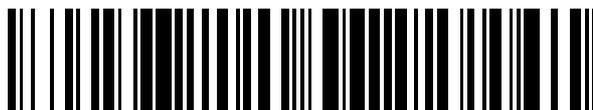


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 935**

51 Int. Cl.:

**B01D 1/18** (2006.01)

**B01J 2/04** (2006.01)

**B01J 2/18** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**B01D 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2010 E 10770869 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2490779**

54 Título: **Procedimiento para mejorar la cristalinidad**

30 Prioridad:

**21.10.2009 GB 0918431**

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

**16.02.2016**

73 Titular/es:

**PROSONIX LIMITED (100.0%)  
Magdalen Centre Robinson Avenue Oxford  
Science Park  
Oxford, Oxfordshire OX4 4GA, GB**

72 Inventor/es:

**RUECROFT, GRAHAM y  
PARIKH, DIPESH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 559 935 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para mejorar la cristalinidad

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar el nivel de cristalinidad y modificar las características superficiales en un material sólido, amorfo. La presente invención tiene aplicación en la fabricación de productos químicos, tales como compuestos principios activos y excipientes para uso en formulaciones farmacéuticas, tales como formulaciones para inhalación.

10 La presente invención también se refiere a la producción de partículas de fármaco activas que son para formar una formulación de polvo seco que se tiene que administrar al pulmón, por ejemplo usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés). En particular, la presente invención proporciona las características y el tratamiento preferido de las partículas según lo cual la realización como tal es significativamente mayor que con el DPI convencional, los inhaladores de dosis medida presurizados (los pMDI, por sus siglas en inglés) y polvos en suspensión nasales, en particular polvos de DPI y pMDI, más en particular polvos de DPI.

### Antecedentes de la invención

15 Dos sistemas usados extensamente para la administración de fármacos a las vías respiratorias son los inhaladores de polvo seco (los DPI) que comprenden partículas de fármaco micronizadas como polvo seco mezclado normalmente con partículas de excipiente más gruesas de materiales farmacológicamente inertes tales como lactosa y los inhaladores de dosis medida presurizados (los pMDI) que pueden comprender una suspensión de partículas de fármaco micronizadas en un gas propelente. Esta presente invención es relevante para estos dos métodos de suministro.

20 El suministro nasal es un medio para permitir la administración de partículas de fármaco al sistema nervioso central (SNC - nariz a cerebro), formulaciones nasales sistémicas y tópicas como polvos o de suspensión líquida. Diversos dispositivos activados por la respiración suministran fármacos intranasales a regiones fijadas como objetivo de la cavidad nasal, incluyendo los senos y la región olfativa, sin deposición en los pulmones. Esta presente invención es relevante para este método de suministro.

25 El control del tamaño de cristal y de partícula precipitada de principio activo y otros ingredientes de composición es necesario en las industrias en las que la forma del producto final del principio activo de interés está en la forma de un polvo fino, tal como en las industrias farmacéutica y agroquímica. La manera en la que se comporta un principio activo en un sistema biológico depende de muchos factores entre otros el tamaño de la partícula y la forma del cristal. Las partículas pequeñas se pueden fabricar por procedimientos tales como molienda, pero dichos procedimientos pueden presentar un efecto perjudicial sobre las propiedades materiales de las partículas molidas. Además, se puede producir que una proporción significativa de partículas sea de una conformación que sea inadecuada para un uso final determinado. Cuando se muelen las partículas pueden experimentar modificaciones morfológicas, conduciendo a la transformación polimorfológica superficial no deseada que, a su vez, puede dar lugar a la formación de estructuras amorfas que sean inadecuadas para aplicaciones de propósito final, tales como en una formulación farmacéutica diseñada para inhalación. Además, la molienda genera considerable calor que puede hacer inapropiada la molienda del material en forma de partículas, por ejemplo, en el caso de que el principio activo sea un sólido de baja fusión. Además, la realización física de las partículas destinadas a uso en aerosoles puede estar comprometida si llegan a estar altamente cargadas como resultado de la molienda.

40 Las técnicas para la producción de partículas de fármaco pueden incluir la generación de un aerosol de gotitas de una disolución del fármaco y posterior secado por pulverización de las gotitas para solidificar las partículas. El secado por pulverización es uno de los más ampliamente usados de los procedimientos industriales que implican la formación y secado de partículas. Es muy adecuado para la producción continua de sólidos secos en forma de polvo, granulado o aglomerado de, por ejemplo, materias primas líquidas como disoluciones, emulsiones o suspensiones bombeables. Por lo tanto, el secado por pulverización es un procedimiento ideal donde el producto final debería cumplir los estándares de calidad teniendo en cuenta parámetros tales como distribución de tamaño de partícula, contenido en humedad residual, densidad volumétrica, forma de las partículas y similares. Una desventaja de las técnicas de secado por pulverización convencionales es que las partículas que se secan tienden a estar en una forma amorfa, quizá tan alto como 100%, en vez de en una forma particulada cristalina, puesto que la solidificación es típicamente rápida y además el tratamiento conduce a un alto grado de aglomeración de materiales en forma de partículas, secados. El secado por congelación de gotitas de aerosol también se usa en la técnica para obtener partículas pero de nuevo, la solidificación típicamente rápida que tiene lugar generalmente conduce a la generación de partículas amorfas.

50 La patente internacional WO 2004/073827 describe la preparación de partículas en un procedimiento referido como SAX, que comprende las etapas de formar una disolución de una sustancia deseada en un disolvente adecuado, generando

un aerosol de ahí, recogiendo las gotitas de aerosol en un no disolvente para dicha sustancia y aplicando ultrasonidos a las gotitas dispersadas en el no disolvente para efectuar la cristalización de la sustancia. Una desventaja de esta técnica es la necesidad de tener un control crítico sobre el grado de evaporación del disolvente del aerosol.

5 La inhalación representa una vía muy atractiva, rápida y compatible con el paciente para el suministro de fármacos que actúan por vía sistémica, así como para fármacos que están diseñados para actuar localmente en los mismos pulmones, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección. Es deseable en particular y ventajoso desarrollar tecnologías para suministrar fármacos a los pulmones de una manera predecible y reproducible. Los beneficios de la inhalación de fármacos incluyen la rápida velocidad de comienzo; la aceptación y adhesión al tratamiento mejoradas del paciente para una vía sistémica no invasiva; reducción de efectos secundarios, extensión del ciclo de vida del producto; 10 consistencia mejorada de suministro; acceso a nuevas formas de tratamiento, incluyendo mayores dosis, mayor eficacia y precisión de la fijación como objetivo.

La inhalación de polvo seco (DPI) desempeña una función importante en el tratamiento de enfermedades del pulmón. Principalmente se desarrollaron para superar los problemas encontrados usando los Inhaladores de Dosis Medida (los MDI), y más tarde, debido a que son sin propelente y por lo tanto más compatibles con el medio ambiente. Usando un 15 MDI el paciente tiene que coordinar la inhalación y el accionamiento del inhalador de manera que la nube de aerosol pueda alcanzar los pulmones. Los Inhaladores de Polvo Seco (los DPI) son accionados por la respiración, de manera que teóricamente la nube de aerosol debería alcanzar los pulmones sin problemas. Sin embargo, los problemas surgen debido a limitaciones técnicas con respecto a la manipulación, la uniformidad del contenido de la dosis y el control de la dosis. También, el caudal inspiratorio varía entre pacientes y depende del principio mecánico del DPI. Los DPI que 20 reducen el caudal inspiratorio considerablemente debido a una resistencia alta al flujo son menos adecuados, debido a que la velocidad de deposición en los pulmones de una nube de aerosol depende del caudal inspiratorio.

La tecnología de polvos, sin embargo, para polvos secos y productos de DPI exitosos sigue siendo un obstáculo técnico significativo. Las formulaciones deben presentar propiedades de flujo adecuadas, no sólo para ayudar en la fabricación y medición de los polvos, sino también para proporcionar resuspensión y fluidización fiable y predecible y para evitar la 25 retención excesiva del polvo dentro del dispositivo dispensador. Las partículas de fármaco o las partículas de material farmacéuticamente activo (también referidas en la presente memoria como partículas API) en el polvo resuspendido deben aerolizarse apropiadamente de manera que puedan ser transportadas al área fijada como objetivo apropiada en el pulmón. Típicamente, para deposición en los pulmones, las partículas activas presentan un diámetro menor que 10  $\mu\text{m}$ , frecuentemente 0,1 a 7  $\mu\text{m}$  o 0,1 a 5  $\mu\text{m}$ .

30 En esta clase de sistema la interacción entre partículas de fármaco a fármaco y fármaco a portador y partícula a pared son de gran importancia para el suministro exitoso de fármacos al pulmón profundo. La interacción entre partículas se determina por fuerzas de adhesión tales como fuerzas de van der Waals, capilares y coulombicas. La intensidad de estas fuerzas se ve afectada por el tamaño de partícula, la forma y la morfología. Las partículas esféricas o redondeadas con una superficie rugosa se consideran las mejores para suministro pulmonar de fármacos debido a su pequeña área de 35 contacto y distancia de separación aumentada entre partículas. La distancia de separación grande disminuye las fuerzas de unión y mejora la dispersión del polvo. La ingeniería de partículas para las partículas de fármaco óptimas junto con la ingeniería del dispositivo DPI son esenciales para el suministro eficaz de fármacos por los pulmones. La patente internacional WO 2006056812 indica la invención referida a un refinamiento del tratamiento de las partículas que están para formar una formulación de polvo seco que se tiene que administrar al pulmón usando un dispositivo inhalador de 40 polvo seco (DPI) según el cual el tratamiento de las partículas de material activo y las partículas de material portador se lleva a cabo en presencia de material aditivo para proporcionar una composición de polvo que presenta excelentes propiedades del polvo.

Cuando se producen polvos secos en procedimientos convencionales, las partículas activas variarán en tamaño y con frecuencia esta variación puede ser considerable. Esto puede hacer difícil asegurar que una proporción suficientemente 45 alta de las partículas activas sean del tamaño apropiado para la administración al sitio correcto. Es deseable por lo tanto tener una formulación de polvo seco en la que la distribución de tamaño de las partículas activas sea tan estrecha como sea posible. Por ejemplo, preferiblemente la distribución de partículas es Gaussiana, preferiblemente la distribución de partículas es monomodal. Además, por ejemplo, la desviación estándar geométrica de la distribución de tamaño aerodinámica o volumétrica de las partículas activas es preferiblemente no mayor que 2, más preferiblemente no mayor 50 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 de la dosis y la reproducibilidad.

El Diámetro de Masa Mediana Aerodinámico (DMMA) es el diámetro de partícula por debajo del cual el 50% de las partículas entra en un impactador adecuado para determinar la realización in vitro de partículas de fármaco inhaladas y 55 tiene en cuenta tanto la forma como la densidad. Una muestra con un DMMA de (digamos) 5  $\mu\text{m}$  tendrá el 50 por ciento de la masa total (es decir, no el número total) de partículas con un diámetro mayor que 5  $\mu\text{m}$  y 50 por ciento con un diámetro menor que 5  $\mu\text{m}$ .

Las partículas finas, con un DMMA menor que 10  $\mu\text{m}$  y más pequeño, tienden a ser cada vez más termodinámicamente inestables ya que su relación superficie a volumen aumenta, lo que proporciona una energía libre superficial creciente con este tamaño de partícula decreciente y por consiguiente aumenta la tendencia de las partículas a aglomerarse y la concentración del aglomerado. En el inhalador, la aglomeración de las partículas finas y la adherencia de tales partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas finas salgan del inhalador como aglomerados estables, grandes, o que sean incapaces de salir del inhalador y permanezcan adheridas al interior del inhalador o incluso obstruyan o bloqueen el inhalador.

La incertidumbre en cuanto a la extensión de la formación de aglomerados estables de las partículas entre cada accionamiento del inhalador, y también entre diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una deficiente reproducibilidad de la dosis. Además, la formación de aglomerados significa que el DMMA de las partículas activas puede aumentar considerablemente, no alcanzando los aglomerados de las partículas activas la parte requerida del pulmón. Estos tamaños de partícula de  $\mu\text{m}$  a sub  $\mu\text{m}$  requeridos para el suministro del pulmón profundo o sistémico conducen al problema de que las partículas activas respirables tienden a ser altamente cohesivas, lo que significa que presentan en general deficiente fluidez y deficiente aerolización.

Para superar la naturaleza altamente cohesiva de tales partículas activas respirables los formuladores han incluido, en el pasado, partículas de portador más grandes de un excipiente inerte en formulaciones de polvos, para ayudar tanto a la capacidad para fluir como a la aerolización de fármacos. Estas partículas de portador grandes presentan un efecto beneficioso sobre las formulaciones de polvos debido a que en vez de adherirse entre sí, las partículas activas finas tienden a adherirse a las superficies de las partículas de portador más grandes al tiempo que en el dispositivo inhalador. Las partículas activas son liberadas de las superficies de las partículas de portador y llegan a dispersarse en el accionamiento del dispositivo dispensador, para proporcionar una suspensión fina que pueda ser inhalada en las vías respiratorias.

Aunque la adición de partículas de portador relativamente grandes tiende a mejorar las propiedades del polvo, también presenta el efecto de diluir el fármaco, normalmente en tal extensión que el 95% o más por peso total de la formulación es portador. Se requieren cantidades relativamente grandes de portador para tener el efecto deseado sobre las propiedades del polvo debido a que se requiere que la mayoría de las partículas activas finas o ultra-finas se adhiera a las superficies de las partículas de portador, de otro modo la naturaleza cohesiva de las partículas activas aún domina el polvo y da como resultado una deficiente capacidad para fluir. La superficie de las partículas de portador disponibles para que se adhieran las partículas finas disminuye con el diámetro creciente de las partículas de portador. Sin embargo, las propiedades de flujo tienden a hacerse peores con el diámetro decreciente. Por lo tanto, hay una necesidad de encontrar un equilibrio adecuado para obtener un polvo de portador satisfactorio. Una consideración adicional es que se puede conseguir la segregación si se incluyen demasiado pocas partículas de portador, lo que es extremadamente indeseable.

Un problema adicional experimentado por los formuladores es la variabilidad en las propiedades superficiales de las partículas de fármaco y excipiente. Cada polvo de agente activo presenta su propia pegajosidad o energía superficial inherente, única, que puede oscilar enormemente de un compuesto a otro. Además, la naturaleza de las energías superficiales puede cambiar para un compuesto determinado dependiendo de cómo se trate. Por ejemplo, la molienda por chorro es destacada para generar variaciones significativas en las propiedades superficiales debido a la naturaleza agresiva de las colisiones que emplea. Dichas variaciones pueden conducir a energía superficial aumentada y cohesividad y adhesividad aumentadas. Incluso en polvos cristalinos altamente regulares, las fuerzas de corto alcance de Lifshitz-van der Waals pueden conducir a polvos altamente cohesivos y adhesivos.

Si no se usa un excipiente portador, las partículas de fármaco micronizadas se aglomeran ligeramente por fuerzas de Lifshitz-van der Waals sólo. Es importante para la función de dicha formulación que no se formen fuerzas capilares, debido a que los aglomerados de partículas deben desaglomerarse en la corriente de aire. Las fuerzas capilares son normalmente varias veces mayores que, por ejemplo, las fuerzas de Lifshitz-van der Waals y la capacidad de dicho aglomerado para dividirse en las partículas únicas disminuye con fuerzas de autoadhesión crecientes manteniendo los aglomerados juntos. Dicha aglomeración suelta se puede conseguir usando un procedimiento de esferonización.

Las fuerzas que actúan sobre una partícula adherida a una partícula de portador cuando se pone en una corriente de aire se pueden describir por fuerza de elevación (la elevación de una partícula más pequeña lejos de la partícula portadora; esto se puede descuidar para polvos micronizados), la fuerza de resistencia (para compensar las fuerzas de adhesión y fricción), la fuerza de adhesión y la fuerza de fricción (fuerza que evita el desplazamiento tangencial de dos superficies en contacto). Estas dos últimas impiden la separación de las partículas de fármaco de la superficie del portador. El éxito o fracaso de una mezcla de polvo interactiva como inhalación de polvo seco depende principalmente de la magnitud de las fuerzas de adhesión, que fijan las partículas de fármaco sobre la superficie del portador.

Obviamente, no se desea una fuerza de adhesión muy alta, debido a que si las unidades de fármaco-portador no se

5 pueden dividir en sus únicos componentes por la fuerza de la resistencia, se ingieren las unidades de fármaco-portador completas. Una fuerza de adhesión equilibrada fomenta la división de las unidades fármaco-portador en las partículas de fármaco micronizadas, que se inhalan, y las partículas de portador gruesas, que son ingeridas. Por otra parte, una fuerza de adhesión demasiado pequeña entre partículas de fármaco y portador podía dar como resultado segregación de

10 La técnica anterior explica que la fuerza de adhesión en mezclas de polvo interactivas para inhalación se puede manipular de diversas formas. Primero, las partículas de portador se pueden elegir de acuerdo con la mediana del tamaño de partícula, la forma y la rugosidad de la superficie, que dará como resultado grandes diferencias en la fuerza de adhesión para un procedimiento de mezcla definido y por consiguiente en diferentes propiedades de aerolización.

15 Una disminución en la mediana del tamaño de partícula aumenta la fuerza de adhesión entre partículas de fármaco y portador. También se encuentran fuerzas de adhesión más grandes para partículas de portador conformadas irregulares o alargadas. Este efecto se puede explicar por un aumento en la fricción durante la mezcla. La rugosidad de la superficie aumentará o disminuirá la fuerza de adhesión dependiendo de la magnitud de la rugosidad. Un aumento en la fuerza de adhesión se encontrará para superficies de partícula portadora extremadamente lisas debido a un incremento en el área real de contacto o para superficies de partícula portadora muy rugosas, debido a que aquí el espaciamiento más amplio entre las asperezas permite el atrapamiento mecánico de las partículas de fármaco micronizadas.

20 En formulación de DPI típica, los polvos se mezclan previamente, lo que da como resultado la autoadhesión entre las partículas de portador más finas y gruesas. Las partículas de portador más finas se autoadhieren, principalmente debido a atrapamiento mecánico en las ranuras y hendiduras de las superficies de las partículas de portador gruesas. La cantidad de partículas de portador más finas se retira físicamente así y se mejoran las propiedades de flujo del polvo portador. La corrosión (un término geológico que implica relleno de valles) conduce a una superficie de las partículas de portador menos ondulada, de manera que es menos probable que se atrapen de manera mecánica o se embeban partículas de fármaco micronizadas en la superficie de las partículas portadoras. La corrosión también aumenta la micro-rugosidad de las superficies de las partículas de portador y por lo tanto reduce la fuerza de adhesión entre las partículas de fármaco y portador debido a un área de contacto real reducida. Sin embargo, se ha encontrado que con respecto a las fuerzas de adhesión y por lo tanto la función de inhalación de polvo seco, la corrosión no es siempre una ventaja. Se requiere una rugosidad de superficie mínima de las partículas de portador gruesas para permitir la incorporación de las partículas de portador más finas en el sentido de la corrosión. Si la superficie de las partículas de portador gruesas es relativamente lisa, las partículas de portador más finas se autoadhieren de tal manera que la macro-rugosidad aparente de la superficie de las partículas de portador aumenta, que a cambio ofrece más sitios para que sean atrapadas de manera mecánica las partículas de fármaco. En este caso, las partículas de fármaco se pueden retirar de las superficies de las partículas de portador sólo como aglomerados con las partículas de portador más finas durante la resuspensión y la deposición de fármaco en los pulmones depende del tamaño de estos aglomerados.

40 La elección del material portador influye definitivamente en la intensidad de las fuerzas de adhesión entre las partículas de fármaco y portador. Sin embargo, el lugar de aplicación, es decir, la inhalación a los pulmones limita esta elección considerablemente. Hasta la fecha, sólo se usan monohidrato de lactosa y glucosa como materiales portadores en inhalaciones de polvo seco comerciales. La glucosa adsorbe la humedad rápidamente si se almacena en un entorno de más de 55% de humedad relativa del aire de almacenamiento. Esto conducirá a fuertes fuerzas capilares entre partículas de fármaco y portador. Se ha reivindicado la lactosa monohidratada para reducir la vulnerabilidad de las unidades de fármaco-portador a niveles aumentados de humedad. Sin embargo, las mediciones de la fuerza de adhesión entre partículas micronizadas de fármaco y portador de lactosa monohidratada después de almacenamiento en diferentes condiciones de humedad ponen en duda esta opinión.

45 El uso de una mezcla interactiva de polvo facilita la manipulación de fármacos de dosis muy baja para inhalaciones (por ejemplo, xinafoato de salmeterol: 50 microgramos), a fin de que se puedan proporcionar en dosis unitarias únicas tales como tiras de aluminio (tal como en el dispositivo inhalador Advair Discus) o cápsulas. También, la homogeneidad aumentada y la segregación reducida de tales mezclas es una ventaja para el contenido.

50 Dos técnicas comunes para producir partículas finas para los DPI son micronización mecánica y secado por pulverización. Una operación de molienda de alta energía genera partículas que están altamente cargadas y así son muy cohesivas. Para disminuir la cohesividad, se usan tensioactivos, por ejemplo, en molienda húmeda. El procedimiento de molienda también introduce daño superficial y cristalográfico que afecta a la estabilidad del polvo.

55 Las partículas producidas con frecuencia contienen fragmentos irregulares que pueden formar agregados fuertes. Además, el tratamiento multietapa puede producir pérdidas significativas de materiales durante la producción del polvo y

5 variabilidad de las propiedades del producto de lote a lote. A diferencia de la molienda, la técnica de secado por pulverización es un procedimiento continuo de una etapa que puede producir directamente partículas farmacéuticas con un tamaño deseado. No se requieren tensioactivos u otros agentes de solubilización en el procedimiento. Sin embargo, el historial térmico y la velocidad de secado de cada partícula es difícil de controlar debido a los altos caudales requeridos en el procedimiento y los parámetros controlables limitados. Por consiguiente, las partículas producidas son normalmente amorfas y así sensibles a variaciones de temperatura y humedad que pueden causar cambios estructurales y sinterización de las partículas durante el almacenamiento del polvo.

### Sumario de la invención

10 Según un primer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para aumentar la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos de 100% cristalino, que comprende aplicar ultrasonidos al material sólido sustancialmente seco; que contiene menos de 5% en peso de líquido, en el que el material sólido se selecciona de un grupo que consiste en un ingrediente farmacéutico activo, un excipiente farmacéutico y mezclas de dos o más de los mismos.

15 Dichas partículas y formulaciones que las contienen son particularmente útiles en la producción de formulaciones de medicamentos inhalables. Dichas partículas y formulaciones que comprenden tales partículas presentan sorprendente realización in vitro comparado con partículas convencionalmente preparadas. Este aumento de realización significativo se cuantifica por incremento proporcional en la Fracción de Partículas Finas (FPF, el % relativo a la dosis suministrada, definido como la suma de todas las fases de un borboteador y la garganta). Estas partículas presentan excelentes características de realización para formulación de fármacos en DPI. Estas partículas también presentan sorprendente realización in vivo comparado con partículas convencionales, con respecto a velocidad de disolución y FPF suministrada a los pulmones.

20 De ahora en adelante, un disolvente en el que el material sólido es insoluble o poco soluble se referirá como un no disolvente. Como se usa en la presente memoria, un no disolvente es uno en el que el material sólido es soluble en una cantidad menor que 0,1 mg por ml a 25°C, preferiblemente menor que 0,05 mg por ml a 25°C, preferiblemente menor que 0,01 mg por ml a 25°C.

25 A la inversa, como se usa en la presente memoria, un disolvente es uno en el que el material sólido es soluble en una cantidad mayor que 0,1 mg por ml a 25°C, preferiblemente mayor que 0,5 mg por ml a 25°C, preferiblemente mayor que 1 mg por ml a 25°C, preferiblemente mayor que 5 mg por ml a 25°C, preferiblemente mayor que 10 mg por ml a 25°C.

30 Preferiblemente, el material sólido utilizado en la presente invención es un material sólido en forma de partículas. Las partículas presentan preferiblemente un DMMA de hasta aproximadamente 10 µm, preferiblemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10 µm, preferiblemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5 µm y lo más preferiblemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 2 µm, por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm o aproximadamente 1 µm y similares.

35 El diámetro aerodinámico es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que se comporta de manera aerodinámica como la partícula de la sustancia de ensayo. Si se usa para comparar partículas de diferentes tamaños, formas y densidades y predecir dónde en las vías respiratorias se pueden depositar dichas partículas. El término se usa en contraste con diámetros medidos o geométricos, ópticos, equivalentes de volumen, que son representaciones de diámetros reales que en sí mismos no pueden referirse a deposición en las vías respiratorias.

40 Está disponible una serie de métodos para determinar la distribución de tamaño de partículas respirables y (en una menor extensión) la distribución de partículas inhalables; para una indicación del tamaño de partícula se puede calcular el Diámetro de Masa Mediana Aerodinámico (DMMA) y la Desviación Estándar Geométrica (DEG). El DMMA es una cifra estadísticamente derivada para una muestra de partículas: por ejemplo, un DMMA de 5 µm significa que el 50% de la masa de muestra total estará presente en las partículas con diámetros aerodinámicos menores que 5 µm y que el 50% de la masa de muestra total estará presente en las partículas con un diámetro aerodinámico mayor que 5 µm.

45 Los impactadores de cascada tales como el Impactador de Cascada Anderson o el Impactador Next Generation, preferiblemente el Impactador Next Generation, se pueden usar para obtener la distribución de tamaño de un aerosol (o una nube de polvo). Se retiran muestras de aire a través de un dispositivo, que consta de varias fases en las que se depositan partículas sobre, por ejemplo, vidrio o fibra de vidrio. Las partículas impactarán en una cierta fase dependiendo de su tamaño. El tamaño de corte se puede calcular a partir de las velocidades del chorro en cada fase pesando cada fase antes y después de muestreo y el DMMA derivado de estos cálculos. A pesar de las limitaciones en este método, es decir rebote de partículas, sobrecarga y fluctuación en caudal, etc., es una técnica establecida para medir la distribución de tamaño en suspensión de un aerosol y su DMMA.

50 Se puede medir el tamaño de partícula por técnicas de difracción láser: Se irradia luz de un láser en una nube de partículas, que están suspendidas en un gas transparente tal como aire. Las partículas dispersan la luz; dispersando las

partículas más pequeñas la luz a ángulos mayores que partículas más grandes. La luz dispersada se puede medir por una serie de fotodetectores colocados a diferentes ángulos. Esto se conoce como el patrón de difracción para la muestra. El patrón de difracción se puede usar para medir el tamaño de las partículas usando una teoría de dispersión de la luz bien documentada. Se asume que las partículas son esféricas pero algunas partículas son en realidad esféricas. Los diámetros de partícula se calculan a partir del volumen medido de la partícula, pero se asume una esfera de volumen equivalente.

Preferiblemente, el material sólido utilizado en la presente invención se obtiene a partir de un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración, precipitación rápida, secado por congelación, liofilización, expansión rápida de disoluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el material sólido utilizado en la presente invención se obtiene por un procedimiento de secado por pulverización. Se pueden usar técnicas de secado por pulverización convencionales.

Preferiblemente, previamente a la aplicación de uno de los procedimientos anteriores, el material sólido es sustancialmente amorfo, por ejemplo, menos de 50% cristalino, más preferiblemente menos de 40% cristalino, más preferiblemente menos de 25% cristalino, más preferiblemente menos de 10% cristalino, más preferiblemente menos de 5% cristalino, por ejemplo menos de 1% cristalino.

Cuando se obtiene el material sólido utilizado en la presente invención a partir de micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración o mezclas de los mismos, el material sólido previamente a uno de estos procedimientos puede ser sustancialmente cristalino, tal como más de 50% cristalino, por ejemplo más de 60% cristalino, por ejemplo más de 75% cristalino, por ejemplo más de 90% cristalino, por ejemplo más de 95% cristalino, por ejemplo más de 99% cristalino. Después de uno de los cuatro procedimientos, o mezclas de los mismos, el material sólido puede ser sustancialmente cristalino en el núcleo de la partícula y sustancialmente amorfo en la capa externa de la partícula.

Se puede usar una serie de técnicas para determinar el contenido cristalino. Por ejemplo, PXRD (Difracción de Rayos X en Polvo, por sus siglas en inglés) es una técnica para buscar patrones de Difracción de rayos X en materiales sólidos. Las partículas cristalinas presentan distintos patrones de "huella dactilar" para un polimorfo determinado. Por el contrario, los compuestos amorfos presentan pocos o ningún patrón de diagnóstico y aparecen simplemente como una curva en U invertida ancha o ruido. La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) también revela un punto de fusión limpio y la medición de calor de fusión que puede igualar al nivel de cristalinidad en una muestra determinada. Los materiales amorfos muestran comportamiento inconsistente en el perfil DSC. La DSC de materiales cristalinos ilustra una endoterma brusca que indica naturaleza cristalina. La Sorción Dinámica de Vapores (DVS, por sus siglas en inglés) proporciona un método rápido y continuo para medir la isoterma y el comportamiento de absorción de humedad de los materiales cristalinos y amorfos. Junto con la DSC se puede usar para medir la estabilidad de los productos. Finalmente, el análisis Raman puede proporcionar una indicación de material cristalino y distinguir por supuesto entre diferentes polimorfos. Los materiales amorfos no presentan los mismos patrones de diagnóstico y así son distinguibles de fases cristalinas. Para los fines de la presente solicitud, la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) es el método preferido de medición de la cristalinidad. Se pueden realizar experimentos de DSC con una serie de aparatos comerciales incluyendo DSC Q2000 V24.2 build 107 de TA Instruments, siendo el último el instrumento preferido para medir DCS según la presente invención. Típicamente, se carga una cantidad precisa de material en el recipiente de muestra del instrumento de DSC y se somete a un incremento de calentamiento de hasta 100°C/min a alrededor de 275°C. La endoterma del punto de fusión e integral del flujo de calor, como una medida del calor de fusión, es una medición cualitativa y cuantitativa respectivamente de cristalinidad. En particular, para un material sólido determinado, la DSC proporciona una comparación directa de dos muestras del mismo y claramente muestra si una es más o menos cristalina que la otra.

Además, el análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica simple que mide la pérdida de peso (o ganancia de peso) de un material como una función de la temperatura. A medida que se calientan los materiales, pueden perder peso a partir de un procedimiento simple tal como secado o a partir de reacciones químicas que liberan gases. Algunos materiales pueden ganar peso por reacción con la atmósfera en el entorno de ensayo. Puesto que la pérdida y la ganancia de peso son procedimientos negativos para el material o lote de muestra, es necesario el conocimiento de la magnitud y el intervalo de temperatura de esas reacciones para diseñar incrementos térmicos adecuados y retenciones durante esos periodos de reacción críticos. Se pone una muestra del material de ensayo en un vaso de alúmina alto que es soportado en, o suspendido de una balanza analítica situada fuera de la cámara del horno. Se pone a cero la balanza y se calienta el vaso de la muestra según un ciclo térmico predeterminado. La balanza envía la señal del peso al ordenador para almacenamiento, junto con la temperatura de la muestra y el tiempo transcurrido. La curva de TGA representa gráficamente la señal de TGA, convertida en cambio de peso en porcentaje en el eje de las Y frente a la temperatura del material de referencia en el eje de las X. Con respecto a la actual invención, se usa TGA para medir la pérdida de disolvente o agua de una muestra amorfa o cristalina como una función de la temperatura. Las muestras cristalinas no solvatadas o no hidratadas tenderán a mostrar alguna estabilidad y pérdida de masa cero o mínima con la temperatura, pero pueden mostrar pérdida si experimentan descomposición

térmica química bruta.

Adicionalmente o alternativamente, previamente a la aplicación del procedimiento presente, el material sólido puede comprender un material cristalino metaestable.

5 Para cualquier material particular, el experto puede determinar fácilmente si un material sólido es insoluble o poco soluble en el mismo. Por ejemplo, la Cromatografía Líquida de Alta Realización (HPLC, por sus siglas en inglés) o Cromatografía Líquida de Gases (GLC, por sus siglas en inglés) permite determinar el nivel de sustancia solubilizada en una muestra líquida cuando se satura, por análisis de muestras claras, haciendo referencia frente a disoluciones de concentración conocida. El método primero se usa más típicamente para productos farmacéuticos mientras el último se usa cuando el material que se está analizando es suficientemente volátil para ser vaporizado a temperaturas hasta 300  
10 °C, que excluye la mayoría de los productos farmacéuticos. Preferiblemente, se usa agua como el no disolvente para materiales poco solubles en agua. Para materiales solubles en agua, se usan preferiblemente hidrocarburos no disolventes, por ejemplo, heptano. No disolventes adicionales para materiales solubles en agua pueden incluir éteres (metil terc-butil éter), alcoholes (etanol) y cetonas (butanona) cuando sea apropiado.

15 El ultrasonido se aplica preferiblemente durante un periodo de tiempo y temperatura adecuados, requeridos para convertir al menos una porción del material amorfo en material cristalino o para convertir un material metaestable en un material más estable. Por ejemplo, el procedimiento, que es la aplicación del ultrasonido, se lleva a cabo preferiblemente durante un periodo mayor que 0,1 ms, más preferiblemente mayor que 1 ms, más preferiblemente mayor que 1 minuto, por ejemplo, entre 1 segundo y 24 horas, más preferiblemente entre 1 minuto y 6 horas, más preferiblemente entre 5 minutos y 1 hora.

20 La técnica se puede llevar a cabo con ultrasonido en presencia de temperatura elevada. La elevación de temperatura puede ser útil cuando, por ejemplo, la muestra se tiene que calentar a por encima de su punto de transición vítrea. Además, la energía térmica puede ser beneficiosa y complementaria a la energía ultrasónica aplicada en la aceleración de la velocidad de conversión que se observaría de otro modo a temperatura normal.

25 Preferiblemente, el material sólido usado en la presente invención está sustancialmente exento de disolvente. Por sustancialmente exento de disolvente se quiere decir que el material sólido contiene menos de 2% en peso de líquido, más preferiblemente menos de 1%, más preferiblemente menos de 0,5%, más preferiblemente menos de 0,1% en peso de disolvente.

30 Preferiblemente, el material sólido usado en la presente invención está seco. Esto quiere decir que está preferiblemente sustancialmente exento de líquido, incluyendo disolventes, no disolventes, agua y disolventes orgánicos. Esto quiere decir que el material sólido está sustancialmente exento de agua libre o disolvente libre. Por sustancialmente exento de líquido se quiere decir que el material sólido contiene menos de 5% en peso de líquido, más preferiblemente menos de 4%, más preferiblemente menos de 3%, más preferiblemente menos de 2%, más preferiblemente menos de 1%, más preferiblemente menos de 0,5%, más preferiblemente menos de 0,1% en peso de líquido.

Preferiblemente, el material sólido sustancialmente seco no comprende ningún no disolvente.

35 Los materiales sólidos que contienen agua de hidratación y solvatos moleculares pueden estar sustancialmente exentos de líquidos y disolventes puesto que sólo contienen la cantidad prerequisite de agua o disolvente necesaria para incorporación en la celda unidad del cristal. De otro modo están esencialmente exentos de agua o disolvente libre.

40 El procedimiento de la presente invención encuentra utilidad particular en el tratamiento de partículas secadas por pulverización, comprendiendo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en un ingrediente farmacéutico activo, un excipiente farmacéutico y mezclas de dos o más de los mismos.

45 Los materiales amorfos altamente desordenados presentan menores barreras de energía para superar para ser disueltos en disolución comparado con estructuras cristalinas altamente ordenadas con energías de red significativas. Esta facilidad de solubilización puede ser una propiedad atractiva dado que muchas nuevas sustancias del fármaco en forma cristalina estable son extremadamente insolubles en agua. El estado molecular altamente desordenado requerido puede ser realizado por procedimientos de alta energía tales como molienda, liofilización y secado por pulverización. Sin embargo, esta estructura requiere un grado de estabilización antes de que se puede hacer adecuada para un fármaco producto estructurado y se puede suprimir la inestabilidad durante la duración de su vida desde la fabricación para el paciente.

50 La inestabilidad fisicoquímica de los materiales farmacéuticos amorfos es el principal factor que excluye su uso extendido. Tales sólidos son con frecuencia altamente reactivos a la tensión mecánica y térmica por encima de su temperatura de transición vítrea (Tg); un parámetro crítico en la definición de la estabilidad química y física y las propiedades viscoelásticas. Por encima de la Tg el material amorfo se puede caracterizar por movimiento molecular

5 aumentado, dando lugar a su vez a plasticidad y viscoelasticidad. Por debajo de T<sub>g</sub>, los materiales amorfos pueden tener estructuras muy rígidas y frágiles con muy poca libertad molecular dentro de la construcción. Se puede determinar la T<sub>g</sub> por mediciones calorimétricas, termoquímicas, volumétricas y espectroscópicas. A pesar de la abundancia de métodos, la determinación de T<sub>g</sub> para sólidos farmacéuticos puede ser difícil. La T<sub>g</sub> de un sólido se puede determinar por Calorimetría Diferencial de Barrido usando una velocidad de calentamiento y enfriamiento de alrededor de 20 K/minuto. El intervalo de valores de T<sub>g</sub> para fármacos secos es -100 a +250°C. Aunque muchos materiales farmacéuticos presentan valores de T<sub>g</sub> por encima de las temperaturas de operación nomales los efectos plastificantes de los disolventes residuales, agua absorbida y otros aditivos o impurezas no son cuantificados fácilmente. La presencia de tales impurezas disminuirá en efecto la T<sub>g</sub> y por lo tanto hará más plástica la partícula o el material. Se sabe que el agua produce tales efectos plastificantes. En gran medida, aunque con frecuencia se asume que los materiales amorfos son inherentemente estables por debajo de T<sub>g</sub>, hay pruebas de que tiene lugar esa desestabilización en el estado vítreo. Esta invención aprovecha la inestabilidad de los materiales amorfos en el estado vítreo o preferiblemente en una condición por encima de la T<sub>g</sub> respectiva y de esto se implica que el material sólido estaría en un estado altamente plástico o viscoelástico. Para conseguir este estado esta invención también aprovecha los efectos plastificantes de agua residual de otras impurezas del disolvente plastificantes.

20 Las mezclas de materiales amorfos presentan un compuesto intermedio de T<sub>g</sub> única entre los valores de T<sub>g</sub> para cada componente. Un componente (minoritario) puede disminuir la T<sub>g</sub> del otro componente (principal) y confiere más propiedades de tipo plástico al componente principal. Por ejemplo, el agua presenta una T<sub>g</sub> a 135 K y actúa como un potente plastificante para otros materiales. Se sabe que los materiales farmacéuticos amorfos inestables absorben fácilmente agua de la atmósfera que después experimentan hundimiento de la estructura para dejar un material de tipo cola viscoso o alternativamente el material puede cristalizar.

25 Aunque no se desea estar limitados por la teoría, se cree que el disolvente residual en el material sólido sustancialmente seco reduce la T<sub>g</sub> del material sólido sustancialmente seco. El efecto de esto es producir que el material sólido sustancialmente seco aumente su cristalinidad cuando se suministra ultrasonidos. Esto se puede atribuir a la energía ultrasónica que mejora la cinética de la nucleación del cristal dentro del material amorfo plastificado susceptible de tensión inestable y mecánica. Los efectos de la vibración y la colisión entre partículas también pueden ser responsables.

30 La presente invención se puede llevar a cabo con ultrasonido en presencia de temperatura elevada. La elevación de temperatura puede ser útil cuando, por ejemplo, la muestra se tiene que calentar a por encima de su punto de transición vítreo. Además, la energía térmica puede ser beneficiosa y complementaria a la energía ultrasónica aplicada en la aceleración de la velocidad de conversión que se observaría de otro modo a temperatura normal. La elevación de temperatura se puede conseguir por la aplicación de gas templado o caliente, por medio de un horno térmico o por medio de aplicación de microondas. Se puede aplicar energía de microondas simultáneamente con la energía de ultrasonidos. Las microondas se refieren a ondas electromagnéticas que se encuentran entre las frecuencias de infrarrojo y radiofrecuencias y corresponden a longitudes de onda de 1 centímetro a 1 metro o frecuencias de 30 GHz a 35 300 MHz, respectivamente. Más específicamente, respecto a la presente invención se pueden usar longitudes de onda de 12,2 centímetros a 33,3 centímetros, o frecuencias de 2,45 GHz a 900 MHz, respectivamente.

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para aumentar la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos de 100% cristalino, que comprende:

- (i) formar una disolución de al menos un material sólido en un disolvente;
- 40 (ii) someter la disolución a un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: precipitación rápida, secado por congelación, liofilización, expansión rápida de disoluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos, en los que dicho material sólido disuelto se convierte en un material sólido sustancialmente seco y
- (iii) aplicar ultrasonido a dicho material sólido sustancialmente seco de la etapa (ii).

45 En dicho procedimiento, la etapa (ii) comprende preferiblemente secado por pulverización de la disolución del material sólido. Se puede usar secado por pulverización convencional. En el procedimiento de secado por pulverización, el material sólido producido es normalmente sustancialmente amorfo.

50 Preferiblemente, después de la aplicación de la etapa (ii), el material que va a la etapa (iii) es sustancialmente amorfo, por ejemplo, menos de 50% cristalino, más preferiblemente menos de 40% cristalino, más preferiblemente menos de 25% cristalino, más preferiblemente menos de 10% cristalino, más preferiblemente menos de 5% cristalino, por ejemplo menos de 1% cristalino.

Opcionalmente, la etapa (iii) comprende además aplicar energía de microondas a dicho material sólido sustancialmente

seco de la etapa (ii). La energía de microondas se puede aplicar antes de, durante o después de la aplicación del ultrasonido. En la etapa (iii), el término “aplicar” significa exponer el material sólido seco a los efectos de ultrasonido en una cámara de resonancia, tamiz, cinta transportadora o similar. Esto puede tener lugar en el mismo recipiente, contenedor o dispositivo o en uno separado, que el usado para recoger el material producido por la etapa (ii). La etapa (iii), se lleva a cabo en una cámara o dispositivo adecuado sin la necesidad de que un medio líquido transmita el ultrasonido.

Preferiblemente, en la etapa (iii) el material sólido seco está en un dispositivo capaz de manipular polvos secos y se aplica el ultrasonido y opcionalmente la energía de microondas al material sólido seco cuando se pone en contacto con superficies de resonancia dentro de dicho dispositivo.

Preferiblemente, el material sólido producido por la etapa (ii) es sustancialmente seco. Esto significa que preferiblemente todo de (100%) del material sólido que entra en la etapa (iii) del procedimiento está preferiblemente sustancialmente exento de disolvente, incluyendo agua y disolventes orgánicos (en que el término “sustancialmente exento de disolvente” se definió anteriormente).

Preferiblemente, la etapa (iii) se realiza en presencia de aire, más preferiblemente en presencia de gases inertes tales como helio, argón, nitrógeno o combinaciones de los mismos.

Para cualquier material sólido determinado, el experto es capaz de determinar disolventes adecuados de ahí, sin carga. Algunos ejemplos de disolvente adecuados para ciertos materiales sólidos son como sigue. Los disolventes orgánicos volátiles tales como metanol, etanol, diclorometano, acetato de etilo, acetona, 2-propanol y disolventes no orgánicos tales como agua serían disolventes típicos para ingredientes farmacéuticamente activos.

Los excipientes preferidos pueden incluir, por ejemplo, lactosa y ácido esteárico. La lactosa se puede disolver en agua o mezcla etanol/agua. Se puede disolver ácido esteárico en acetato de etilo o etanol.

Aunque no es una lista exhaustiva, algunos ejemplos de disolventes son: metanol, etanol, acetona, acetato de etilo y diclorometano.

La concentración del material sólido (que es preferiblemente una sustancia farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos) en la disolución formada en la etapa (i) del procedimiento es preferiblemente de 10 mg/ml a 800 mg/ml, más preferiblemente en el intervalo de 50 mg/ml a 600 mg/ml, más preferiblemente 100 mg/ml a 400 mg/ml.

Preferiblemente, el procedimiento anterior es secuencial y la etapa (iii) tiene lugar inmediatamente después de la etapa (ii). Por “inmediatamente después”, se quiere decir preferiblemente que las partículas secadas por pulverización de la etapa (ii) se tratan en la etapa (iii) en 1 hora de la etapa (ii) experimentada, preferiblemente en 30 minutos, preferiblemente en 5 minutos, preferiblemente en 1 minuto de la etapa (ii) experimentada. Preferiblemente, “inmediatamente” significa sin ninguna etapa intermedia. Preferiblemente, el procedimiento anterior es un procedimiento continuo. Por ejemplo, el procedimiento puede ser alimentado de manera continua con un material no tratado y el material tratado puede ser eliminado de manera continua o gradualmente. Alternativamente, el procedimiento puede ser un procedimiento de tipo discontinuo en el que el procedimiento es alimentado de modo discontinuo con material no tratado y se puede eliminar el material tratado en lotes.

Alternativamente, la etapa (ii) se puede llevar a cabo previamente a la etapa (iii), tal como aproximadamente 6 meses previos, más preferiblemente aproximadamente 3 meses previos, más preferiblemente aproximadamente 1 mes previo, más preferiblemente aproximadamente 1 semana previa, más preferiblemente aproximadamente 1 día previo a la etapa (iii).

El material sólido resultante de la etapa (iii) puede ser referido de ahora en adelante como “partículas activas”.

En una realización más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para aumentar la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos de 100% cristalino, que comprende:

(a) someter al menos un material sólido a micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración o mezclas de los mismos y

(b) aplicar ultrasonido al material sólido de la etapa (a).

Opcionalmente, la etapa (b) comprende además aplicar energía de microondas a dicho material sólido de la etapa (a). La

energía de microondas se puede aplicar antes, durante o después de la aplicación del ultrasonido.

Después de la aplicación de la etapa (a), el material que va a la etapa (b) es por ejemplo más de 50% cristalino, por ejemplo más de 60% cristalino, por ejemplo más de 75% cristalino, por ejemplo más de 90% cristalino, por ejemplo más de 95% cristalino, por ejemplo más de 99% cristalino, o por ejemplo, menos de 50% cristalino, por ejemplo menos de 40% cristalino, por ejemplo menos de 25% cristalino, por ejemplo menos de 10% cristalino, por ejemplo menos de 5% cristalino, por ejemplo menos de 1% cristalino.

En la etapa (b), el término “aplicar” significa exponer el material sólido seco a los efectos de ultrasonido en una cámara de resonancia, tamiz, cinta transportadora o similar. Esto puede tener lugar en el mismo recipiente, contenedor o dispositivo o uno separado que el usado para recoger el material producido por la etapa (a). La etapa (b) se lleva a cabo en una cámara o dispositivo adecuado sin la necesidad de que un medio líquido transmita la energía de ultrasonido y de microondas opcional.

Además de cualquier agitación que se pueda efectuar sobre las partículas por la aplicación de ultrasonido, se puede aplicar más agitación en forma de mezclamiento, aireación, agitación, rodadura, giro o similar, o mezclas de estas técnicas. Esto se puede usar para desplazar las partículas, exponiéndolas de ese modo al ultrasonido y/o promediando su exposición al ultrasonido.

Preferiblemente, en la etapa (b) el material sólido seco está en un dispositivo capaz de manipular polvos secos y se aplica el ultrasonido al material sólido seco cuando se pone en contacto con superficies de resonancia en dicho dispositivo. La etapa (b) puede tener lugar inmediatamente después de la etapa (a) donde “inmediatamente después” es como se definió anteriormente. Alternativamente, la etapa (a) se puede llevar a cabo previamente a la etapa (b), tal como aproximadamente 6 meses previos, preferiblemente aproximadamente 3 meses previos, más preferiblemente aproximadamente 1 mes previo, más preferiblemente aproximadamente 1 semana previa a la etapa (b).

Para que las formulaciones alcancen el pulmón profundo o el torrente circulatorio vía inhalación, el agente activo en la formulación debe estar en la forma de partículas muy finas, por ejemplo, con un diámetro de masa mediana aerodinámico (DMMA) menor que 10  $\mu\text{m}$ . Esta bien establecido que es probable que las partículas que tienen un DMMA mayor que 10  $\mu\text{m}$  impacten en las paredes de la garganta y no alcancen en general el pulmón. Las partículas que tienen un DMMA en la región de 5 a 2  $\mu\text{m}$  se depositarán en general en los bronquiolos respiratorios mientras que es probable que las partículas con un DMMA en el intervalo de 3 a 0,05  $\mu\text{m}$  se depositen en los alvéolos y sean absorbidas en el torrente circulatorio.

Idealmente, las partículas activas en una formulación de polvo seco deberían tener un DMMA no mayor que 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente no mayor que 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no mayor que 3  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no mayor que 2,5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no mayor que 2,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no mayor que 1,5  $\mu\text{m}$  o preferiblemente no mayor que 1,0  $\mu\text{m}$ .

De mayor importancia es la composición de una inhalación de polvo seco. En un inhalador de polvo seco (DPI), se puede usar una mezcla de partículas activas (1-5  $\mu\text{m}$ ) y partículas de portador gruesas tales como lactosa (50-500  $\mu\text{m}$ ) para obtener una descarga de partículas de fármaco eficaz.

Las partículas secadas por pulverización presentan preferiblemente un DMMA de hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 100 nm a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y lo más preferiblemente de 100 nm a aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y similar.

El producto final del procedimiento, las partículas activas, también pueden presentar un DMMA de hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 100 nm a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y lo más preferiblemente de 100 nm a aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y similar.

La frecuencia de las ondas de ultrasonido usadas en un procedimiento de la presente invención está preferiblemente en el intervalo de desde 16 kHz a 1 MHz, preferiblemente de 10-500 kHz, más preferiblemente de 10 - 100 kHz tal como a 10, a 20, 40, 60, 80 ó 100 kHz o a cualquier frecuencia intermedia.

La frecuencia de la energía de microondas usada en el procedimiento de la presente invención está preferiblemente en el intervalo de desde 30 GHz a 300 MHz, más preferiblemente de 2,45 GHz a 900 MHz.

Además de aumentar la cristalinidad del material sólido producido por el procedimiento de la presente invención, también se puede usar la aplicación del ultrasonido para reducir la cantidad de material en forma de partículas aglomerado. Esta

reducción de la aglomeración preferiblemente tiene lugar al mismo tiempo que la etapa (iii) o (b) referida anteriormente.

5 Dependiendo de la clase de forma cristalina amorfa, parcialmente amorfa o metaestable del material sólido sustancialmente seco que se somete a irradiación ultrasónica, la partícula se puede transformar en una forma estable más pequeña y/o más estable de sí misma. Por ejemplo, un principio activo se puede transformar en una forma cristalina más estable o la partícula previamente a la irradiación ultrasónica debería ser de un material que esté presente en una forma amorfa inestable, se puede transformar en una forma amorfa más estable. Cualquiera que sea la forma que tenga la partícula previamente a la aplicación de irradiación de ultrasonido, en la aplicación de irradiación de ultrasonido como se indica en líneas generales en la presente memoria, las propiedades de la partícula se modifican, dando como resultado la formación de partículas más estables que se pueden usar en un producto farmacéutico de una manera más eficaz. Preferiblemente, las partículas obtenidas a partir del procedimiento son altamente cristalinas y estables.

Una vez que se ha aplicado la etapa de irradiación de ultrasonido, se pueden recoger los cristales directamente en contenedores de almacenamiento adecuados tales como bolsas de polietileno o tarros de polipropileno o vidrio.

15 Por manipulación de las condiciones de secado por pulverización y el régimen de tratamiento de ultrasonido y de microondas opcional en el procedimiento de la presente invención, los autores ahora han hecho posible proporcionar cristales o cuerpos amorfos con características predeterminadas. Mediante tratamiento de un material secado por pulverización con ultrasonido y energía de microondas opcionalmente durante un periodo de tiempo y temperatura predeterminados, se pueden obtener de manera reproducible ciertas características. Estas características pueden incluir morfología de la partícula, energía libre superficial, distribución de tamaño de partícula, polimorfo deseado y en términos de fluidez de las partículas aisladas, propiedades electrostáticas y cohesivas/adhesivas reducidas.

20 El material sólido, preferiblemente material sólido en forma de partículas que es sometido al procedimiento de la invención es preferiblemente un principio activo o un precursor deseado del mismo, tal como un fármaco o profármaco de interés que es capaz de formar cristales o experimentar modificaciones en la morfología que da como resultado una forma más estable de la partícula. Típicamente, tales partículas modificadas poseen propiedades físicas que las hacen más susceptibles de uso en un contexto deseado, tal como en vehículos de suministro de fármacos convencionales o por supuesto, en vehículos de suministro de fármacos que pueden estar diseñados específicamente para al menos una partícula modificada determinada. Como se alude en la presente memoria, puede haber más de una partícula de interés comprendida en la disolución inicial preparada para secado por pulverización convencional (o la disolución inicial o material sólido de cualquiera de las otras técnicas del procedimiento referidas en la presente memoria), tales como una mezcla de dos o más partículas de interés. En dicho contexto, pueden estar presentes dos o más principios activos de interés o una combinación de al menos un profármaco y al menos un fármaco o dos o más fármacos, en la disolución inicial como solutos o como el material sólido inicial, dependiendo del post-tratamiento de ultrasonido y de microondas opcional del uso final deseado. Las partículas adecuadas que son capaces de cristalizar en las condiciones del procedimiento de la invención incluyen principios activos o fármacos que pueden estar conformados en partículas cristalinas por el procedimiento de la presente invención tales como: corticosteroides, agonistas  $\beta_2$ , anticolinérgicos, antagonistas de leucotrieno, proteínas o péptidos inhalables, furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triamcinolona; salbutamol; albuterol; terbutalina; salmeterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato de sodio; nedocromil sódico; zafirlukast; pranlukast; formoterol; eformoterol; bambuterol; fenoterol; clenbuterol; procaterol; broxaterol; (22R)-6a,9a-difluoro-11b,21-dihidroxi-16a,17a-propilmetilenodioxi-4-pregnen-3,20-diona; TA-2005; tipredano; insulina; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroideas y factor estimulador de colonias de granulocitos.

45 Cuando se usa más de un material sólido, se pueden formar co-cristales. Los co-cristales se pueden definir como complejos cristalinos de dos o más constituyentes moleculares neutros no idénticos, tales como el principal principio activo o precursor deseado del mismo y un huésped unido en la red cristalina mediante interacciones no covalentes, preferiblemente enlace de hidrógeno principalmente. Un huésped puede ser otro principal de principio activo o precursor deseado del mismo o un formador de co-cristal.

La formación de co-cristales farmacéuticos implica la incorporación de un producto farmacéutico activo determinado con otra molécula farmacéuticamente aceptable en la red cristalina. La fase cristalina multicomponente resultante mantendrá la actividad intrínseca del producto farmacéutico activo precursor al tiempo que posee un perfil fisicoquímico distinto.

50 Como se usa en la presente memoria, el término "formador de co-cristal" indica una o más moléculas adicionales presentes en la misma estructura del cristal como el principal principio activo o precursor deseado del mismo, que una o más moléculas adicionales son capaces de formar un sintón supramolecular con el principal principio activo, o precursor deseado del mismo, mediante las interacciones intermoleculares características del enlace en un co-cristal.

En una realización, el primer co-cristal comprende una o más moléculas que tienen al menos un resto formador de sintón seleccionado del grupo siguiente: éter, tioéter, alcohol, carbonilo, tiol, aldehído, cetona, tiocetona, éster de nitrato, éster

de fosfato, éster de tiofosfato, éster, tioéster, éster de sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido fosfínico, ácido ácido sulfónico, sulfonamida, amida, amina primaria, amina secundaria, amoníaco, amina terciaria, imina, tiocianato, cianamida, oxima, nitrilo, diazo, organohaluro, nitro, anillo heterocíclico que contiene S (tal como tiofeno), anillo heterocíclico que contiene N (tal como pirrol, imidazol o piridina), anillo heterocíclico que contiene O (tal como furano, epóxido o peróxido) y restos de ácido hidroxámico.

En realizaciones adicionales, el huésped puede estar presente, por ejemplo, para formar el co-cristal con el principal principio activo o precursor deseado del mismo. Se considera que se puede incluir uno o más huéspedes en un co-cristal. De acuerdo con esto, no se requiere que el huésped presente una actividad por sí mismo, aunque puede presentar alguna actividad que no menoscabe mucho la actividad deseada del agente activo. Un huésped no activo puede ser un compuesto en el caso de que no se haya demostrado actividad farmacológica beneficiosa y que sea apreciablemente biológicamente no tóxico o farmacológicamente benigno. En algunas situaciones, el huésped puede presentar la misma actividad que, o una actividad complementaria a, la del agente activo. El huésped puede ser otro principal principio activo o precursor deseado del mismo. Por ejemplo, algunos huéspedes pueden facilitar el efecto terapéutico de un principal principio activo o precursor deseado del mismo. Para formulaciones farmacéuticas, el huésped puede ser cualquier molécula farmacéuticamente aceptable que forme un co-cristal con el principal principio activo o precursor deseado o su sal.

El huésped o formador de co-cristal, puede ser un ácido y comportarse en ambos de una manera neutra pero con interacciones no covalentes (principalmente enlace de hidrógeno), tal como en el caso de ácido oxálico u otros ácidos carboxílicos adecuados cuando se preparan como un co-cristal con cafeína y como un donador de protones cuando en el caso de formación de sales iónicas tal como en la reacción o intercambio de protones con una amina por ejemplo. De manera similar el ácido benzoico y el ácido succínico se comportan de una manera neutra (sin intercambio de protones formal) cuando se forma un co-cristal con hidrocloreuro de fluoxetina o de una manera de intercambio de protones para formar sales iónicas tales como benzoato de sodio o succinato de sodio. Estos compuestos pueden ser huéspedes iónicos en sí mismos. Los huéspedes neutros son preferiblemente huéspedes no iónicos. Los huéspedes iónicos son compuestos o complejos que tienen enlace iónico. El huésped puede ser un ácido que forme enlaces de hidrógeno con el cloruro (u otro anión). Los huéspedes iónicos son compuestos o complejos que tienen carácter iónico, como se ejemplifica por interacción iónica y atracción. El huésped puede ser un ácido que forme enlaces de hidrógeno con el ingrediente farmacéutico. Por ejemplo, los huéspedes adecuados que son ácidos incluyen (pero no se limitan a): ácido ascórbico, ácido glucoheptónico, ácido sebáico, ácido algínico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxo-5-glutárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nicotínico, ácido piroglutámico y ácido 4-acetamidobenzoico. Los solutos y los principios activos enumerados en la memoria descriptiva incluyen la sal y/o los solvatos de los mismos. Se describen co-cristales en la patente internacional WO 2005/089375.

Un ejemplo de un co-cristal de la presente invención es sildenafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido acetilsalicílico (aspirina).

Otras partículas que se pueden preparar de acuerdo con la invención incluyen cualquier fármaco o principio activo que se pueda suministrar de manera útil por inhalación, tal como, analgésicos, por ejemplo codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanil o morfina; preparaciones anginales, por ej. diltiazem; antialérgicos, por ej. cromoglicato, ketotifeno o nedocromil; anti-infecciosos, por ej. cefalosporinas, penicilinas, estreptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistaminas, por ej. metapirileno; anti-inflamatorios, por ej. beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, triamcinolona acetonido o fluticasona; antitusivos, por ej. noscapina; broncodilatadores, por ej. efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina; isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ej. amilorida; anticolinérgicos por ej. ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ej. cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas por ej. aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina y proteínas y péptidos terapéuticos, por ej. insulina o glucagón. El experto en la materia apreciará que cuando sea apropiado se pueden usar medicamentos que comprendan principios activos o fármacos en la forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ej. ésteres alquílicos inferiores) o como solvatos (por ej. hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Los medicamentos adecuados en particular para la preparación con partículas obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención incluyen: antialérgicos, broncodilatadores y antiinflamatorios esteroideos de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma por tratamiento por inhalación, por ejemplo fluticasona (por ej., como la sal de propionato), cromoglicato (por ej., como la sal de sodio), salbutamol (por ej., como la base libre o como la sal de sulfato), salmeterol (por ej., como la sal de xinafoato), terbutalina (por ej., como la sal de sulfato), reproterol (por ej., como la sal de hidrocloreuro), dipropionato de beclometasona (por ej., como el monohidrato), propionato de fluticasona, (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]-metil]bencenometanol, bromuro de glicopirronio, darotropio, aclidinio, tiotropio (por ej., como sal de bromuro), teofilina, arofilina, zarfirlukast, monterlukast,

carmoterol (por ej., como sal de hidrocloreto), formoterol (por ej., como la sal de fumarato) o indacaterol y sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos.

5 Se apreciará de nuevo por el experto en la materia que las partículas fabricadas por el procedimiento de la invención pueden contener una combinación de dos o más principios activos como se alude en la presente memoria. Los principios activos se pueden seleccionar de combinaciones adecuadas de los principios activos mencionados anteriormente. Así, las combinaciones adecuadas de agentes broncodilatadores incluyen efedrina y teofilina, fenoterol y ipratropio e isometarina y fenilefrina.

10 Otras combinaciones adecuadas de partículas de principios activos preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención incluyen combinaciones de corticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona, como agonistas  $\beta_2$ , tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, especialmente sales incluyendo sulfatos.

El material sólido es preferiblemente un principio farmacéuticamente activo adecuado para uso en una formulación para inhalación, preferiblemente propionato de fluticasona, budesonida, salbutamol, formoterol o mezclas de dos o más de los mismos.

15 Otras combinaciones adecuadas de partículas de principios activos preparadas de acuerdo con el procedimiento de la invención incluyen combinaciones tales como Formoterol y Fluticasona; Beclometasona y Formoterol; Formoterol y Mometasona; Indacaterol y Mometasona; bromuro de Ipratropio y Albuterol; Salbutamol y Albuterol; bromuro de Tiotropio y Formoterol; bromuro de Glicopirronio e Indacaterol; Formoterol y Ciclesonida; Beclometasona / Salmeterol.

20 En otra realización, se pueden combinar tres ingredientes incluyendo combinaciones de corticosteroide, broncodilatador (tal como un agonista beta) y agente anticolinérgico. Un ejemplo es fluticasona / salmeterol / bromuro de tiotropio.

Otros ejemplos de partículas obtenibles por el procedimiento de la invención pueden incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil o un carbohidrato, por ejemplo, heparina.

25 Las partículas preparadas por el procedimiento de la invención pueden comprender un principio activo adecuado para inhalación y puede ser un agente farmacológicamente activo para uso sistémico. Por ejemplo, dichas partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como Desoxirribonucleasa (DNasa), leucotinas o insulina (incluyendo pro-insulinas), ciclosporina, interleucinas, citocinas, anticitocinas y receptores de citocinas, vacunas, hormona del crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina y calcitonina.

30 Alternativamente, el principio activo preparado por el procedimiento de la invención puede ser adecuado para administración oral. Un fármaco para administración oral puede ser uno de los fármacos sistémicos mencionados anteriormente. El principio activo puede ser una sustancia que presente baja solubilidad en el tubo digestivo, por ejemplo, trisilicato de magnesio, carbonato de calcio y subnitrito de bismuto. Los compuestos orgánicos pueden incluir, por ejemplo, todos los productos de la química combinatoria, rosiglitazona y otros fármacos de glitazona relacionados, hidroclorotiazida, griseofulvina, lamivudina y otros inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleasa, simvastatina y otros fármacos de estatinas, benzaflibrato y otros fármacos de fibrato y loratidina y cualesquiera otras sales fisiológicamente tolerables y derivados de las mismas.

40 Excipientes farmacéuticos adecuados para tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, carbohidratos especialmente monosacáridos tales como fructosa, glucosa y galactosa; disacáridos no reductores tales como sacarosa, lactosa y trehalosa; oligosacáridos no reductores tales como rafinosa y melezitosa; productos polisacáridos precedentes de almidón no reductores tales como maltodextrinas, dextranos y ciclodextrinas y alditoles no reductores tales como manitol y xilitol. Otros excipientes adecuados incluyen preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). También se prevén mezclas de dos o más de cualquiera de los excipientes anteriores.

45 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables homologadas por la FDA (International J. Pharm. 1.986, 33, 201 217; J. Pharm. Sci., 1.977, En, 66 (1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos o básicos de la invención pueden por supuesto prepararse mediante procedimientos convencionales, tales como haciendo reaccionar la base o el ácido libre con al menos una cantidad estequiométrica del ácido o la base que forma la sal deseada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la invención incluyen sales con cationes inorgánicos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc y amonio y sales con bases orgánicas. Bases orgánicas adecuadas incluyen N metil D glucamina, arginina, benzatina, diolamina, olamina, procaína y trometamina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la invención incluyen sales procedentes de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los aniones adecuados incluyen: acetato, adipato, besilato, bromuro, camsilato, cloruro, citrato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hippurato, hclato, hidrobromuro, hidrocioruro, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, mesilato, metilbromuro, metilsulfato, napsilato, nitrato, oleato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, estearato, succinato, sulfato, subsalicilato, tannato, tartrato, tereftalato, tosilato y trietioduro.

10 Después de una etapa de separación convencional, tal como separación ciclónica, se pone la partícula secada en o sobre una cámara de ultrasonido, tamiz o una cinta transportadora y después se somete a irradiación de ultrasonido para formar cristales o para recocer y/o estabilizar estructuras amorfas de un DMMA deseado como se describió anteriormente. Las partículas se someten a las inmediaciones de operación de la sonda de ultrasonido si se usa o de un transductor de energía de ultrasonido. La energía de ultrasonido se puede aplicar de manera continua o de una manera discontinua, tal como mediante aplicación pulsada. Se puede usar cualquier fuente adecuada de irradiación de ultrasonido siempre que haya un medio para que las partículas se pongan en contacto con la superficie de resonancia. Una sonda de ultrasonido puede insertarse, por ejemplo, en un recipiente de mezcla de polvo seco, un emisor de ultrasonido puede estar contenido en el recipiente de mezcla o el recipiente de mezcla puede estar alojado en un baño de ultrasonido o puede tener un transductor de ultrasonido fijado a las paredes externas del recipiente de mezcla de polvo seco. En la forma más simple los materiales empaquetados de manera suelta en una cámara de mezclamiento o de incorporación de polvo seco se pondrán en contacto con una superficie de vibración de ultrasonido al tiempo que se está agitando mecánicamente o fluidizando con gas. El ultrasonido se puede proporcionar mediante un tamiz accionado mediante ultrasonido, una cinta transportadora de vibración ultrasónica o cámara de resonancia ultrasónica. Los tamices accionados por ultrasonido son conocidos en las industrias de productos químicos finos y de tratamiento farmacéuticas. La amplitud y la frecuencia de las ondas de ultrasonido afecta a la velocidad de nucleación y crecimiento del cristal. La frecuencia de las ondas de ultrasonido puede ser, por ejemplo, de 16 kHz a 1 MHz, preferiblemente de 10-500 kHz, más preferiblemente de 10 - 100 kHz tal como a 10, a 20, 40, 60, 80 ó 100 kHz o a una frecuencia cualquiera intermedia, tal como, 30 kHz o 50 kHz.

30 La irradiación de ultrasonido se emplea a una amplitud o densidad de potencia que sea apropiada para la producción de cristales del tamaño deseado, para una aplicación predeterminada. Para sistemas de sonda de laboratorio con una cara emisora de, por ejemplo 80 cm<sup>2</sup>, la amplitud seleccionada puede ser de aproximadamente 1 - 30 μm, típicamente de 3-20 μm, preferiblemente de 5 - 10 μm, por ejemplo, 6 μm. Las ondas que tienen una superficie de la cara de la sonda de 8 cm<sup>2</sup> y un requerimiento de energía de desde 5-80 W, proporcionan una densidad de potencia de aproximadamente 0,6 – 12,5 W/cm<sup>2</sup> usando una amplitud de 2-15 μm. En sistemas más grandes, preferiblemente tales como los incorporados en la patente internacional WO 03/101577, que comprenden transductores unidos en la celda de flujo, por ejemplo una celda de flujo de 6 litros, la densidad de potencia para los transductores empleados puede ser de 10 - 100 W/L, preferiblemente de 30-80 W/L y más preferiblemente de 50-75 W/L, por ejemplo 60 W/L o 70 W/L. La presente invención es particularmente adecuada para producción a escala industrial.

40 El tiempo de permanencia de los componentes mezclados en la celda de flujo ultrasónica puede ser preferiblemente mayor que 0,1 ms, más preferiblemente mayor que 1 ms, más preferiblemente mayor que 1 minuto, por ejemplo entre 1 segundo y 24 horas, más preferiblemente entre 1 minuto y 6 horas, más preferiblemente entre 5 minutos y 1 hora.

Los cristales generados se pueden recoger como un polvo seco por medios convencionales.

45 Las partículas producidas de acuerdo con la invención son sustancialmente cristalinas y muestran una tendencia reducida a la adsorción de humedad que contribuye a aumentar su estabilidad física y química. "Sustancialmente cristalina" significa el grado de cristalinidad de las partículas, expresado como % en peso de la partícula cristalina con respecto al peso total de la partícula, es mayor que 90%, preferiblemente mayor que 93%, incluso más preferiblemente mayor que 95%. Dichas partículas también presentan excelentes propiedades de dispersión permitiendo obtener fácilmente formulaciones homogéneas, en particular cuando las partículas se formulan como polvos secos para inhalación. El grado de cristalinidad de la partícula se puede determinar usando Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), difracción de polvo de rayos X u otras técnicas conocidas para el experto tales como microcalorimetría, preferiblemente DSC.

50 En una realización, el material sólido es un corticosteroide y preferiblemente es cualquier corticosteroide insoluble o poco soluble en agua de acuerdo con la definición de solubilidad proporcionada en la Farmacopea Europea 4<sup>a</sup> edición, 2.002, que se puede utilizar por inhalación para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. Preferiblemente, el corticosteroide presenta una única dosis terapéutica mayor que 50 μg, preferiblemente igual a o mayor que 80 μg, más preferiblemente igual a mayor que 100 μg.

Preferiblemente, el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en: dipropionato de beclometasona (BDP, por sus siglas en inglés), budesonida, ciclesonida, mometasona y ésteres de los mismos, tales como furoato, y fluticasona y ésteres de los mismos, tales como propionato y furoato. En una realización preferida de la invención, el corticosteroide es budesonida o fluticasona y sales o ésteres de los mismos.

5 Preferiblemente, las partículas activas de la invención presentan un diámetro volumétrico menor que 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 90 % en peso de las partículas de principio activo en una composición determinada presenta un diámetro igual a o menor que 10  $\mu\text{m}$  cuando se determina midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico, por difracción láser como se describió anteriormente, preferiblemente usando un Malvern o aparato equivalente. Los parámetros tenidos en cuenta son los diámetros volumétricos (DV) en micrómetros  
10 de 10%, 50% y 90% de las partículas expresado como d(10), d(50) y d(90), respectivamente, que corresponde al diámetro másico asumiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas.

Preferiblemente, no más de 10% en peso de dichas partículas presenta un diámetro volumétrico d(10) menor que 0,8  $\mu\text{m}$ , preferiblemente no más de 50 % en peso de dichas partículas presenta un diámetro volumétrico d(50) menor que 2,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 90 % en peso de dichas partículas presenta un diámetro volumétrico d(90) igual a o  
15 menor que 10  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, 100 % en peso de dichas partículas presenta un diámetro volumétrico igual a o menor que 10  $\mu\text{m}$ .

Los principios activos en las partículas de la invención están sustancialmente en una forma pura. "Sustancialmente en una forma pura" significa al menos 95% p/p puro, preferiblemente al menos 98% o al menos 99% p/p. La pureza química se puede determinar de acuerdo con métodos conocidos para un experto tales como cromatografía líquida de alta  
20 realización (HPLC).

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación para administración por inhalación que comprende las partículas de la invención. Las partículas se pueden formular en dicha formulación junto con uno o más excipientes, aditivos, diluyentes o portadores, farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la formulación se proporciona en la forma de suspensión en un propelente como portador de aerosol que se tiene que administrar mediante inhaladores de dosis  
25 medida presurizados (pMDI).

La formulación de suspensión puede comprender excipientes adicionales tales como tensioactivo y agente humectante.

En una realización preferida, la formulación se proporciona en la forma de polvo para inhalación seco, más preferiblemente en la forma de mezclas ordenadas interactivas, es decir, por dilución de las partículas de la invención en un excipiente farmacológicamente inerte, fisiológicamente aceptable, que consiste en partículas más gruesas.

30 Ventajosamente, dicha formulación en polvo para inhalación puede comprender las partículas de acuerdo con la invención y partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, de ahora en adelante "partículas de portador", por ejemplo, partículas que tienen un diámetro de partícula de masa mediana (DMM) mayor que 50  $\mu\text{m}$  y preferiblemente el DMM comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 150 y 400  $\mu\text{m}$ , incluso más preferiblemente entre 210 y 355  $\mu\text{m}$ . En otra realización, las partículas gruesas tienen un DMM comprendido entre 90 y  
35 150  $\mu\text{m}$ . El DMM es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia por la mitad; el cincuenta por ciento de la masa del aerosol tiene partículas con un diámetro más grande y el cincuenta por ciento de la masa del aerosol tiene partículas con un diámetro más pequeño.

Preferiblemente, al menos 50% en peso de las partículas portadoras presenta un diámetro menor que 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 80% en peso de las partículas portadoras presenta un diámetro menor que 500  $\mu\text{m}$ , más  
40 preferiblemente al menos 90% en peso de las partículas portadoras presenta un diámetro menor que 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 100% en peso de las partículas portadoras presenta un diámetro menor que 500  $\mu\text{m}$ .

El excipiente fisiológicamente aceptable puede estar constituido por cualquier material amorfo o cristalino, fisiológicamente aceptable, farmacológicamente inerte, de fuente animal o vegetal o combinación de los mismos. Los materiales preferidos son azúcares cristalinos y por ejemplo monosacáridos tales como glucosa o arabinosa o  
45 disacáridos tales como maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa. Se pueden usar también polialcoholes tales como manitol, sorbitol, maltitol, lactitol. El material más preferido es una  $\alpha$ -lactosa monohidratada.

Son ejemplos de lactosa comercial Capsulac™ y Pharmatose™. Un ejemplo de manitol comercial es Pearlitol™.

La formulación puede ser proporcionada en la forma de una suspensión o un polvo que se tiene que administrar por inhaladores nasales activados por la respiración.

50 Dicha formulación en polvo se puede administrar por inhalación con cualquier tipo de DPI conocido en la técnica.

Los DPI se pueden dividir en dos tipos básicos: i) inhaladores de dosis única, para la administración de dosis únicas presubdivididas del compuesto activo; ii) inhaladores de polvo seco multidosis (los MDPI), con dosis únicas presubdivididas o precargadas con cantidades de principio activo suficientes para múltiples dosis. Sobre la base de los caudales inspiratorios requeridos (l/min) que a su vez son estrictamente dependientes de su diseño y características mecánicas, los DPI se dividen en: i) dispositivos de baja resistencia (> 90 l/min); ii) dispositivos de resistencia media (aproximadamente 60 l/min); iii) dispositivos de alta resistencia (aproximadamente 30 l/min).

Teniendo en cuenta la actividad farmacológica de los principios activos, las partículas de la invención pueden estar indicadas para la prevención y/o el tratamiento de síntomas leves, moderados o severos, agudos o crónicos, o para tratamiento profiláctico de enfermedades respiratorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otras enfermedades respiratorias caracterizadas por obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco tal como bronquiolitis obstructiva crónica y bronquitis crónica también se pueden beneficiar por su uso.

Para administración vía inhalación, los principios activos en forma de partículas producidos de acuerdo con el presente procedimiento se formulan preferiblemente con partículas portadoras. Dicho principio activo puede estar presente en 0,1%-90% en peso de la formulación, preferiblemente 0,25%-50%, más preferiblemente 1-25% en peso de la formulación. Preferiblemente, las partículas portadoras pueden estar presentes en una cantidad de 10-99,9% en peso de la formulación, más preferiblemente 50%-99,75%, más preferiblemente 75-99% en peso de la formulación.

En una realización preferida en particular, el principio activo en la partícula producida de acuerdo con la presente invención comprende (preferiblemente consta esencialmente de) propionato de fluticasona, budesonida, formoterol, salmeterol, beclometasona o betametasona y mezclas y co-cristales de los mismos. Esta lista también incluye sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar por técnicas conocidas para los expertos en la materia. Así, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes se puede determinar por ensayo HPLC, por ejemplo, después de almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física se pueden lograr a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, por ensayo de fuga, por ensayo de suministro de válvulas (pesos promedio por inyección por accionamiento), mediante ensayo de reproducibilidad de la dosis (principio activo por accionamiento) y análisis de distribución por pulverización.

La distribución de tamaño de partícula de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención se puede medir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando un Impactador Next Generation (NGI) con pre-separador por ejemplo por impacto de cascada o por el procedimiento analítico de "Doble Borboteador". Como se usa en la presente memoria, la referencia al ensayo de "Doble Borboteador" significa "Determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" como se define en la Farmacopea Británica 1.988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Tales métodos implican cargar el pre-separador con fase móvil de HPLC y los vasos de los vasos NGI se recubrieron con 1% v/v de aceite de silicona en hexano para eliminar rebotes de partículas. Típicamente se descargan cuatro cápsulas individuales de la misma formulación en el NGI bajo las condiciones prescritas. Después de aerolización, se desmonta el aparato NGI y el inhalador, las cápsulas y cada parte del NGI se lavan en volúmenes conocidos de fase móvil de HPLC. La masa de fármaco depositada en cada parte del NGI se puede determinar después mediante HPLC. La FPD determinado representa la masa de fármaco recogida en las fases 3 - 8 del NGI. También se determina la dosis emitida de FPF. También se valora la eficacia de la aerolización cuando se determina mediante la fracción de partícula fina en porcentaje (% FPF) o fracción respirable.

Dichas técnicas permiten que se calcule la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Como se usa en la presente memoria la referencia a "fracción respirable" significa la cantidad de principio activo recogida en la cámara inferior en el NGI por accionamiento expresada como un porcentaje de la cantidad total de principio activo suministrado por accionamiento usando el método descrito anteriormente.

Los proponentes para uso en las formulaciones inhalables incluyendo partículas de acuerdo con la presente invención comprenden cualquier fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos con una presión de vapor suficiente para hacerlos eficaces como propelentes. Preferiblemente, el propelente será un no disolvente para el medicamento. Los propelentes adecuados incluyen clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno convencionales, no clorofluorocarbonos, fluorocarbonos que contienen hidrógeno y perfluorocarbonos y similares. En particular, se pueden usar ventajosamente los propelentes HFA 134a y HFA 227 o mezclas de los mismos.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden cargar en botes adecuados para suministrar formulaciones de aerosol farmacéuticas. Los botes comprenden generalmente un contenedor capaz de resistir la presión de vapor del propelente usado tal como un bote de plástico o bote de vidrio recubierto de plástico o preferiblemente una lata de metal,

5 por ejemplo una lata de aluminio que puede ser anodizada opcionalmente, recubierta de laca y/o recubierta de plástico, contenedor que se cierra con una válvula dosificadora. Las válvulas dosificadoras se diseñan para suministrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento e incorporan una junta para evitar la fuga de propelente a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como por ejemplo polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negro y blanco, caucho de butilo y neopreno.

Las válvulas adecuadas están comercialmente disponibles de fabricantes conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ej. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, RU (por ej., BK300, BK356) y 3M-Neotech Ltd, RU (por ej., SpraymiserW).

10 Los métodos de fabricación volumétricos convencionales y el mecanismo conocidos para los expertos en la materia de la fabricación de aerosoles farmacéuticos se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos.

Típicamente, en lotes preparados para uso farmacéutico, cada bote lleno es pesado comprobado, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para almacenamiento antes de ensayar la liberación.

15 Cada bote lleno está provisto convenientemente de un dispositivo de canalización adecuado previo al uso para formar un inhalador de dosis medida para administración del medicamento a los pulmones o cavidad nasal de un paciente. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden por ejemplo un accionador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono a través del cual se puede suministrar medicamento del bote lleno vía la válvula dosificadora a la nariz o boca de un paciente, por ejemplo, un accionador de boquilla. Los inhaladores de dosis medida se diseñan para suministrar una dosis unitaria fijada de medicamento por accionamiento o "inhalación", por ejemplo en el intervalo de 10 a 5.000 microgramos de medicamento por inhalación. La administración de medicamento se puede indicar para el tratamiento de síntomas leves, moderados o severos, agudos o crónicos o para tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis precisa administrada dependerá de la edad y el estado del paciente, el medicamento en forma de partículas particular usado y la frecuencia de administración y por último estará a la discreción del médico relacionado. Cuando se emplean combinaciones de medicamentos, la dosis de cada componente de la combinación será en general la empleada para cada componente cuando se use sólo. Típicamente, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo de 1 a 8 veces al día, proporcionando por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 inhalaciones cada vez.

Las dosis diarias adecuadas pueden estar, por ejemplo, en el intervalo 50 a 200 µg de salmeterol, 100 a 1.000 µg de salbutamol, 50 a 2.000 µg de propionato de fluticasona o 100 a 2.000 µg de dipropionato de beclometasona, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

30 Así, por ejemplo, cada accionamiento de la válvula puede suministrar 25 µg de salmeterol, 100 µg de salbutamol, 25, 50, 125 ó 250 µg de propionato de fluticasona o 50, 100, 200 ó 250 µg de dipropionato de beclometasona. Típicamente, cada bote lleno para uso en un inhalador de dosis medida contiene 100, 160 ó 240 dosis medidas o inhalaciones de medicamento.

35 Los botes llenos y los inhaladores de dosis medida descritos en la presente memoria comprenden aspectos adicionales de la presente invención.

La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos y figuras adjuntos. Se tiene que entender que los ejemplos y las figuras no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención en absoluto.

#### **Breve descripción de los dibujos**

40 El procedimiento de la invención se puede realizar usando equipo convencional como se muestra en las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 muestra una DSC de hidrobromuro de fenoterol amorfo.

La Figura 2 muestra una imagen de SEM de hidrobromuro de fenoterol amorfo.

La Figura 3 muestra DSC de hidrobromuro de fenoterol cristalino con tratamiento por ultrasonido de polvo seco de la presente invención.

45 La Figura 4 muestra una distribución de tamaño de partícula de Sympatec de hidrobromuro de fenoterol secado por pulverización con tratamiento por ultrasonido de polvo seco de la presente invención.

La Figura 5 muestra microscopía electrónica única de hidrobromuro de fenoterol secado por pulverización con tratamiento por ultrasonido de polvo seco de la presente invención.

La Figura 6 muestra una representación en diagrama de un equipo de secado por pulverización convencional según el cual se reemplaza la cámara de recogida de sólidos secos mediante una celda de ultrasonido con un transductor de ultrasonido unido único para crear una superficie de resonancia en la base.

5 La Figura 7 muestra una representación en diagrama de un equipo de secado por pulverización convencional según el cual se reemplaza la cámara de recogida de sólidos secos mediante un aparato de tamizado de vibración ultrasónico.

La Figura 8 muestra una representación en diagrama de un equipo de secado por pulverización convencional según el cual se reemplaza la cámara de recogida de sólidos secos mediante superficie/cámara de resonancia de ultrasonido con gradiente para descarga por gravedad.

10 La Figura 9 muestra una representación en diagrama de un equipo de secado por pulverización convencional según el cual se reemplaza la cámara de recogida de sólido seco mediante un dispositivo de recogida de partículas continuo y de tamizado por ultrasonido.

La Figura 10 muestra microscopía electrónica única de partículas de budesonida secadas por pulverización que no están de acuerdo con la invención.

15 La Figura 11 muestra microscopía electrónica única de partículas de budesonida secadas por pulverización tratadas mediante ultrasonido de acuerdo con la invención.

La Figura 12 muestra un análisis termogravimétrico de partículas de budesonida.

La Figura 13 muestra un termograma DSC de partículas de budesonida.

#### Descripción detallada de la invención

20 La Figura 6 muestra que un secado por pulverización con aparato de ultrasonido comprende una cámara 1 de alimentación líquida, atomizador de secado por pulverización con entrada de gas calentado, cámara 2 de evaporación, entrada 3 de partículas, separador 4 de partículas de filtro de bolsa, cámara 5 de tratamiento por ultrasonido continuo, con transductor 6 de ultrasonido unido. El polvo secado por pulverización tratado de manera convencional se deposita directamente en una cámara 5 de la celda de flujo de ultrasonido. Simultáneamente, la cámara se calienta de manera que se comporte como un horno o se calienta mediante una entrada 7 de gas templado. Aunque no es una característica del diseño esencial de esta invención, simultáneamente, la cámara se calienta de manera que se comporte como un horno o se calienta por medio de una entrada 7 de gas templado. La entrada térmica será dependiente del sustrato pero podría ser típicamente de 25°C a 80°C. En la conversión cristalina completa se puede aplicar calor para eliminar cualquier disolvente residual. Alternativamente, el polvo cristalino se puede secar formalmente por técnicas convencionales. El calor se puede aplicar por lo tanto durante la aplicación de ultrasonido y/o después de la aplicación de ultrasonido. El transductor 6 ultrasónico irradia el polvo con energía de ultrasonido. Con la conversión completa a un sólido cristalino las partículas se descargan 8. Los gases limpios se recirculan a través de la unidad 9. La irradiación de ultrasonido se continúa siempre que sea necesario hasta que se logre el tamaño de partícula y la cristalinidad deseados. Naturalmente, la corriente de alimentación al secador por pulverización se equilibra con la velocidad a la que se retira el polvo. Los caudales se controlan de manera que el tiempo de permanencia en la cámara 5 de la celda de flujo de ultrasonido, sea por ejemplo, 10 s a 1 h. Ajustando la potencia del ultrasonido y el tiempo de permanencia en la cámara 5, se puede controlar el tamaño de partícula y la morfología. El ultrasonido presenta el beneficio adicional de que cualquier cristal o por supuesto depósito de partículas amorfas dentro de la cámara 5, tiende a ser eliminado de las superficies de resonancia. Obviamente, las partículas amorfas quedarán en la cámara de ultrasonido de resonancia siempre que sea necesario efectuar la transformación a partículas cristalinas. El grado de cristalinidad se puede medir por DSC.

Haciendo referencia a la Figura 7, el secado por pulverización con aparato de ultrasonido es de una configuración similar a la de la Figura 6 excepto que la cámara 15 ultrasónica contiene una pluralidad de mallas 16 de tamiz activadas por ultrasonido vía transductores unidos a los tamices 16. Los tamices de vibración imparten energía a las partículas con suficiente intensidad para causar la dispersión, desaglomeración y conversión de amorfas en cristalinas o metaestables en estables-cristalinas y ajustando la potencia del ultrasonido y el tiempo de permanencia en la cámara 15, se puede controlar, por lo tanto, el tamaño de partícula y la morfología. Simultáneamente, la cámara se calienta de manera que se comporte como un horno o se calienta mediante una entrada 17 de gas templado. El tiempo de permanencia se puede ajustar usando tamices apropiadamente finos así que haya una retención útil en la cámara 15 previamente a la caída gravitacional a la base de la cámara 15 y para descarga 18. El tamizado ultrasónico presenta el beneficio adicional de que las partículas pueden ser fraccionadas en virtud de su tamaño variable. La corriente de alimentación al secador por pulverización se equilibra con la velocidad a la que se retira el polvo. Los caudales están controlados de manera que el tiempo de permanencia en la cámara 15 de la celda de flujo ultrasónica sea, por ejemplo, 10 s a 1 h. Los gases limpios se reciclan por la unidad 19.

Haciendo referencia a la Figura 8, el secado por pulverización con aparatos de ultrasonido es de una configuración similar a la de las Figuras 6 y 7 excepto que la cámara 25 de ultrasonido es un dispositivo de recogida de partículas continua según lo cual las partículas caen en una superficie de resonancia que presenta transductores ultrasónicos situados en la superficie inferior externa. La superficie de resonancia imparte energía a las partículas con suficiente intensidad para causar dispersión, desaglomeración y conversión de amorfas en cristalinas o metaestables en estables-cristalinas. El ultrasonido presenta el beneficio adicional de que cualquier depósito de cristal dentro de la cámara 25 tiende a ser retirado de las superficies. Simultáneamente, la cámara 25 se calienta con la fuente 27 de calentamiento de manera que se comporte como un horno o se caliente mediante una entrada 27 de gas templado. Las partículas son tratadas de manera continua en la cámara 25 y son alimentadas por el sistema por caída gravitacional para descarga 26 o por flujo o gas 27 templado. Los gases limpios se reciclan a través de la unidad 28.

Haciendo referencia a la Figura 9, el secado por pulverización con aparato de ultrasonido es de una configuración similar a la de las Figuras 6 y 7 excepto que la cámara 33 ultrasónica es un dispositivo de recogida y tamizado de partículas continuo según lo cual las partículas caen sobre una superficie del tamiz de resonancia que se acopla a un sonotrodo de anillo o tiene transductores ultrasónicos situados en la superficie inferior externa. El sistema se diseña para secar por pulverización la disolución, por atomizado de la disolución a través del atomizador 29 y con calentamiento adicional proporcionado por las entradas 30 y 31 de gas templado y con la camisa 32 de calentamiento, para generar partículas que se recojan inmediatamente y se tamicen usando el tamiz 33 activado por ultrasonido. La superficie de resonancia de 33 imparte energía a las partículas con suficiente intensidad para causar dispersión, desaglomeración y conversión de amorfas en cristalinas o metastables en estables-cristalinas. El ultrasonido presenta el beneficio adicional de que cualquier depósito de cristal dentro de la cámara 33 (causando el cegamiento del tamiz) tiende a ser retirado de las superficies. Simultáneamente, la cámara 33 se calienta con fuente de calentamiento de manera que se comporte como un horno o se caliente mediante una entrada 30 y 31 de gas templado. Las partículas son tratadas de manera continua en la cámara 33.

El término “que comprende” significa “que incluye” así como “que consta” por ejemplo, una composición “que comprende” X puede constar exclusivamente de X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

A menos que se defina de otro modo, la expresión “sustancialmente” no excluye “completamente” por ejemplo una composición que está “sustancialmente exenta” de Y puede estar completamente exenta de Y. En el caso de que sea necesario, la expresión “sustancialmente” puede ser omitida de la definición de la invención.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el caso descrito con posterioridad de las circunstancias puede tener lugar o no y que la descripción incluye los ejemplos en los que dicho caso o circunstancia tiene lugar y los ejemplos en que no.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Hidrobromuro de fenoterol para inhalación.

Se disolvió hidrobromuro de fenoterol (5 g) en 100 ml de metanol. Las muestras de polvo de hidrobromuro de fenoterol recogidas en la cámara de ultrasonido fueron producidas usando un secador por pulverización de escala laboratorio Büchi-290 (Büchi, Suiza). La disolución fue atomizada usando nitrógeno a 0,7 MPa (7 bar) fluyendo a aproximadamente a 10 Lpm (Litro/minuto). El aspirador se fijó a 100% y el caudal de disolución fue fijado a 10 Lpm. La temperatura del gas se fijó a 120°C. Las partículas de hidrobromuro de fenoterol se recogieron de tanto el separador de ciclón como el conjunto de filtro de bolsa PTFE. Las partículas amorfas resultantes contenían 3.000 ppm (0,3% p/p) de metanol residual. Se pusieron las partículas en una cámara ultrasónica provista de un transductor de ultrasonido de 20 kHz en su base (Prosonix SL 10) como se muestra en la Figura 8. Se calentó la cámara a 40°C usando una camisa de agua termostática. Se aplicó ultrasonido a la potencia de 20 W entre 30 minutos y 2 horas. Las partículas resultantes se caracterizaron por microscopía óptica y DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido). El tamaño de las partículas estuvo típicamente en el intervalo de 1 - 7 µm. En este ejemplo específico  $d(10) = 0,91 \mu\text{m}$ ;  $d(50) = 1,76 \mu\text{m}$ ;  $d(90) = 3,38 \mu\text{m}$  (véase la figura 4).

Las Figuras 1 y 3 comparan las trazas de DSC para las partículas amorfas después de secado por pulverización inicial pero antes de tratamiento por ultrasonido y las partículas después de tratamiento por ultrasonido y demuestran que hay clara indicación de que la aplicación de ultrasonido a partículas secadas por pulverización modifica las características físicas de las partículas. Para material secado por pulverización no sometido a tratamiento por ultrasonido (Figura 1) la exoterma (pico positivo en trazas) a 108 °C es indicativo de transformación de amorfo en cristalino en el aparato de DSC. Para las partículas preparadas como se describe en esta invención (Figura 3), la endoterma (pico negativo) a 234°C (traza de sólidos) y ausencia completa de un pico a 108°C es indicativo de un producto altamente cristalino. Hay una mejora definida en la característica cristalina de material tratado. Además de las imágenes SEM, las Figuras 2 y 5 muestran una clara diferencia en la morfología antes y después de tratamiento por ultrasonido.

## Ejemplo 2

Se disolvió budesonida (4 g) en acetona (100 ml) y se secó por pulverización la disolución usando un secador por pulverización de escala laboratorio Büchi-290 (Büchi, Suiza). Se atomizó la disolución usando nitrógeno a 0,4-0,45 MPa (4-4,5 bar) fluyendo a aproximadamente a 10 Lpm (Litro/minuto). El aspirador fue fijado a 100% y el caudal de disolución fue fijado a 15-17 Lpm. La temperatura del gas de entrada se fijó a 70-75°C y la correspondiente temperatura de salida fue 38-42°C. Se recogieron partículas de budesonida tanto del separador de ciclón como del conjunto de filtro de bolsa PTFE.

Después se transfirió la budesonida secada por pulverización a un conjunto de tamiz ultrasónico. El sistema consta de tamices de anillo de laboratorio comunes (de acuerdo con DIN ISO 3310/1 o ASTM E 11-95) con diámetros de 200 mm o 20,3 cm (8 pulgadas). Un sonotrodo de 24 kHz de anillo que se fija alrededor del tamiz se excita por el procesador de ultrasonido UIS250L (suministrado por Hielscher). El sonotrodo de anillo (RIS) transmite la oscilación por el armazón del tamiz a la superficie de investigación. Con la ayuda de los montajes de fijación también se excitan los tamices vecinos. Se aplicó ultrasonido a potencia de 250 W entre 30 minutos y 2 horas (amplitud de 100%, sonicación constante, montaje de pulsos al 100%). Las partículas resultantes se caracterizaron por microscopía óptica, TGA (Análisis termogravimétrico) y DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido).

La Figura 10 muestra una imagen SEM de partículas de budesonida secadas por pulverización antes de tratamiento por ultrasonido. La Figura 11 muestra una imagen SEM de las partículas de budesonida secadas por pulverización tratadas mediante ultrasonido. Las Figuras 12 y 13 muestran el análisis térmico para las partículas amorfas obtenidas después de secado por pulverización inicial pero antes de tratamiento por ultrasonido y las partículas después de tratamiento por ultrasonido. La Figura 12 muestra los datos de TGA y la Figura 13 muestra los datos de DSC. Los datos de análisis térmico demuestran claramente que, la aplicación de ultrasonido a partículas secadas por pulverización modifica las características físicas de las partículas. Con respecto a este análisis la pérdida de masa para el material tratado por ultrasonido fue sólo 0,018% comparado con lo inicial; el material secado por pulverización que fue 1,042%. La pérdida se puede atribuir a tanto disolvente acetona residual como a cualquier agua presente, procedente a su vez de la naturaleza higroscópica de las primeras partículas secadas por pulverización. Para material secado por pulverización no sometido a tratamiento por ultrasonido, en la Figura 13, la exoterma, que es el pico positivo en la línea continua a 93,38°C es indicativa de transformación de amorfo en cristalino en el aparato de DSC. Para las partículas preparadas como se describe en esta invención no se observó exoterma en la figura 13 en la línea discontinua. Este fenómeno es indicativo de que está presente producto cristalino en las partículas de la invención. Hubo una mejora definida en la característica cristalina del material tratado. Además, las imágenes SEM, Figuras 10 y 11, muestran una clara diferencia en morfología antes y después de tratamiento por ultrasonido.

**Calorimetría diferencial de barrido**

Se realizaron experimentos de DSC con un DSC Q2000 V24.2 build 107 (TA Instruments, RU). Se pesaron aproximadamente 3 mg de material en el recipiente de la muestra de la DSC y se sometieron a un incremento de calentamiento de 100°C/min y se calentaron a 275°C. Las mediciones de DSC se llevaron a cabo usando los siguientes protocolos.

- Material secado por pulverización no tratado con ultrasonido de acuerdo con la presente invención.
- Instrumento DSC Q2000 V24.2 Build 107
- Celda RC Estándar Módulo DSC
- Muestra px02-262- secada por pulverización
- Tamaño 2,140 mg
- Método Calentamiento Rápido expt 100°C-min
- o Se calienta la muestra pesada a la velocidad de 100°C/Min a 275°C
- Material tratado con ultrasonido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.
- Instrumento DSC Q2000 V24.2 Build 107
- Celda RC Estándar Módulo DSC
- Muestra px02-262- post-ultrasonido

→ Tamaño 3,590 mg

→ Método Calentamiento Rápido expt 100°C-min

Se calienta la muestra pesada a una velocidad de 100°C/Min a 275°C.

**Análisis termogravimétrico**

5 Se realizaron experimentos de TGA con un TGA Q50 V20.10 Build 36 (TA Instruments, RU). Se pesaron aproximadamente 3-4 mg de material en el recipiente de la muestra de la TGA y se sometieron a incremento de calentamiento de 25°C/min y se calentaron a 300°C. Se llevaron a cabo las mediciones de TGA usando los siguientes protocolos:

→ El material secado por pulverización no fue tratado con ultrasonido de acuerdo con la presente invención.

10 → Instrumento TGA Q50 V20.10 Build 36

→ Módulo TGA

→ Muestra PLXB017-63-A1

→ Tamaño 3,173 mg

→ Experimento de calentamiento del método 25°C-min

15 o Se calienta la muestra pesada a la velocidad de 25°C/Min a 300°C.

→ Material tratado con ultrasonido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

→ Instrumento TGA Q50 V20.10 Build 36

→ Módulo TGA

→ Muestra PLXB017-63-U1

20 → Tamaño 4,983 mg

→ Experimento de calentamiento del método 25°C-min

o Se calienta la muestra pesada a la velocidad de 25°C/Min a 300°C.

## REVINDICACIONES

1. Un procedimiento para aumentar la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos de 100% cristalino, que comprende aplicar ultrasonido al material sólido sustancialmente seco que contiene menos de 5% en peso de líquido, en el que el material sólido se selecciona del grupo que consiste en un ingrediente farmacéutico activo, un excipiente farmacéutico y mezclas de dos o más de los mismos.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el material sólido es un material sólido en forma de partículas con un diámetro de masa mediana aerodinámico de hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente hasta 5  $\mu\text{m}$ .
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el material sólido se obtiene a partir de un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración, precipitación rápida, secado por congelación, liofilización, expansión rápida de disoluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos, preferiblemente secado por pulverización.
4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que previamente a la aplicación del procedimiento anterior, el material sólido es menos de 50% cristalino.
5. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el material sólido contiene menos de 2% en peso de disolvente, preferiblemente menos de 1%, más preferiblemente menos de 0,5%, más preferiblemente menos de 0,1% en peso de disolvente.
6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento comprende:
- (i) formar una disolución de al menos un material sólido en un disolvente;
  - (ii) someter la disolución a un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: precipitación rápida, secado por congelación, liofilización, expansión rápida de disoluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos, en el que dicho material sólido disuelto se convierte en un material sólido sustancialmente seco y
  - (iii) aplicar ultrasonido a dicho material sólido sustancialmente seco de la etapa (ii).
7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento es secuencial y la etapa (iii) tiene lugar inmediatamente después de la etapa (ii).
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el procedimiento comprende:
- (a) someter al menos un material sólido a micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración o mezclas de los mismos y
  - (b) aplicar ultrasonido al material sólido de la etapa (a).
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la etapa (iii) o la etapa (b) comprende además aplicar energía de microondas al material sólido de la etapa (ii) o (a), preferiblemente en el que la frecuencia de la energía de microondas está en el intervalo de desde 2,45 GHz a 900 MHz.
10. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el material sólido es un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en: anti-alérgicos, broncodilatadores, anti-inflamatorios esteroideos y mezclas de los mismos.
11. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el material sólido es un ingrediente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: fluticasona, budesonida, cromoglicato, salbutamol, salmeterol, terbutalina, reproterol, dipropionato de beclometasona, (-)-4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol, bromuro de glicopirronio, darotropio, aclidinio, tiotropio, teofilina, arofilina, zarfirlukast, monterlukast, carmoterol, formoterol o indacaterol y sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos.
12. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el material sólido comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo o un precursor del mismo y una sustancia portadora.
13. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el material sólido sustancialmente seco no comprende ningún disolvente.

14. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que el ultrasonido se aplica por medio de un tamiz de vibración ultrasónica, una cinta transportadora de vibración ultrasónica o una cámara de resonancia ultrasónica.

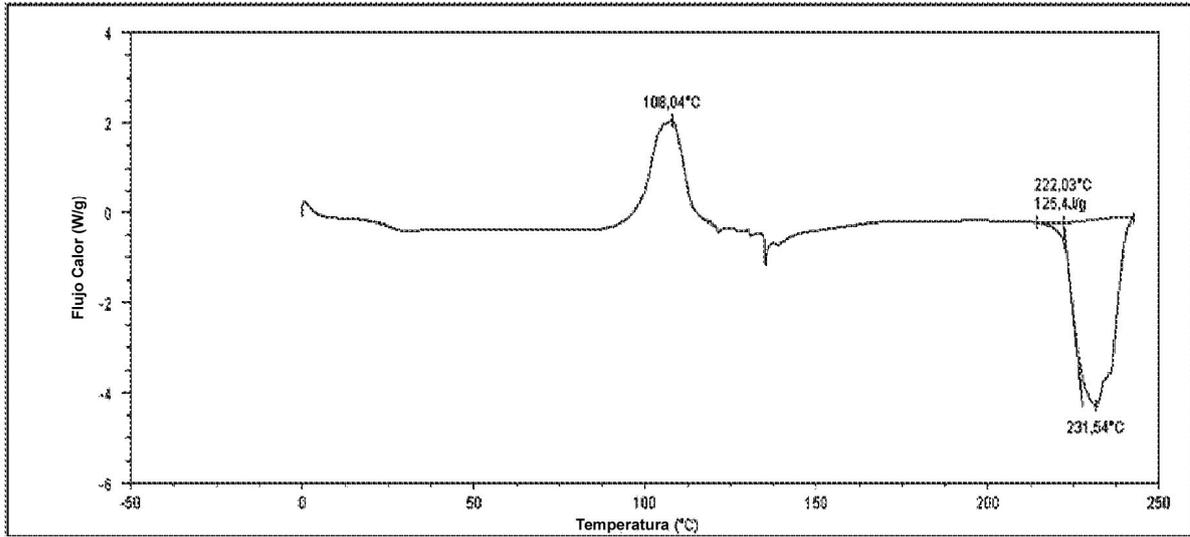


Figura 1

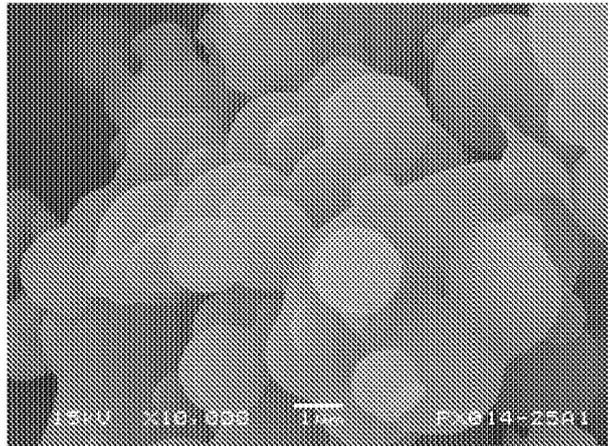


Figura 2

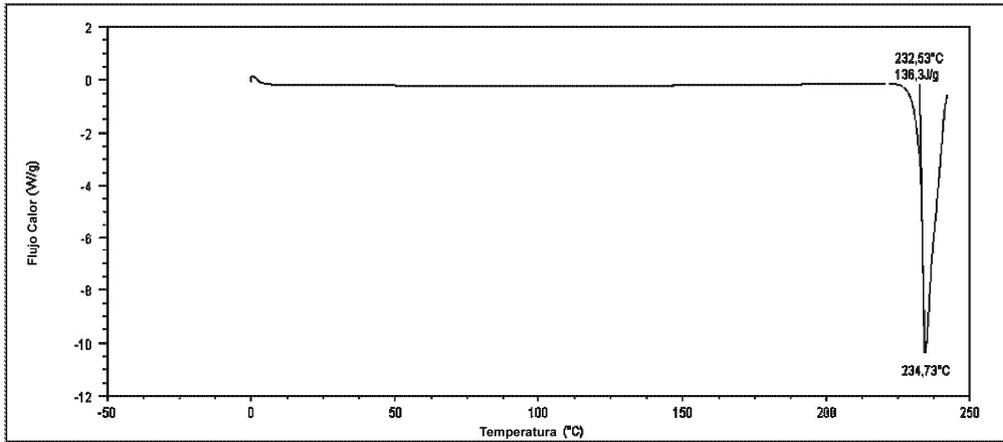


Figura 3

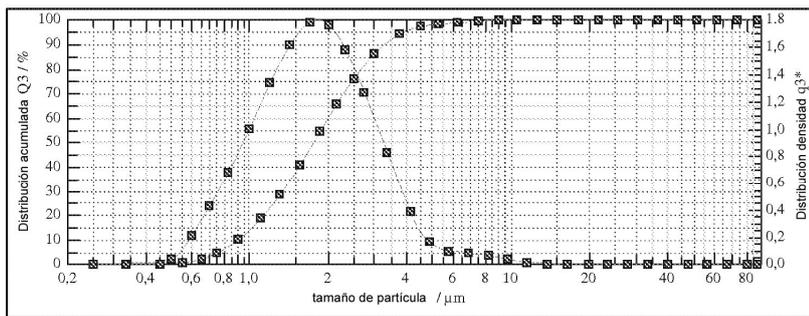


Figura 4

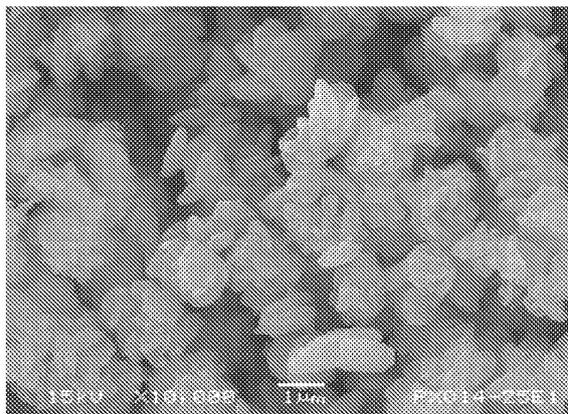


Figura 5

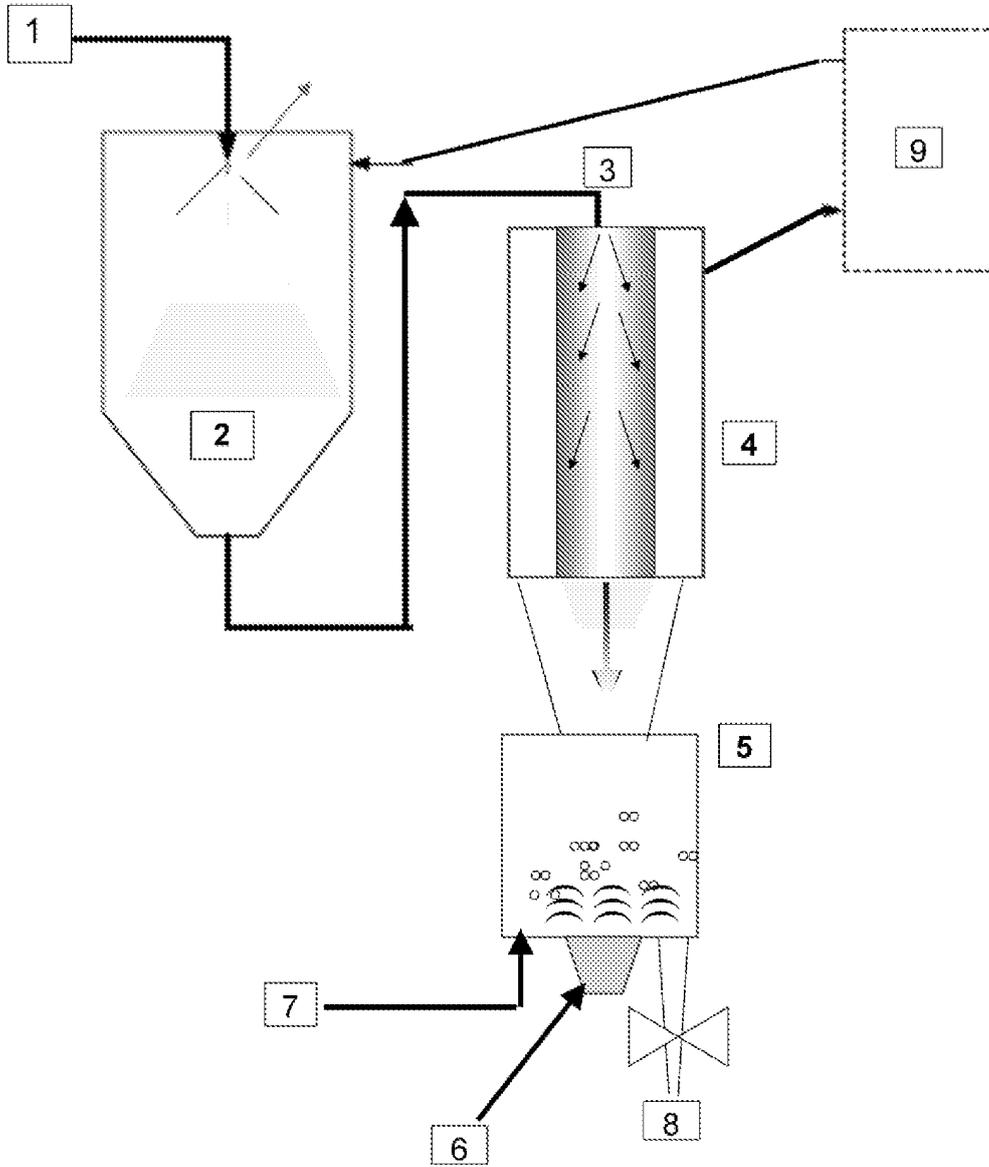


Figura 6

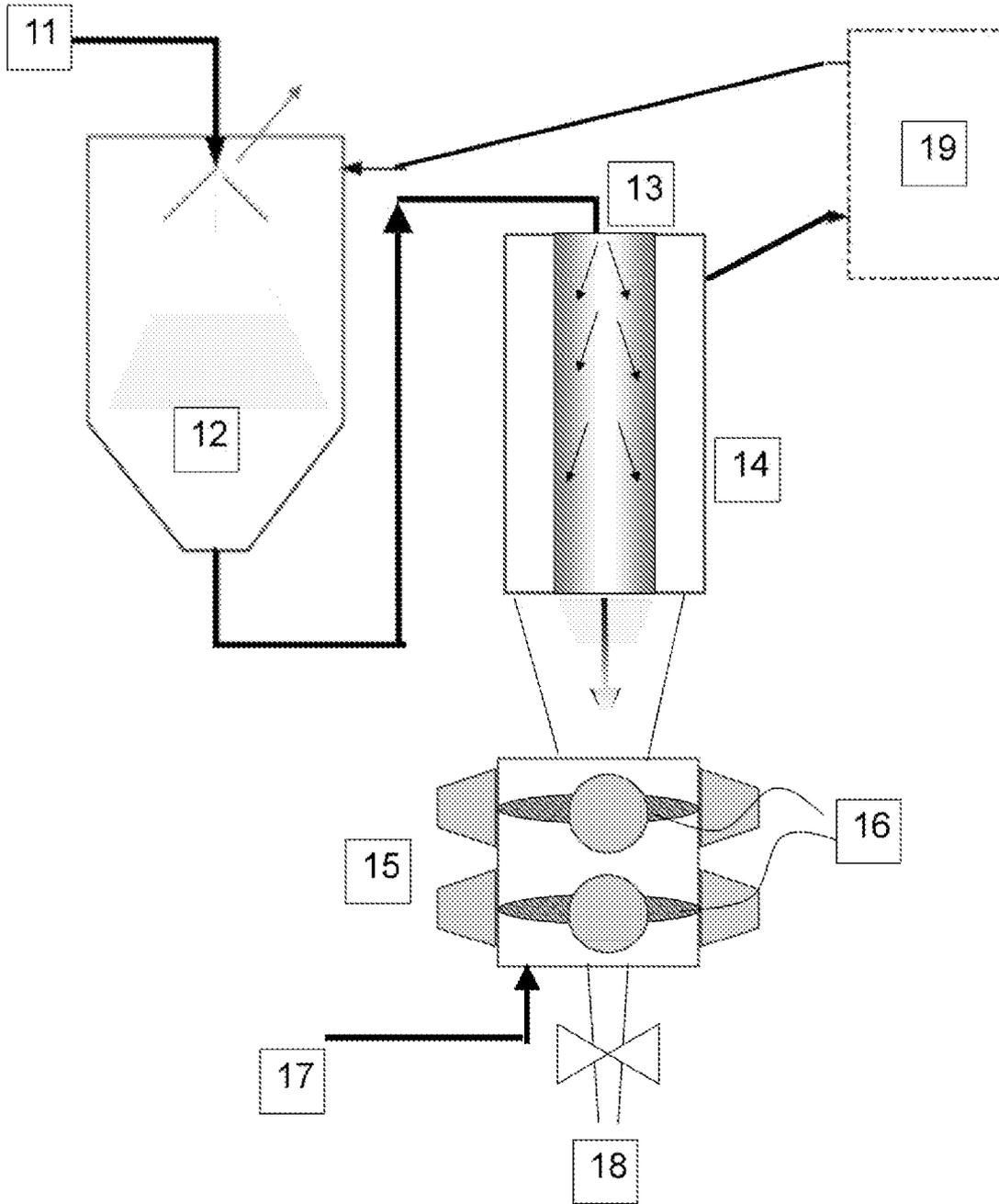


Figura 7

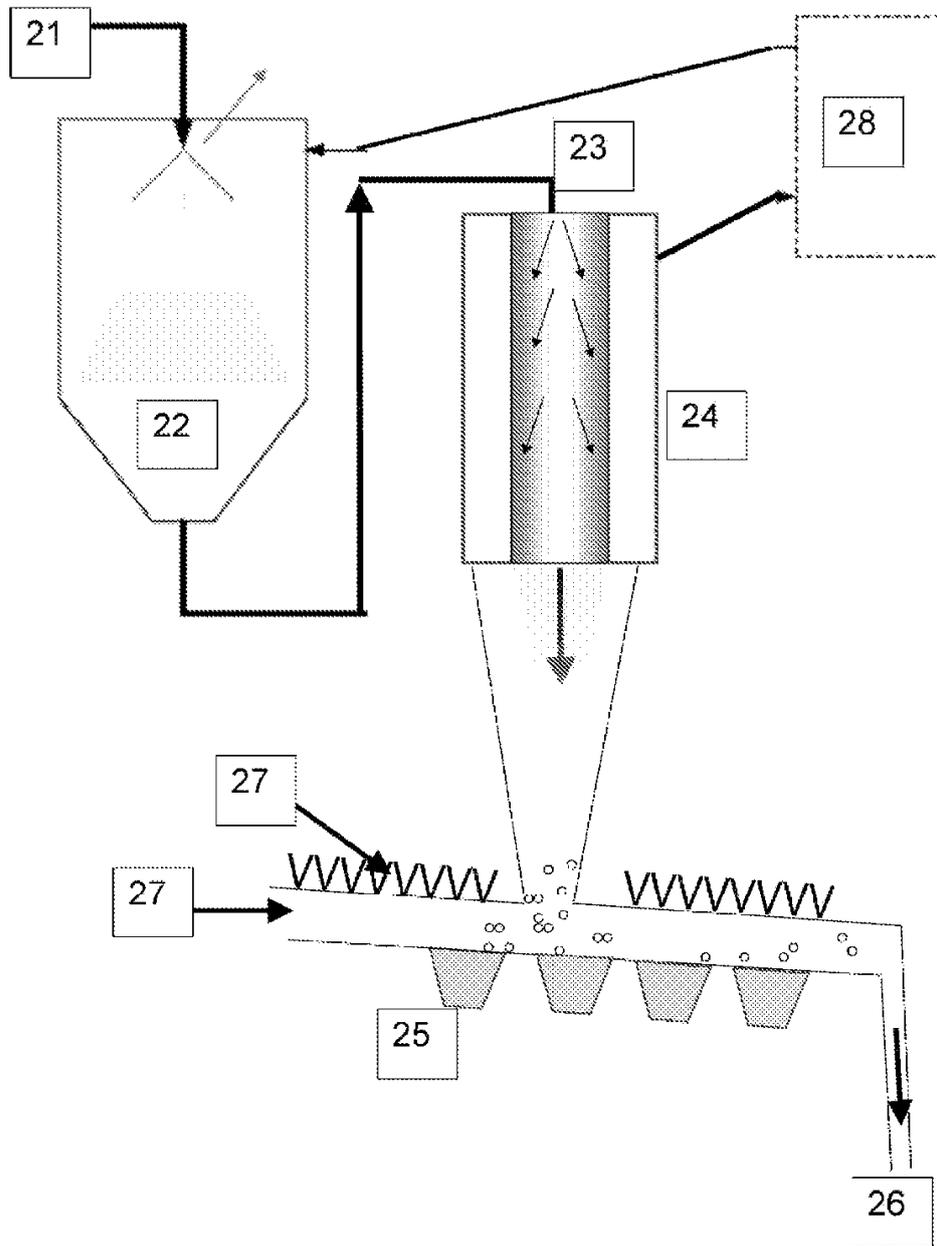


Figura 8

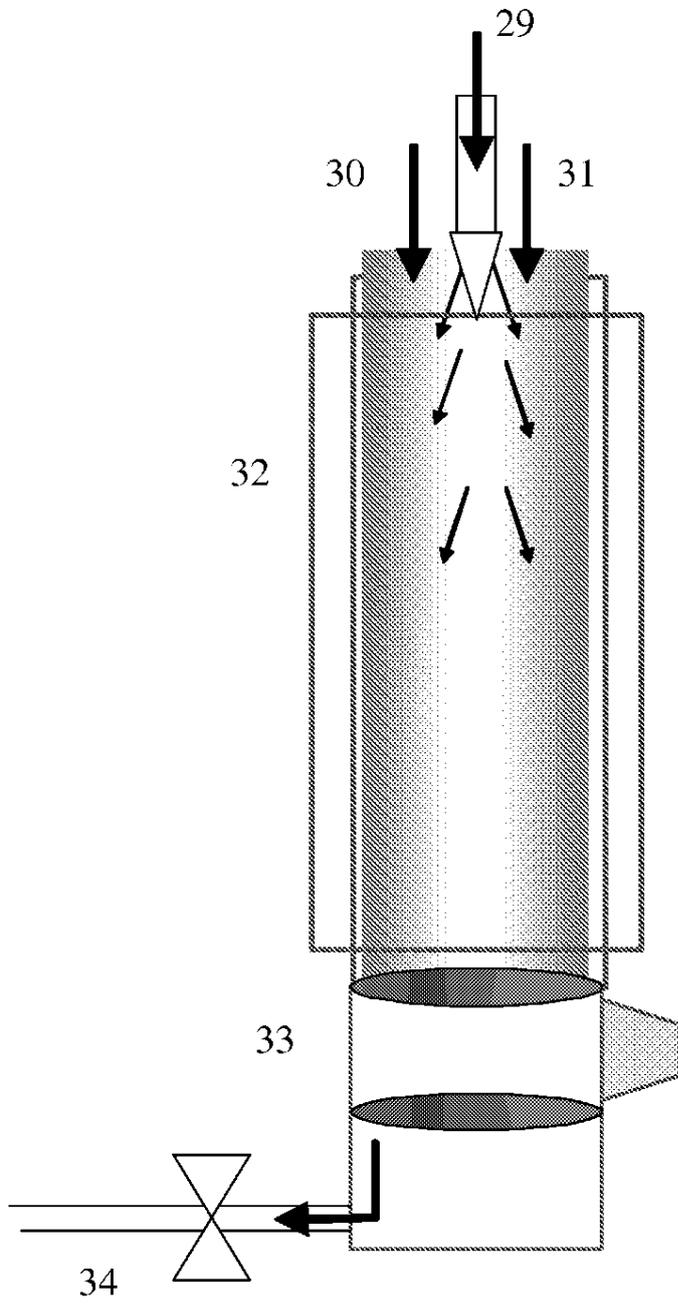
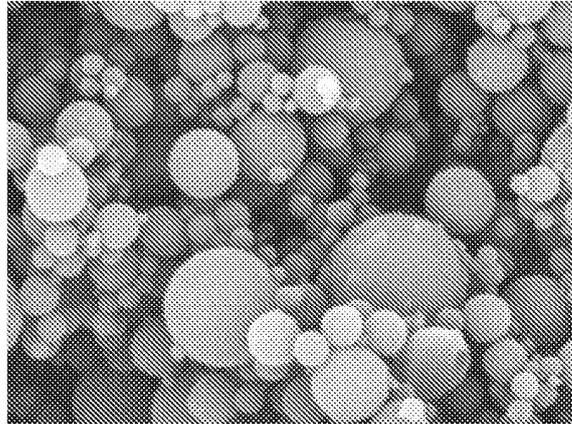
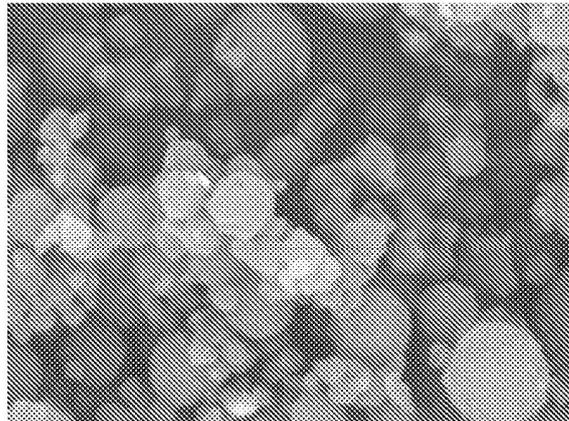


Figura 9



Prosonix\_B263 2010/10/08 11:17 x10k 10 um  
PXLB017-63A1

Figura 10



Prosonix\_B297 2010/10/11 11:44 x10k 10 um  
PXLB017-63-U1

Figura 11

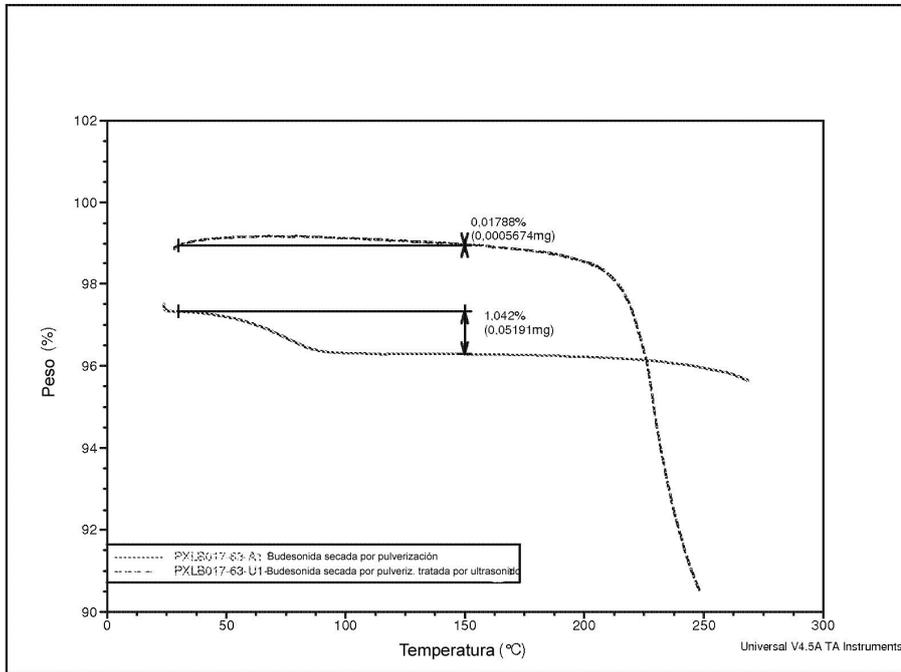


Figura 12

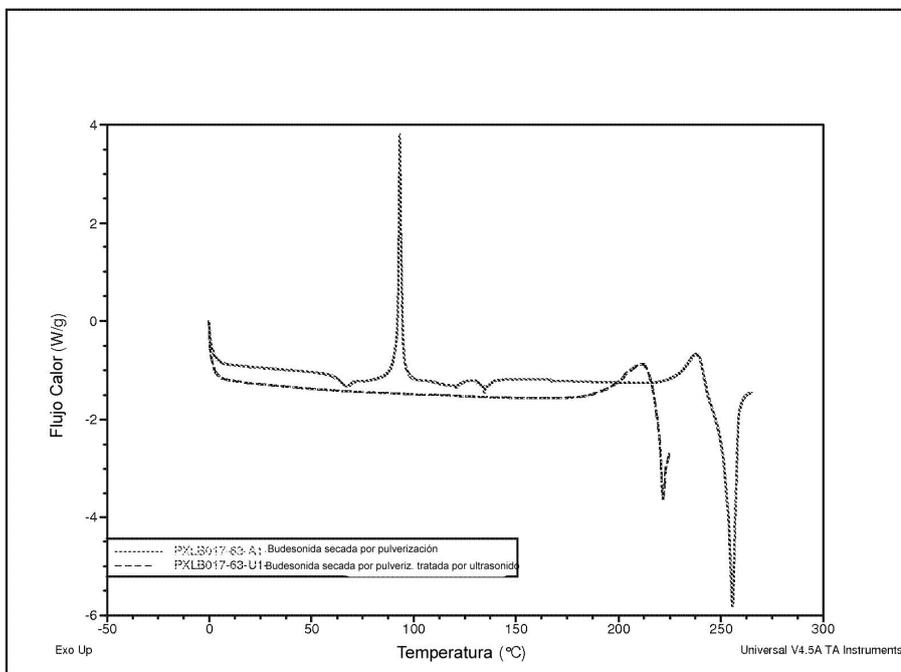


Figura 13