cizallamiento
Tiempo	N/A	60 min.	5 min.	10 min.	60 min.	60 min.	15 min.
Ángulo de reposo (°)	55,7	52,9	45,8	46,6	42,0	40,9	60,3
Ángulo de caída (°)	46,8	40,2	-	-	24,3	27,1	45,1
Ángulo de diferencia (°)	8,9	12,7	-	-	17,7	13,8	15,2
Densidad aparente aireada (g/ml)	0,248	0,294	-	0,629	0,654	0,639	0,261
Densidad aparente empaquetada (g/ml)	0,612	0,641	-	0,938	0,974	0,962	-
Compresibilidad (%)	59,5	54,1	-	32,9	32,9	33,6	-
Dispersabilidad (%)	8,5	12,7	60,3	58,0	61,4	66,8	59,3

Fig. 2

Tabla 2 - Resultados del aparato de ensayo de polvo de Hosokawa - Lactosa extra fina

Parámetro	Lactosa extra fina	Lactosa extra fina + MgSt (98:2)
Tiempo	N/A	60 min.
Ángulo de reposo (°)	53,6	40,1
Ángulo de caída (°)	42,5	22,3
Ángulo de diferencia (°)	11,1	17,8
Densidad aparente aireada (g/ml)	0,324	0,719
Densidad aparente empaquetada (g/ml)	0,745	1,035
Compresibilidad (%)	56,5	30,5
Dispersabilidad (%)	16,1	69,6

Fig. 3

Tabla 3 - Resultados del aparato de ensayo de polvo de Hosokawa - Sorbolac 400 (Ciclomezclada)

Parámetro	Sorbolac	Sorbolac + MgSt (98:2) ciclomezclados	Sorbolac + MgSt (98:2) ciclomezclados	Sorbolac + MgSt (98:2) ciclomezclados	Sorbolac + MgSt (99:1) ciclomezclados	Sorbolac + MgSt (95:5) ciclomezclados	Sorbolac + MgSt (98:2) mecanofundidos	Sorbolac + MgSt (95:5) mecanofundidos
Tiempo	N/A	0 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.
Ángulo de reposo (°)	55,7	49,0	46,1	52,7	51,9	42,0	40,9	40,9
Ángulo de caída (°)	46,8	36,5	31,0	35,3	33,3	24,3	27,1	27,1
Ángulo de diferencia (°)	8,9	12,5	15,1	17,4	18,6	17,7	13,8	13,8
Densidad aparente aireada (g/ml)	0,248	0,328	0,562	-	-	0,654	0,639	0,639
Densidad aparente empaquetada (g/ml)	0,612	-	-	-	-	0,974	0,962	0,962
Compresibilidad (%)	59,5	-	-	-	-	32,9	33,6	33,6
Dispersabilidad (%)	8,5	58,9, 68,1	43,7	51,4	34,3	61,4	66,8	66,8

Fig. 4

Tabla 4 - Resultados del aparato de ensayo de polvo de Hosokawa - Lactosa micronizada (Fármaco modelo)

Parámetro	Lactosa micronizada	Lactosa micronizada + Mg St (95:5) mecanofundidos (mezcla)	Lactosa micronizada + Mg St (90:10) mecanofundidos (mezcla)	Lactosa micronizada + Mg St (80:20) mecanofundidos	Lactosa micronizada + Mg St (80:20) mecanofundidos, salto de 2mm
Tiempo	N/A	30 min.	30 min.	30 min.	30 min.
Ángulo de reposo (°)	23,5	51,0	53,6	47,5	55,8
Ángulo de caída (°)	33,0	45,3	42,6	28,1	42,0
Ángulo de diferencia (°)	-9,5	5,7	11,0	19,4	13,8
Densidad aparente aireada (g/ml)	0,172	0,361	0,346	0,275	0,267
Densidad aparente empaquetada (g/ml)	0,396	-	-	0,551	0,540
Compresibilidad (%)	56,6	-	-	50,1	50,6
Dispersabilidad (%)	6,0	28,4	25,5	37,6	46,5

Fig. 5

Tabla 5 - Resultados del aparato de ensayo de polvo de Hosokawa - SV003 (Vehículo "grande" convencional)

Parámetro	SV003	SV003 + Mg St (99:1)	SV003 + MgSt (99:1)	SV003 + MgSt (99:1)	SV003 + MgSt (98:2)	SV003 + MgSt (98:2)
Tiempo	N/A	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.
Ángulo de reposo (°)	44,0	36,3	38,1	35,9	43,1	42,2
Ángulo de caída (°)	29,0	30,9	33,9	30,8	33,3	35,3
Ángulo de diferencia (°)	15,0	5,4	4,2	5,1	9,8	6,9
Densidad aparente aireada (g/ml)	0,637	0,730	0,738	0,740	0,748	0,747
Densidad aparente empaquetada (g/ml)	0,769	0,874	0,878	0,877	0,905	0,907
Compresibilidad (%)	17,2	16,5	15,9	15,6	17,3	17,6
Dispersabilidad (%)	7,7	14,2	12,6	11,9	22,1	7,3

Fig. 6

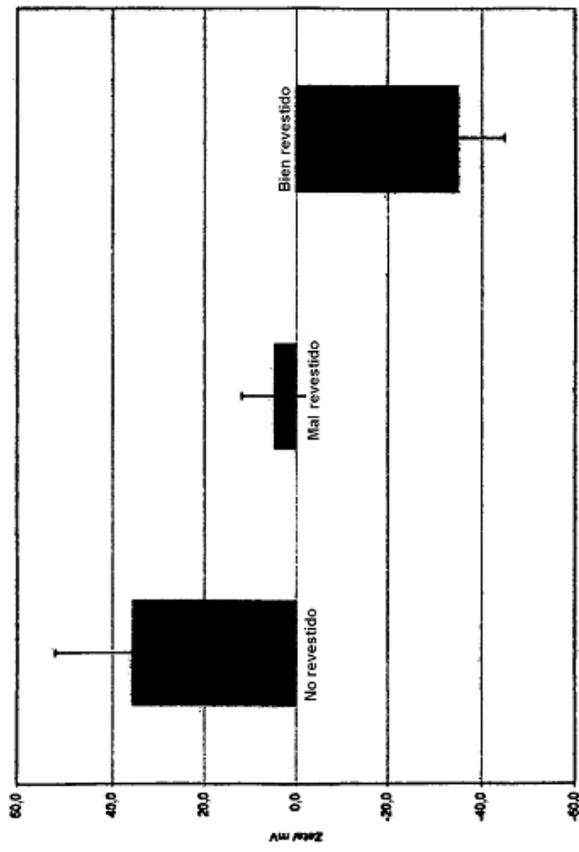


Fig. 7