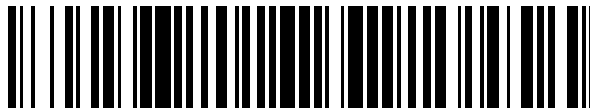


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 578**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2003 PCT/US2003/041703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2004 WO04060351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2003 E 03800395 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 1589947**

54 Título: **Formulación farmacéutica con un agente activo insoluble para administración pulmonar**

30 Prioridad:

31.12.2002 US 437210 P

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

15.11.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**TARARA, THOMAS, E. y
WEERS, JEFFRY, G.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 589 578 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

Formulación farmacéutica con un agente activo insoluble para administración pulmonar

Antecedentes

5 Esta invención se relaciona generalmente con composiciones farmacéuticas que contienen agentes activos insolubles. En particular, los agentes activos insolubles son proporcionados preferiblemente en forma cristalina y están incorporados dentro de un material de la matriz. El material de la matriz es seleccionado para proporcionar características de producto deseables para la aplicación prevista, tal como capacidad para dispersarse del aerosol para aplicaciones de inhalación o capacidad para dispersarse acuosa para aplicaciones de entrega de medicamentos orales o inyectables.

10 La tecnología de entrega del medicamento continúa creando nuevas y/o mejores oportunidades para la administración de los medicamentos anteriormente difíciles de administrar. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden ser diseñadas para ser biocompatibles, para estabilizar un agente activo físicamente, para estabilizar un agente activo químicamente, para focalizar efectivamente la carga útil, para evitar la liquidación, y/o para controlar la disolución del agente activo. Un reto particular es formular agentes activos insolubles, tal como agentes activos que tienen una solubilidad menor de 1 mg/ml. Intentos anteriores de mejorar el desempeño in vivo de sistemas de entrega de medicamentos que comprenden medicamentos insolubles influyen en la reducción de tamaño de los cristales de los medicamentos por micronización, molienda, homogeneización a alta presión, y ultrasonido o desarrollo de vehículos de entrega de medicamentos para solubilizar o formar complejo del medicamento poco soluble, tales como mediante el uso de emulsiones, microemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas, y ciclodextrinas.

20 Los cristales de medicamentos han sido usados por mucho tiempo como los materiales en partículas para entrega pulmonar, tanto para los inhaladores de dosificación medida estándar como para inhaladores de polvo seco. Las interacciones entre partículas significativas existen para los cristales de tamaño micrométrico usados actualmente en la entrega de aerosol, haciendo necesario que los cristales pueden mezclarse con partículas portadoras de lactosa grandes para mejorar el flujo de polvo y capacidad de dispersión. Sin embargo, las formulaciones farmacéuticas mezcladas presentan limitaciones significativas para entrega pulmonar, que incluyen: (a) eficiencia de entrega pobre (5 - 30% de la dosificación nominal), y (b) una dependencia dramática de la deposición del pulmón con una tasa de flujo inspiratoria máxima.

25 Estas deficiencias pueden ser mejoradas dramáticamente por medio de diseñar específicamente las partículas para entrega pulmonar. Una estrategia de diseño de partícula que ha sido explorada es el uso de secado por atomización para crear partículas por inhalación. El diseño de partículas a través de secado por atomización aporta control sobre atributos tales como morfología particular, rugosidad de la superficie, energía de superficie, densidad de partículas, parámetros que pueden influenciar dramáticamente el desempeño de la inhalación, pero que no pueden ser logrados por tecnologías de molienda de cristales estándar. Las partículas secadas por atomización han mostrado mejoras dramáticas en la eficiencia de entrega pulmonar y redujeron la dependencia de la tasa de flujo cuando se recibe de inhaladores de polvo seco pasivos.

30 Actualmente, la mayoría de estrategias de secado por atomización involucran el uso de materias primas de base acuosa en la que la sustancia del medicamento está disuelta en la fase de agua continua. Una estrategia es formar un vidrio amorfo de la sustancia del medicamento. Para tales sistemas, a medida que la solubilidad de la sustancia del medicamento disminuye abajo de aproximadamente 1 mg/ml, las concentraciones de carga activa y materia prima permitida disminuyen dramáticamente, haciendo impráctico el secado por atomización por los métodos basados en solución debido al bajo rendimiento y limitaciones de dosificación. Esto es especialmente cierto para sustancias de medicamentos con una temperatura de transición de vidrio baja, T_g .

35 La ecuación de Fox relaciona la temperatura de transición de vidrio para mezclas de agentes que forman vidrio. Para ingredientes activos con una T_g inherente baja, la T_g puede ser aumentada por incorporación de excipientes (por ejemplo, carbohidratos, aminoácidos, sales) con T_g alta. La T_g de la mezcla amorfa, T_g^* , puede ser estimada usando la ecuación de Fox (Fox TG: Bull Am Phys Soc 1956, 1:123):

$$1/T_g^* = \frac{X_a}{T_{g_a}} + \frac{X_b}{T_{g_b}} + \dots + \frac{X_i}{T_{g_i}} \quad (1)$$

40 Aquí X_i representa la fracción de masa del componente i en la matriz amorfa, y T_{g_i} representa la temperatura de transición del vidrio para el componente i en la matriz multicomponente.

45 Es ventajoso en el desarrollo farmacéutico desde el punto de vista de lograr buena estabilidad química y física, que la temperatura de transición del vidrio sea ca., 50 °C más alta que la temperatura de almacenamiento, T_s . Las pruebas estándar farmacéuticas incluyen la prueba de estabilidad en condiciones de almacenamiento de 40°C/75% humedad relativa (RH). Por lo tanto T_g^* debe ser preferiblemente 90°C (363 °K) o mayor. Los valores de T_g de algunos excipientes de estabilización de vidrio estándar son:

Excipiente	Tg (°K)
Citrato de sodio	443
Leucina	413
Trehalosa	373
Trileucina	373

el dilema que enfrentan los formuladores es que cuando el agente activo tiene una Tg baja, la cantidad de excipiente de estabilización requerido puede ser más grande. Esto limita efectivamente la dosificación del agente activo que puede ser entregado prácticamente.

- 5 Por medio del uso de la ecuación Fox se puede estimar la fracción de la masa de estos excipientes requerida para aumentar la Tg de un agente activo con una Tg baja para hacer un producto farmacéutico con estabilidad química y física aceptable. Asumiendo que T_g^* es 363 °K, y $T_{g\text{ API}} = 283$ °C, la fracción de la masa de la trehalosa o trileucina requerida para lograr T_g^* es 0.99. Para leucina y citrato de sodio, la fracción de la masa del excipiente sería 0.70 y 0.61, respectivamente. Por lo tanto, se requerirá que los excipientes repongan un porcentaje grande de la dosificación, además de limitar la dosificación que puede ser entregada. Por lo tanto, existe una necesidad para la entrega eficiente y reproducible pulmonar de medicamento para tener solubilidades de agua menores de 1 mg/ml.

- 10 Por lo tanto, es deseable ser capaz de producir una formulación farmacéutica que comprende un agente activo insoluble. Es deseable adicionalmente producir una composición farmacéutica que comprende un agente activo insoluble en una forma económica, reproducible, y altamente cargada. Es deseable adicionalmente producir una formulación farmacéutica inhalable que comprende un agente activo insoluble que puede ser efectivamente atomizado y entregado a los pulmones del usuario.

Resumen

- 20 La presente invención como es definida por las reivindicaciones satisface estas necesidades. En un aspecto la invención, una formulación farmacéutica comprende un agente activo insoluble en una matriz que comprende material hidrófobo.

- 25 En otro aspecto de la invención, una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas que comprenden una partícula de agente activo en una matriz de lípido, el agente activo que tiene una solubilidad en agua de menos de 1.0 mg/ml; en la que al menos 90% de las partículas del agente activo en la formulación farmacéutica tienen un diámetro geométrico de menos de 3 μm y en la que las partículas tienen un diámetro mediano de masa menor de 20 μm .

- 30 En otro aspecto, un método para hacer una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas de agentes activos suspendidas y un material hidrófobo en una materia prima líquida, en la que al menos 90% de las partículas del agente activo tienen un diámetro geométrico de menos de 3 μm ; y secado por atomización de la suspensión de materia prima para producir partículas que comprenden una partícula de agente activo, al menos parcialmente en el material hidrófobo.

- 35 En otro aspecto, una formulación farmacéutica es preparada por suspensión de las partículas del agente activo y un material hidrófobo en una materia prima líquida, en la que al menos 90% de las partículas del agente activo tienen un diámetro geométrico menor de 3 μm ; y secado por atomización de la suspensión de materia prima para producir partículas que comprenden una partícula de agente activo, al menos parcialmente en el material hidrófobo.

- En otro aspecto de la invención, una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas que comprenden una partícula de anfotericina B en una matriz lípida; en la que al menos 90% de las partículas de anfotericina B en la formulación farmacéutica tienen un diámetro geométrico menor de 3 μm y en la que las partículas tienen un diámetro mediano de masa menor de 20 μm .

En otro aspecto de la invención, una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas

que comprenden una partícula de anfotericina B en una matriz lipídica; en la que las partículas son huecas y/o porosas, y en la que las partículas tienen un diámetro mediano de masa menor de 20 μm .

5 En otro aspecto de la invención, una formulación farmacéutica para administración pulmonar que comprende partículas que comprenden una partícula de anfotericina B en una matriz lipídica; en la que las partículas tienen una densidad a granel menor de 0.5 g/cm^3 y en la que las partículas tienen un diámetro mediano de masa menor de 20 μm .

10 En otro aspecto, un método para hacer una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas de anfotericina B suspendidas y un material hidrófobo en una materia prima líquida, en la que al menos 90% de las partículas del agente activo tiene un diámetro geométrico menor de 3 μm ; y secado por atomización de la suspensión de la materia prima para producir partículas que comprenden anfotericina B, al menos parcialmente en el material hidrófobo.

15 En otro aspecto, una formulación farmacéutica preparada por suspensión de partículas de anfotericina B y un material hidrófobo en una materia prima líquida, en la que al menos 90% de las partículas del agente activo tienen un diámetro geométrico menor de 3 μm ; y secado por atomización de la suspensión de la materia prima para producir partículas que comprenden anfotericina B al menos parcialmente en el material hidrófobo.

En otro aspecto, un método para hacer una formulación farmacéutica para administración pulmonar comprende partículas de anfotericina B suspendidas en una materia prima líquida, la materia prima líquida que tiene un lípido y un agente de soplado disuelto o suspendido ahí; y secado por atomización de la suspensión de materia prima para producir partículas huecas y/o porosas que comprenden anfotericina B y el lípido.

20 En otro aspecto, una formulación farmacéutica es preparada por suspensión de partículas de anfotericina B en una materia prima líquida, la materia prima líquida que tiene un lípido y un agente de soplado disuelto o suspendido ahí; y secado por atomización de la suspensión de materia prima para producir partículas huecas y/o porosas que comprenden anfotericina B y el lípido.

Dibujos

25 Estas características, aspectos, y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción, reivindicaciones adjuntas, y dibujos adjuntos que ilustran a manera de ejemplo características de la invención. Sin embargo, se debe entender que cada una de las características puede ser usada en la invención en general, no precisamente en el contexto de los dibujos particulares, y la invención incluye cualquier combinación de estas características, donde:

30 Fig. 1 representa un gráfico del tiempo característico para la madurez de Ostwald como una función del diámetro de partícula y solubilidad del agente activo en agua;

Figura 2 representa un gráfico de la dependencia de la tasa de flujo de la deposición en un impactador de cascada Impactor (ACI) para un polvo de anfotericina B;

35 Figura 3 representa un gráfico de la estabilidad de eficiencia de dosificación emitida del polvo de anfotericina B usando el artefacto DPI de Turbospin a 60 L min^{-1} ;

Figura 4 representa un gráfico de la estabilidad de desempeño del polvo de anfotericina B del aerosol usando el artefacto DPI de Turbospin a 28.3 L min^{-1} ;

Figura 5 representa un gráfico del desempeño del polvo de anfotericina B compuesto de diferentes fosfatidilcolinas;

40 Figura 6 representa un gráfico de aerosol del desempeño del polvo del 70% de anfotericina B usando diferentes artefactos DPI a 56.6 L min^{-1} ; y

Figuras 7A a 7E son vistas laterales seccionales esquemáticas mostrando la operación de un inhalador de polvo seco que puede ser usado para transformar en aerosol una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Definiciones

45 "Agente activo" como se describe aquí incluye el agente, medicamento, compuesto, composición de materia o mezcla los mismos que proporciona algún efecto diagnóstico, profiláctico, o farmacológico, usualmente benéfico. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, fármacos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Como es usado aquí, los términos incluyen adicionalmente cualquier sustancia activa fisiológicamente o farmacológicamente que producen un efecto localizado o sistémico en un paciente. El agente activo que puede ser entregado incluye antibióticos, anticuerpos, agentes antivirales, antiepilépticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores, y virus, y pueden ser compuestos inorgánicos y orgánicos, incluyendo, sin limitación, medicamentos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos suaves, el sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectora, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema

50

reproductivo, el sistema esquelético, los sistemas autacoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema de histamina y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados pueden seleccionarse de, por ejemplo, polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, antiinfecciosos, agentes antimigraña, agentes antiparkinsonianos, analgésicos, antiinflamatorios, 5 contractores musculares, antimicrobianos, antimaláricos, agentes hormonales incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes y suplementos nutricionales, suplementos de crecimiento, grasas, agentes antienteritis, electrolitos, vacunas y agentes de diagnóstico.

10 Los ejemplos de incentivos útiles en este invención incluyen una están limitados a analgésicos/antirreumáticos tales como morfina, codeína, fentanilo, indometacina, naproxeno, piroxicam y; antialérgicos tales como feniramina, dimetindeno, terfenadina, loratadina, y doxilamina; antibióticos como la rifampicina, etambutol y tioacetazona; antiepilépticos como la carbamazepina, clonazepam, alprazolam, midazolam, mesuximida, fenitoína y ácido valproico; antimicóticos tales como natamicina, anfotericina B, voriconazol, y miconazol; corticoides como la aldosterona, dexametasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, y beclometasona; agentes de migraña, tales como la lisurida, metisergida, dihidroergotamina, ergotamina; psicotrópicos como las benzodiazepinas y clometiazol; 15 agentes contra el cáncer tales como mefalán, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosamida, trofosamida, clorambucilo, fluorouracilo, metotrexato, vinblastina, vincristina, dactinomomicina y camptotecinas; citostáticos tales como Ara-C, FudR, y 5FU; medicamentos viroestáticos tales como AZT, ddC, ddI y; agentes de contraste de MRI tales como GdDTPA; y agentes para el asma tales como agentes inflamatorios no esteroideos tales como 20 inhibidores de VLA-4 e inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores PD-4).

Agentes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a ciclosporina, ciprofloxacina, amikacina, tobramicina, isetionato de pentamidina, dipropionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, flunisolida, fluticasona, propionato de fluticasona, xinofoato salmeterol, fumarato formeterol, tartrato de ergotamina, doxorubicina, mitoxantrona, progesterona, micronazol, piroxicam, tacrolimus, sirolimus, indometacina, econazol, cinamato de parametoxi, THC, nicotina, halofantrina, estatinas, taxol, taxotere, alfaxlona, eritromicina, albendazol, nitroscanato, dantroleno, capalona, tilmicosina, nitazoxanida, fluoroquinolona (por ejemplo, ciprofloxacina), tilmicosina, ácido todo-trans retinoico y los análogos, agonistas y antagonistas de los anteriores. Los agentes activos pueden estar en 25 diversas formas, tales como moléculas cargadas o no cargadas insolubles, componentes de complejos moleculares o sales farmacológicamente aceptables. Los agentes activos pueden ser moléculas que ocurre naturalmente o puede ser producida recombinantemente, o pueden ser análogos de los agentes activos que ocurren naturalmente o recombinantemente con uno o más aminoácidos añadidos o eliminados. Adicionalmente, el agente tío puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para usarse como vacunas.

35 Como es usado aquí, el término "dosificación emitida" o "ED" se refiere a una indicación de la entrega de polvo seco de un artefacto inhalador adecuado después de un evento de disparo o dispersión desde una unidad de polvo o reservorio. La ED está definida como la proporción de la dosificación entregada por un artefacto inhalador (descrito en detalle abajo) a la dosificación nominal (es decir, la masa del polvo por dosificación unitaria ubicada dentro de un artefacto inhalador adecuado antes del disparo). La ED es una cantidad determinada experimentalmente, y es típicamente determinada mediante el uso de un artefacto in vitro que imita la dosificación del paciente. Para 40 determinar un valor de ED, una dosificación nominal de polvo seco (como se definió anteriormente) está ubicada dentro de un inhalador de polvo seco, que a continuación se acciona, dispersando el polvo. La nube de aerosol resultante es entonces extraída por el vacío del artefacto, donde es capturada en un filtro tarado unido a la boquilla del dispositivo. La cantidad de polvo que alcanza el filtro constituye la dosificación entregada. Por ejemplo, para unos 5 mg, de polvo seco que contiene una ampolla empacada ubicada dentro del artefacto de inhalación, si la 45 dispersión del polvo resulta en la recuperación de 4 mg de polvo en un filtro tarado como se describió anteriormente, entonces la ED para la composición de polvo seco es: $4 \text{ mg (dosificación entregada)} / 5 \text{ mg (dosificación nominal)} \times 100 = 80\%$.

Como es usado aquí, el término "insoluble" se refiere a una solubilidad de agua menor de 1.0 mg/ml medida en aproximadamente pH neutro fisiológicamente 5.0 - 8.0.

50 "Mediana del diámetro de la masa" o "MMD" es una medida del tamaño de partícula mediano, ya que los polvos de la invención son polidispersos generalmente (es decir, consiste en un rango de tamaños de partículas). Los valores de MMD como son reportados aquí son determinados por sedimentación centrífuga y/o por difracción de láser, aunque cualquier número de técnicas empleadas comúnmente puede ser usado para medir el tamaño de partícula medio.

55 "Media del diámetro de la masa" o "MMAD" es una medida de la media del tamaño de partícula, ya que los polvos de la invención son generalmente polidispersos (es decir, consiste en un rango de tamaños de partículas). "Mediana del diámetro aerodinámico de la masa" o "MMAD" es una medida del tamaño aerodinámico de la partícula dispersada. El diámetro aerodinámico es usado para describir un polvo en forma de aerosol en términos de su comportamiento de ajuste, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de ajuste, generalmente 60 en el aire, como la partícula. El diámetro aerodinámico abarca la forma la partícula, densidad y tamaño físico de una partícula. Como es usado aquí, MMAD se refiere al punto medio o mediana de la distribución de tamaño de partícula

aerodinámico de un polvo en forma de aerosol determinado por impacto de cascada.

Como es usado aquí, "inhalador en polvo seco pasivo" se refiere a un artefacto de inhalación que recae sobre el esfuerzo inspiratorio de los pacientes para dispersar y formar en aerosol una formulación del medicamento contenida dentro del artefacto, y no incluyen artefactos inhaladores que comprenden unos medios para proporcionar energía para dispersar y transformar en aerosol la formulación del medicamento, tal como gas presurizado y elementos de vibración o rotación.

Descripción

La presente invención se relaciona con una formulación farmacéutica que comprende un agente activo insoluble. Se divulga adicionalmente aquí la producción de la formulación farmacéutica, y el uso de la formulación farmacéutica. Aunque el proceso es ilustrado en el contexto de formular una formulación farmacéutica en aerosol, la presente invención puede ser usada en los procesos y no se limita a los ejemplos provistos aquí.

Las formulaciones farmacéuticas proporcionan un agente activo insoluble con biodisponibilidad, eficacia de administración, estabilidad química, estabilidad física, y/o producibilidad aumentada o mejorada. En una versión, la formulación farmacéutica comprende un agente activo insoluble, que puede estar en forma cristalina, al menos parcialmente incorporada en un material de matriz. El material de matriz es seleccionado para proporcionar características deseadas, tal como capacidad para dispersarse del aerosol o suspensión lograda dentro de un medio líquido. La formulación farmacéutica de la presente invención puede ser formada por liberación extendida o por liberación inmediata.

La formulación farmacéutica comprende un agente activo que tiene una solubilidad en agua menor de 1.0 mg/ml. En una versión particular, la formulación farmacéutica comprende un agente activo que tiene una solubilidad en agua menor de 0.1 mg/ml. La Figura 1 representa un gráfico del tiempo característico para la madurez de Ostwald como una función del diámetro de partícula y solubilidad del agente activo en agua. Como se puede ver desde la figura, agentes activos que tienen una solubilidad en agua menor de 0.1 mg/ml pueden lograr estabilidad sobre un rango de condiciones de procesamiento. En otra versión particular, la formulación farmacéutica comprende un agente activo que tiene una solubilidad en agua desde 0.1 mg/ml hasta 1.0 mg/ml. Se ha descubierto inesperadamente que los agentes activos con una solubilidad en agua desde 0.1 mg/ml hasta 1.0 mg/ml puede ser formulados efectivamente. Esto puede ser inesperado en vista de la teoría de Lifshitz-Slezov-Wagner que predice que los agentes activos con una solubilidad en el rango de 0.1 - 1.0 mg/ml sufrirán de la madurez de Ostwald bajo un amplio rango de condiciones de procesamiento generalmente usadas para producir formulaciones farmacéuticas transformadas en aerosol.

En una versión, la formulación farmacéutica comprende una partícula de agente activo insoluble que está en un material de matriz. Se ha descubierto que es ventajoso usar partículas del agente activo insoluble de diámetro pequeño. En particular para una formulación farmacéutica transformada en aerosol, se ha determinado que es deseable usar partículas del agente activo insoluble que tienen menos de 3 μm en diámetro. En consecuencia, en una versión, la formulación farmacéutica de la presente invención es producida usando partículas del agente activo insoluble, al menos 20% que tiene un diámetro menor de 3 μm , y más preferiblemente al menos 50% que tiene un diámetro menor de 3 μm . En una versión preferida, al menos 90% de la masa de las partículas del agente activo usadas para hacer la formulación farmacéutica es menor de 3.0 μm en diámetro, más preferiblemente al menos 95% de la masa de las partículas del agente activo usada para hacer la formulación farmacéutica es menor de 3.0 μm en diámetro. Alternativamente o adicionalmente, al menos 50% de la masa de las partículas del agente activo usadas para hacer la formulación farmacéutica está entre 0.5 μm y 3.0 μm en diámetro, y más preferiblemente entre 1.0 μm y 3.0 μm . En otra versión, es deseable para las partículas del agente activo insoluble ser menores de 2.5 μm , y más preferiblemente menor de 2.0 μm . En consecuencia, en esta versión, la formulación farmacéutica de la presente invención es producida usando partículas del agente activo insoluble, la mayoría de las cuales tiene un diámetro menor de 2.5 μm , y más preferiblemente menor de 2.0 μm . En una versión, al menos 90% de la masa de las partículas del agente activo usada para hacer la formulación farmacéutica es menor de 2.5 μm en diámetro, más preferiblemente al menos 95% de la masa de las partículas del agente activo usadas para hacer la formulación farmacéutica es menor de 2.5 μm en diámetro. Alternativamente o adicionalmente, al menos 50% de la masa de las partículas del agente activo usadas para hacer la formulación farmacéutica están entre 0.5 μm y 2.5 μm en diámetro, y más preferiblemente entre 1.0 μm y 2.5 μm . La partícula del agente activo insoluble puede estar en forma cristalina.

En muchas instancias, el agente activo insoluble en forma a granel tiene un tamaño de partícula mayor de 3.0 μm , y en muchos casos mayor de 10 μm . En consecuencia, en una versión de la invención, el agente activo insoluble a granel es sometido a un proceso de reducción de tamaño para reducir el tamaño de partícula abajo de 3 micrones antes de la incorporación de las partículas del agente activo insoluble en el material de matriz. El proceso de reducción de tamaño adecuado es conocido en la técnica e incluye métodos de procesamiento de fluidos supercríticos tal como es divulgado en los documentos WO 95/01221, WO 96/00610, and WO 98/36825, molienda criogénica, molienda húmeda, ultrasonido, homogeneización a alta presión, microfluidización, procesos de cristalización, y en los procesos divulgados en el documento U.S. No. 5,858,410. Una vez se logra el tamaño de partícula deseado del agente activo, las partículas del agente activo insoluble resultantes son recolectadas y

después incorporadas dentro de un material de matriz.

Se ha descubierto inesperadamente que es particularmente ventajoso para el tamaño de partícula de las partículas del agente activo insoluble estar abajo de 3.0 μm , preferiblemente abajo de 2.5 μm , y más preferiblemente abajo de aproximadamente 2.0 μm , con el fin de proporcionar composiciones altamente dispersables, homogéneas del agente activo incorporado dentro del material de matriz. Se ha descubierto que si el tamaño de partícula del agente activo es mayor de aproximadamente 3.0 micrones, una composición heterogénea resulta comprendiendo el agente activo incorporado dentro del material de matriz y partículas que comprenden el agente activo sin ningún material de matriz. Estas composiciones heterogéneas usualmente exhiben poco flujo de polvo y capacidad para dispersarse. En consecuencia, una realización preferida está dirigida a composiciones homogéneas del agente activo incorporado en un material de matriz sin ninguna partícula del agente activo no incorporado. Sin embargo, en algunos casos, tales composiciones heterogéneas pueden ser deseables con el fin de proporcionar un perfil farmacocinético de la gente activo que va a ser administrado, y en estos casos, se puede usar una partícula de la gente activo grande.

En una versión, el agente activo insoluble es incorporado en una matriz que forma una partícula discreta, y la formulación farmacéutica comprende una pluralidad de las partículas discretas. Las partículas pueden ser de un tamaño para que sean administradas efectivamente y/o para que sean altamente biodisponibles. Por ejemplo, para una formulación farmacéutica, el material en partículas es de un tamaño que permite a las partículas ser transformadas en aerosol y entregadas al tracto respiratorio del usuario durante la inhalación del usuario. En consecuencia, en una versión, la formulación farmacéutica comprende material en partículas que tienen una mediana del diámetro de masa menor de 20 μm , más preferiblemente menor de 10 μm , y más preferiblemente menor de 5 μm .

El material de matriz puede comprender un hidrófobo o un material hidrófobo parcialmente. Por ejemplo, el material de matriz puede comprender un lípido, tal como un fosfolípido, y/o un aminoácido hidrófobo, tal como leucina y trileucina. Ejemplos de matrices de fosfolípidos son descritos en los documentos PCT WO 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 01/85136 y WO 01/85137 y en el documento U.S. 5,874,064; 5,855,913; 5,985,309; y 6,503,480. Los ejemplos de matrices de aminoácidos hidrófobos son descritos en los documentos U.S. 6,372,258 y 6,358,530.

La formulación farmacéutica puede ser producida ventajosamente usando un proceso de secado por atomización. En una versión, se añaden las partículas del agente activo insoluble que tiene un diámetro menor de 3 μm y el material de matriz a una materia prima acuosa para formar suspensión de materia prima. La suspensión de materia prima es entonces secada por atomización para producir partículas secas que comprenden el material de la matriz y el agente activo insoluble. Los procesos de secado por atomización adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo como es divulgado en los documentos PCT WO 99/16419 y U.S. Nos. 6,077,543, 6,051,256, 6,001,336, 5,985,248, y 5,976,574.

Opcionalmente, la reducción del tamaño de las partículas del agente activo insoluble puede ser lograda como parte de un proceso individual para formar las partículas finales. Un proceso individual de este tipo es descrito en el documento PCT WO 99/16419. En la aplicación de este proceso para agentes activos insolubles, es necesario proporcionar control adecuado sobre el tamaño de partícula de la gente activo que va a ser incorporado dentro del material de la matriz.

En una versión, el fosfolípido es un fosfolípido saturado, tal como uno o más fosfatidilcolinas. Los tamaños de cadena de acilo preferidos son 16:0 y 18:0 (es decir palmitoilo y estearoilo). El contenido del fosfolípido puede ser determinado por la actividad del agente activo, el modo de entrega, y otros factores. En general, el contenido del fosfolípido está en el rango de aproximadamente 5% hasta 99.9% w/w, preferiblemente 20% p/p-80% p/p. Así, la carga del agente activo puede variar entre aproximadamente 0.1% y 95% p/p, preferiblemente 20 - 80% p/p.

Los fosfolípidos de ambas fuentes naturales y sintéticas son compatibles con la presente invención y pueden ser usadas en concentraciones que varían para formar la matriz estructural. Los fosfolípidos compatibles generalmente comprenden aquellos que tienen una transición de fase de gel a cristal líquido mayor de aproximadamente 40°C. Preferiblemente los fosfolípidos incorporados son relativamente lípidos saturados de cadena larga (es decir C₁₆-C₂₂) y más preferiblemente comprenden fosfolípidos saturados, más preferiblemente fosfatidilcolinas saturadas que tienen tamaños de cadena de acilo de 16:0 o 18:0 (palmitoilo y estearoilo). los fosfolípidos ejemplares útiles en las preparaciones estabilizadas divulgadas comprenden, fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, disteroilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina diaraquidilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, de cadena larga saturados fosfatidiletanolaminas, fosfatidilserinas saturados de cadena larga, fosfatidilglicerol saturados de cadena larga, fosfatidilinositolas saturados de cadena larga.

Cuando se usan los fosfolípidos como el material de la matriz, es preferible incorporar adicionalmente un catión polivalente dentro de la materia prima, como es divulgado en los documentos PCT WO 01/85136 y WO 01/85137. Los cationes polivalentes adecuados son preferiblemente un catión divalente que incluye calcio, magnesio, zinc, hierro, y similares. El catión polivalente está presente en una cantidad efectiva para incrementar la T_m del fosfolípido tal que la composición en partículas exhibe una T_m que es mayor que su temperatura de almacenamiento T_s por lo menos 20 °C, preferiblemente al menos 40°C. La proporción molar del catión polivalente al fosfolípido debe ser al

menos 0.05, preferiblemente 0.05 - 2.0, y más preferiblemente 0.25 - 1.0. Una proporción molar del catión polivalente: fosfolípido de aproximadamente 0.50 es particularmente preferida. El calcio es el catión polivalente particularmente preferido y es proporcionado como cloruro de calcio.

5 Adicionalmente al fosfolípido, un cosurfactante o combinaciones de surfactantes, que incluyen el uso de uno o más en la fase líquida y uno o más asociado con las composiciones en partículas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por "asociado con o comprende" se indica que las composiciones en partículas pueden incorporar, adsorber, absorber, estar recubiertas con o estar formadas por el surfactante. Los surfactantes incluyen compuestos fluorados y no fluorados y son seleccionados del grupo consiste en lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, surfactantes iónicos y combinaciones de los mismos. En aquellas realizaciones que comprenden dispersiones estabilizadas, tales surfactantes no fluorados serán preferiblemente insolubles en el medio de suspensión. Debe hacerse énfasis en que, adicionalmente a los surfactantes mencionados anteriormente, los surfactantes no fluorados adecuados son compatibles con las enseñanzas de aquí y pueden ser usados para proporcionar las preparaciones deseadas.

15 Los detergentes no iónicos compatibles como cosurfactantes comprenden: ésteres de sorbitano que incluyen sorbitano trioleato (Span^{MR} 85), sesquioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, polioxietileno (20) monolaurato de sorbitano, y polioxietileno (20) monooleato de sorbitano, éter oleílico de polioxietileno (2), éter polioxietileno estearil (2), éter lauril polioxietileno (4), ésteres de glicerol y ésteres de sacarosa. Otros detergentes no iónicos adecuados pueden ser identificados fácilmente usando McCutcheon's Emulsifiers and Detergents (McPublishing Co., Glen Rock, Nueva Jersey). Los copolímeros de bloque preferidos incluyen copolímeros de dibloque y tribloque de polioxietileno y polioxipropileno, que incluyen poloxámero 188 (Pluronic^{MR} F-68), poloxámero 407 (Pluronic^{MR} F-127), y poloxámero 338. Los surfactantes iónicos tales como sulfosuccinato de sodio, y también pueden ser usadas sops de ácidos grasos.

25 Otros lípidos incluyen glicolípidos , gangliósido GM1 , esfingomielina , ácido fosfatídico , cardiolipina ; lípidos que llevan cadenas de polímeros tales como polietilenglicol, quitina, ácido hialurónico, o polivinilpirrolidona; lípidos que llevan mono- , di-, sulfonados y polisacáridos; ácidos grasos tales como ácido palmítico, ácido esteárico, y ácido oleico; colesterol, ésteres de colesterol, y hemisuccinato de colesterol también pueden ser usados de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

30 Será apreciado adicionalmente que la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención puede, si es deseado, contener una combinación de dos o más ingredientes activos. Los agentes pueden ser proporcionados en combinación con una especie individual de composición en partículas o individualmente en especies separadas de composiciones en partículas. Por ejemplo, dos o más agentes activos pueden ser incorporados en una preparación de materia prima individual y secados por atomización para proporcionar una especie de composición en partículas individuales que comprende una pluralidad del agente activo. Inversamente, los activos individuales pueden ser añadidos a materias primas separadas y secados por atomización separadamente para proporcionar una pluralidad de especies de composición en partículas con composiciones diferentes. Estas especies individuales pueden ser añadidas al medio de suspensión o al compartimiento de dispersión de polvo seco en cualquier proporción deseada, ubicadas en el sistema de entrega de aerosol como se describe abajo. Adicionalmente, la formulación farmacéutica puede ser combinada con uno o más agentes activos o bioactivos para proporcionar la estabilidad de dispersión deseada o capacidad para dispersarse de polvo.

40 En base a lo anterior, será apreciado por aquellos expertos en la técnica que una amplia diversidad de agentes activos que puedan ser incorporados en las composiciones en partículas divulgadas. En consecuencia, la lista de agentes activos preferidos listada aquí es a manera de ejemplo únicamente y no pretende ser limitante. Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que una cantidad apropiada de agente y la sincronización de las dosificaciones pueda ser determinada por las composiciones en partículas de acuerdo con la información ya existente y sin experimentación indebida.

45 La formulación farmacéutica de la presente invención también puede incluir un biocompatible, preferiblemente polímero biodegradable, copolímero, o mezcla u otra combinación de los mismos. Al respecto polímeros útiles comprenden polilactidas, polilactida-glicólidos, ciclodextrinas, poliácridatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes de polivinilo, polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, polisacáridos (dextranos, almidones, quitina, quitosano, etc.), ácido hialurónico, proteínas, (albúmina , colágeno, gelatina, etc.). Ejemplos de resinas poliméricas que pueden ser útiles para la preparación de micropartículas de tinta perforadas incluyen: estireno-butadieno, estireno-isopreno, estireno-acrilonitrilo, etileno-acetato de vinilo, etileno- acrilato, etileno-ácido acrílico, etileno-metilacrilato, etileno-acrilato de etilo, metacrilato de vinilo-metilo, ácido acrílico de metacrilato de metilo, y cloruros de vinilo-vinil acetato. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que, por selección de polímeros apropiados, la eficiencia de entrega de las composiciones en partículas y/o la estabilidad de las dispersiones pueda verse para optimizar la efectividad del activo o del agente.

60 Además de los materiales de polímero mencionados anteriormente y surfactantes, puede ser deseable añadir otros excipientes o una composición en partículas para mejorar la rigidez de la partícula, rendimiento de la producción, dosificación y deposición emitida, vida útil y aceptación del paciente. Tales excipientes opcionales incluyen, pero no están limitados a: agentes colorantes, agentes de enmascaramiento de sabor, amortiguadores, agentes

higroscópicos, antioxidantes y estabilizadores químicos. Adicionalmente, varios excipientes pueden ser incorporados en, o añadidos a, la matriz del material en partículas para proporcionar estructura y forma a las composiciones en partículas (es decir microesferas tales como partículas de látex). Respecto a este se apreciara que los componentes de adopción de rigidez puedan ser removidos usando una técnica de posproducción tal como extracción de solvente selectiva.

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

Aún otra versión de la formulación farmacéutica incluye composiciones en partículas que pueden comprender, o puede estar recubiertas con, especies cargadas que prolongan el tiempo de residencia en el punto de contacto o mejoran la penetración a través de la mucosa. Por ejemplo, son conocidas las cargas aniónicas para favorecer la mucoadhesión mientras que las cargas catiónicas pueden ser usadas para asociar el material en micropartículas formado con agentes bioactivos cargados negativamente tal como material genético. Las cargas pueden ser impartidas a través de la asociación o incorporación de materiales polianiónicos o policatiónicos tales como ácidos poliacrílicos, polilisina, ácido poliláctico y quitosano.

Cualquiera que sea el componente seleccionado, el primer paso en la producción de material en partículas típicamente comprende la preparación de materia prima. La concentración del agente activo usado es dependiente de la cantidad de agente requerido en el polvo final y del desempeño del artefacto de entrega empleado (por ejemplo, la dosificación de partícula fina por un MDI o DPI). Según sea necesario, los cosurfactantes tales como poloxámero 188 o span 80 pueden ser dispersados en esta solución anexa. Adicionalmente, los excipientes tales como azúcares y almidones pueden ser añadidos.

Opcionalmente, una emulsión agua aceite que contiene catión polivalente puede ser entonces formada en un recipiente separado. El aceite empleado es preferiblemente un fluorocarbono (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, etano perfluorooctilo, perfluorodecalina) que es emulsificado con un fosfolípido. Por ejemplo, el catión polivalente y fosfolípido pueden ser homogenizados en agua destilada caliente (por ejemplo, 60°C) usando una mezcladora mecánica de alta cizalla adecuada (por ejemplo, mezcladora Ultra-Turrax modelo T-25) a 8000 rpm por 2 a 5 minutos. Típicamente se añaden gota a gota de 5 a 25 g de fluorocarbono a la solución de surfactante dispersado mientras se mezcla. El resultante perfluorocarbono que contiene catión polivalente en la emulsión de agua es entonces procesado usando un homogeneizador de presión alta para reducir el tamaño de partícula. Típicamente la emulsión es procesada de 12,000 a 18,000 psi, 5 pasos discretos.

La suspensión del agente activo insoluble y emulsión de perfluorocarbono son entonces combinadas y alimentadas en el secador por atomización. Las condiciones de operación tales como la configuración de temperatura de entrada y salida, rata de alimentación, presión de atomización, rata de flujo del aire de secado, y boquilla pueden ser ajustadas de acuerdo con las directrices del fabricante con el fin de producir el tamaño de partícula requerida, y el rendimiento de la producción de las partículas secadas resultantes. La configuración a manera de ejemplo es la siguiente: una temperatura de entrada de aire entre 60°C y 170°C; una salida de aire entre 40°C a 120°C; una rata alimentación entre 3 ml a aproximadamente 15 ml por minuto; y un flujo de aire de aspiración de 300 L/min. y una rata de flujo de atomización de aire entre 25 a 50 L/min. La selección del aparato apropiado y condiciones de procesamiento están bien dentro de la competencia de un experto en la técnica en vista de las enseñanzas de aquí y puede ser lograda sin necesidad de experimentación indebida. En cualquier evento, el uso de estos y métodos equivalentes substancialmente proporciona la formulación de micropartículas aerodinámicas ligeras con diámetro de partícula apropiados para la deposición del aerosol dentro del pulmón.

La formulación farmacéutica puede ser formulada para comprender material en partículas que pueden ser usados en la forma de polvos secos o en la forma de dispersiones estabilizadas que comprenden una fase no acuosa. en consecuencia, las dispersiones o polvos de la presente invención pueden ser usadas en combinación con inhaladores de dosificación medida (MDI), como se describe en el documento WO 99/16422, con inhaladores de polvo seco (DPI), como se describe en el documento PCT WO 99/16419, nebulizadores, como se describe en el documento PCT WO 99/16420, y/o en las técnicas de instalación de dosificación líquida (LDI), como se describe en el documento PCT WO 99/16421, para proporcionar entrega del medicamento efectiva.

En una versión, la formulación farmacéutica puede ser entregada a los pulmones de usuarios en la forma de polvo seco. En consecuencia, la formulación farmacéutica comprende un polvo seco que puede ser entregado

efectivamente a profundidad de los pulmones u otro sitio objetivo. La formulación farmacéutica de acuerdo con esta versión de la invención está en la forma de un polvo seco que está compuesto de partículas que tienen un tamaño de partícula seleccionado para permitir la penetración en los alveolos de los pulmones. Idealmente para esta entrega, la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas es menor de 5 μm , y preferiblemente menor de 3 μm , y lo más preferiblemente entre 1 μm y 3 μm . la mediana del diámetro de la masa de las partículas puede ser menor de 20 μm , más preferiblemente menor de 10 μm , más preferiblemente menor de 6 μm , y lo más preferiblemente de 2 μm a 4 μm . La eficiencia de dosificación entregada (DDE) de estos polvos puede ser mayor de 30%, más preferiblemente mayor de 40%, más preferiblemente mayor de 50%, más preferiblemente mayor de 60%, y lo más preferiblemente mayor de 70%. Estos polvos secos tienen un contenido menor de aproximadamente 15% en peso, más preferiblemente menor de aproximadamente 10% en peso, y lo más preferiblemente menor de aproximadamente 5% en peso. Tales polvos son descritos en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419, WO 99/16420, y WO 99/16422.

En una versión, la formulación farmacéutica comprende un agente activo insoluble incorporado en una matriz de fosfolípidos. La formulación farmacéutica puede comprender matrices de fosfolípidos que incorporan el agente activo y que están en la forma de materiales en partículas que son microestructuras huecas y/o porosas, como se describió anteriormente en los documentos WO 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 01/85136 y WO 01/85137. Las microestructuras vacías y porosas son particularmente útiles en la entrega del agente activo a los pulmones porque la densidad, tamaño, y cualidades aerodinámicas de las microestructuras huecas y/o porosas son ideales para el transporte en la profundidad de los pulmones durante una inhalación del usuario. Adicionalmente, las microestructuras huecas y/o porosas basadas en fosfolípidos reducen las fuerzas de atracción entre las partículas, haciendo a la formulación farmacéutica más propensa a romper las aglomeraciones durante el proceso de conversión en aerosol y mejorando las propiedades de flujo de la formulación farmacéutica por lo que es más fácil de procesar. Las microestructuras huecas y/o porosas pueden exhibir, definir o comprender materiales en partículas vacíos, porosos, defectuosos, huecos, espaciosos, de espacios intersticiales, aperturas, perforaciones o agujeros, y puede ser esféricos, colapsados, deformados o fracturados.

Las microestructuras huecas y/o porosas pueden ser formadas por secado de atomización, como se divulga en el documento WO 99/16419. El proceso de secado por atomización resulta en la formación de una formulación farmacéutica que comprende materiales en partículas que tienen una pared porosa relativamente delgada que define un vacío interno grande. El proceso de secado por atomización es también usualmente ventajoso sobre otros procesos en que las partículas formadas son menos propensas a la ruptura durante el procesamiento o durante el rompimiento de los aglomerados. La preparación a ser secada por atomización o materia prima puede ser cualquier solución, suspensión de curso, compuesta acuoso, dispersión coloidal, o pasta que puede ser atomizada usando el aparato de secado por atomización seleccionado. Para el caso de los agentes activos insolubles, la materia prima puede comprender una suspensión como se describió anteriormente. Alternativamente, se puede usar una solución diluida y/o uno o más solventes en la materia prima. En realizaciones preferidas la materia prima comprenderá un sistema coloidal tal como una emulsión, emulsión inversa, microemulsión, emulsión múltiple, dispersión de partículas, o pasta. Típicamente la alimentación es atomizada en una corriente de aire filtrado tibio que evapora el solvente y transporta el producto seco a un colector. El aire gastado entonces escapa con el solvente. Los secadores de atomización comerciales fabricados por Buchi Ltd. o Niro Corp. pueden ser modificados para uso para producir la formulación farmacéutica. los ejemplos de los métodos de secado por atomización y sistemas adecuados para producir polvos secos de la presente invención son divulgados en los documentos U.S. Nos. 6,077,543, 6,051,256, 6,001,336, 5,985,248, y 5,976,574.

En algunos casos la estabilidad de la dispersión y la capacidad para dispersarse de la formulación farmacéutica secada por atomización puede ser mejorada por uso de un agente de soplado, como se describió anteriormente en el documento WO 99/16419. Este proceso forma una emulsión, opcionalmente estabilizada por un surfactante incorporado, que comprende típicamente gotas submicrónicas de agente de soplado inmiscible de agua dispersado en una fase continua acuosa. El agente de soplado puede ser un compuesto fluorado (por ejemplo perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, perfluorooctilo etano, perfluorodecalina, perfluorobutilo etano) que se vaporiza durante el proceso de secado por atomización, dejando atrás microesferas huecas, aerodinámicamente porosas livianas. Otros agentes de soplado líquido incluyen aceites, cloroformo, freonas, acetato de etilo, alcoholes, hidrocarburos nitrógeno y gases de dióxido de carbono.

Aunque las composiciones en partículas son preferiblemente formadas usando un agente de soplado como se describió anteriormente, será apreciado que, en algunas instancias, no se necesite un agente de soplado adicional y una dispersión acuosa del medicamento y/o excipientes y los surfactantes son secados por atomización directamente. En tales casos, la formulación farmacéutica puede poseer propiedades fisicoquímicas especiales (por ejemplo, alta cristalinidad, temperatura de fusión elevada, actividad de superficie, etc.) esto lo hace particularmente adecuado para el uso en tales técnicas.

En una versión, la formulación farmacéutica seca por atomización una suspensión de materia prima. El primer paso en la producción de material en partículas típicamente comprende la preparación de materia prima. Si el material en partículas basado en fosfolípidos pretende actuar como un vehículo para un agente activo insoluble, el agente activo seleccionado es introducido en un líquido, tal como agua, para producir una solución concentrada o suspensión. El catión polivalente puede ser añadido a la solución del agente activo o puede ser añadido a la emulsión del

fosfolípido como se discute bajo. El agente activo también puede ser dispersado directamente en la emulsión. Alternativamente, el agente activo puede ser incorporado en la forma de una dispersión en partículas sólidas. La concentración del agente activo usado es dependiente de la cantidad de agente requerido en el polvo final y el desempeño del artefacto de entrega empleado. En una versión, una emulsión aceite en agua que contiene catión polivalente es entonces formada en un contenedor separado. El aceite empleado es preferiblemente un fluorocarbono (por ejemplo, diestearoilfosfatidilcolina, bromuro de perfluorooctilo, perfluorooctilo etano, perfluorodecalina) que es emulsificado con un fosfolípido. Por ejemplo, el catión polivalente y fosfolípido puede ser homogeneizado en agua destilada caliente (por ejemplo, 60. grados. C.) usando una mezcladora mecánica de alta cizalla adecuada (por ejemplo, mezcladora Ultra-Turrax modelo T-25) a 8000 rpm por 2 a 5 minutos. Típicamente se añaden gota a gota 5 a 25 g de fluorocarbono a la solución de surfactante dispersada mientras se mezcla. El perfluorocarbono que contiene catión polivalente resultante en emulsión de agua es entonces procesado usando un homogeneizador de presión alta para reducir el tamaño de partícula. Típicamente la emulsión es procesada de 12,000 a 18,000 psi, 5 cinco pasos discretos y mantenida de 50 a 80. grados . C. el agente activo y la emulsión de perfluorocarbono son entonces alimentados en el secador por atomización.

Las condiciones de operación tales como configuración de temperatura de entrada y salida, rata alimentación, presión de atomización, rata de flujo del aire de secado, y boquilla pueden ser ajustadas con el fin de producir el tamaño de partícula requerido, y rendimiento de la producción de las partículas secas resultantes. Las configuraciones a manera de ejemplo son las siguientes: una temperatura de entrada de aire entre 60.grados. C. y 170.grados. C.; una salida de aire entre 40.grados. C. a 120.grados. C.; una rata alimentación entre 3 ml a aproximadamente 15 ml por minuto; y un flujo de aire aspiración de 300 L/min. y una rata de flujo de aire atomización entre 25 a 50 L/min. El uso del método descrito proporciona para la formación de microestructuras huecas y/o porosas que son micropartículas ligeras aerodinámicas con diámetro de partícula apropiado para la deposición de aerosol en el pulmón, como se discutió anteriormente.

Las composiciones en partículas útiles en la presente invención pueden ser formadas alternativamente por liofilización. La liofilización es un proceso de secado en frío en el cual el agua se sublima a partir de la composición después de que es congelada. La ventaja particular asociada con el proceso de liofilización es que los productos biológicos y farmacéuticos que son relativamente inestables en una solución acuosa pueden ser secados sin temperaturas elevadas, y después almacenados en un estado seco donde hay pocos problemas de estabilidad. Con respecto a la presente invención tales técnicas son particularmente compatibles con la incorporación de péptidos, proteínas, material genético y otras macromoléculas naturales y sintéticas de composiciones en partículas sin comprometer la actividad fisiológica. La torta liofilizada que contiene una estructura fina similar a la espuma, puede ser micronizada usando técnicas conocidas en la técnica para proporcionar las partículas de tamaño deseado.

En una versión, la formulación farmacéutica está compuesta de microestructuras huecas y/o vacías que tienen una densidad a granel menor de 0.5 g/cm^3 , más preferiblemente menor de 0.3 g/cm^3 , más preferiblemente menor de 0.2 g/cm^3 , y algunas veces menor de 0.1 g/cm^3 . Al proporcionar partículas con una densidad a granel muy baja, se reduce la masa del polvo mínima que puede ser rellenada en un contenedor de dosificación unitario, que elimina la necesidad de partículas vehículo. Es decir, la densidad relativamente baja de los polvos de la presente invención proporciona para la administración reproducible de compuestos farmacéuticos de dosificación relativamente baja. Además, la eliminación de partículas vehículo minimizara potencialmente la deposición en la garganta y cualquier efecto de "atragantarse", ya que las partículas de lactosa grandes impactaran la garganta y vías respiratorias debido a su tamaño.

La formulación farmacéutica de polvo puede ser administrada usando un artefacto de transformación en aerosol. El artefacto de transformación en aerosol puede ser un nebulizador, un inhalador de dosificación medida, un artefacto de instalación de dosificación líquida, o un inhalador de polvo seco. La formulación farmacéutica de polvo puede ser entregada por un nebulizador como se describe en el documento WO 99/16420, por un inhalador de dosificación medida como se describe en el documento WO 99/16422, por un aparato de la instilación de dosificación líquida como se describe en el documento WO 99/16421, y por un inhalador de polvo seco como se describe en el documento U.S. Número 09/888,311 archivado el 22 de junio de 2001, en el documento WO 02/83220, en el documento U.S. 6,546,929, y en el documento U.S. No. 10/616,448 archivado el 8 de julio de 2003.

En una versión, la formulación farmacéutica está en forma de polvo seco y está contenida dentro de un receptáculo de dosificación unitaria que puede ser insertada en o cerca al aparato de transformación en aerosol para transformar en aerosol la dosificación unitaria de la formulación farmacéutica. Esta versión es útil en que la forma de polvo seco puede ser almacenada establemente en su receptáculo de dosificación unitaria por un largo periodo de tiempo. Adicionalmente, esta versión es conveniente en que no se requiere refrigeración o fuente de alimentación externa para la transformación en aerosol.

En algunas instancias, es deseable entregar una dosificación unitaria, como dosificaciones de 5 mg o mayor del agente activo al pulmón en una inhalación individual. El material en partículas de polvo seco hueco y/o poroso de fosfolípidos descrito anteriormente permite la dosificación de 5 mg o mayor, usualmente mayor de 10 mg, y algunas veces mayor de 25 mg, para ser entregado en una inhalación individual y de una forma ventajosa. Para lograr esto, la densidad a granel del polvo es preferiblemente menor de 0.5 g/cm^3 , y más preferiblemente menor de 0.2 g/cm^3 . Generalmente, una carga de medicamento de más de 5%, más preferiblemente más de 10%, más preferiblemente

más de 20%, más preferiblemente más de 30%, y lo más preferiblemente más de 40% es también deseable cuando la dosificación del pulmón requerida es más de 5 mg.

Estas formulaciones farmacéuticas de dosificación unitaria pueden ser contenidas en una cápsula que puede ser insertada en un artefacto de transformación en aerosol. La cápsula puede ser de una forma, tamaño, y material adecuado para contener la formulación farmacéutica y para proporcionar la formulación farmacéutica en una condición usable. Por ejemplo, la cápsula puede comprender una pared que comprende un material que no reacciona adversamente con la formulación farmacéutica. Adicionalmente, la pared puede comprender un material que permite que la cápsula sea abierta para permitir a la formulación farmacéutica ser transformada en aerosol. En una versión, la pared comprende una o más de gelatina, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), HPMC compuesto con polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, o similares. En una versión, la cápsula puede comprender secciones contiguas telescópicamente, como se describe por ejemplo en el documento U.S. 4,247,066. El tamaño de la cápsula puede ser seleccionado para contener adecuadamente la dosificación de la formulación farmacéutica. El tamaño generalmente varía desde tamaño 5 a tamaño 000 con un diámetro exterior que varía desde aproximadamente 4.91 mm a 9.97 mm, las alturas varían desde aproximadamente 11.10 mm a aproximadamente 26.14 mm, y los volúmenes varían desde aproximadamente 0.13 ml a aproximadamente 1.37 ml, respectivamente. Las cápsulas adecuadas están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Shionogi Qualicaps Co. en Nara, Japan y Capsugel en Greenwood, Carolina del Sur. Después de rellenar, una porción superior puede ser ubicada sobre la porción del fondo para formar una forma de cápsula y para contener el polvo de la cápsula, como se describió en los documentos U.S. 4,846,876, U.S. 6,357,490, y en el documento PCT WO 00/07572 publicado el 17 de febrero del 2000.

Un ejemplo del aparato de transformación en aerosol de polvo seco particularmente útil en transformar en aerosol una formulación farmacéutica 100 de acuerdo con la presente invención es mostrada semánticamente en la Figura 7A. El aparato 200 de transformación en aerosol comprende un alojamiento 205 que define una cámara 210 que tiene una o más entradas 215 de aire y una o más salidas 220 de aire. La cámara 210 está dimensionada para recibir una cápsula 225 que contiene una formulación farmacéutica que puede ser transformada en aerosol. Un mecanismo 230 de punción comprende un miembro 235 de punción que es movable dentro de la cámara 210. Cerca o adyacente a la salida 220 hay una sección 240 final que puede ser dimensionada y conformada para ser recibida en la boca o nariz de un usuario de modo que el usuario puede inhalar a través de una abertura 245 en la sección 240 final que está en comunicación con la salida 220.

El aparato 200 de transformación en aerosol de polvo seco usa flujo de aire a través de la cámara 210 para transformar en aerosol la formulación farmacéutica en la cápsula 225. Por ejemplo, las Figuras 7A a 7E ilustran la operación de una versión de un aparato 200 de transformación en aerosol donde el flujo de aire a través de la entrada 215 es usado para transformar en aerosol la formulación farmacéutica y la formulación farmacéutica transformada en aerosol fluye a través de la salida 220 de modo que puede ser entregada al usuario a través de la abertura 245 en la sección 240 final. El aparato 200 de transformación en aerosol de polvo seco es mostrado en su condición inicial en la Figura 7A. La cápsula 225 es posicionada dentro de la cámara 210 y la formulación farmacéutica está contenida dentro de la cápsula 225.

Para usar el aparato 200 de transformación en aerosol, la formulación farmacéutica en la cápsula 225 es expuesta para permitirle ser transformada en aerosol. En la versión de las Figuras 7A a 7E, el mecanismo 230 de punción es avanzado dentro de la cámara 210 por aplicación de una fuerza 250 al mecanismo 230 de punción. Por ejemplo, un usuario puede presionar contra una superficie 255 del mecanismo 230 de punción para causar que el mecanismo 230 de punción se deslice dentro del alojamiento 205 de tal modo que el miembro 235 punzado contacte la cápsula 225 en la cámara 210, como se muestra en la Figura 7B. Al continuar la aplicación de la fuerza 250, el miembro 235 punzado avanza en y a través de la pared de la cápsula 225, como se muestra en la Figura 7C. El miembro de punción puede comprender una o más puntas 252 afiladas para facilitar el avance a través de la pared de la cápsula 225. El mecanismo 230 de punción es entonces retraído a la posición mostrada en la Figura 7D, dejando una abertura 260 a través de la pared de la cápsula 225 para exponer la formulación farmacéutica en la cápsula 225.

El aire u otro gas entonces fluye a través de una entrada 215, como mostrado por las flechas 265 en la Figura 7E. El flujo de aire causa que la formulación farmacéutica sea transformada en aerosol. Cuando el usuario inhala 270 a través de la sección 240 se entrega la formulación farmacéutica transformada en aerosol al tracto respiratorio del usuario. En una versión, el flujo 265 de aire puede ser causado por la inhalación 270 del usuario. En otra versión, el aire comprimido o el gas pueden ser eyectados en la entrada 215 para causar la transformación en aerosol del flujo 265 de aire.

Una versión específica de un aparato 200 de transformación en aerosol de polvo seco es descrita en los documentos U.S. 4,069,819 y U.S. 4,995,385. En tal disposición, la cámara 210 comprende un eje longitudinal que se encuentra por lo general en la dirección de inhalación, y la cápsula 225 es longitudinalmente insertable en la cámara 210 de tal modo que el eje longitudinal de la cápsula pueda ser paralelo al eje longitudinal de la cámara 210. La cámara 210 es dimensionada para recibir una cápsula 225 que contiene una formulación farmacéutica de una manera que permite a la cápsula moverse dentro de la cámara 210. Las entradas 215 comprenden una pluralidad de ranuras orientadas tangencialmente. Cuando un usuario inhala a través de la pieza terminal, el aire exterior es causado para fluir a través de las ranuras tangenciales. Éste flujo de aire crea un flujo de aire arremolinado dentro de la

cámara 210. El aire arremolinado causa que la cápsula 225 contacte una partición y después se mueva dentro de la cámara 210 en una manera que causa que la formulación farmacéutica salga de la cápsula 225 y llegar a ser arrastrado dentro del flujo de aire arremolinado. Esta versión es particularmente efectiva en dosificaciones altas de transformación en aerosol consistentemente de la formulación farmacéutica. En una versión, la cápsula 225 rota entre la cámara 210 en una forma donde el eje longitudinal de la cápsula permanece en un ángulo menor de 80 grados, y preferiblemente menor de 45 grados del eje longitudinal de la cámara. El movimiento de la cápsula 225 en la cámara 210 puede ser causado por la anchura de la cámara 210 siendo menor que la longitud de la cápsula 225. En una versión específica, la cámara 210 comprende una sección cónica que termina en un borde. Durante el flujo de aire arremolinado en la cámara 210, el extremo delantero de la cápsula 225 contacta y descansa en la partición y una pared lateral de la cápsula 225 contacta el borde y se desliza y/o rota a lo largo del borde. Este movimiento que la cápsula es particularmente efectivo en forzar una cantidad larga de la formulación farmacéutica a través de una o más aberturas 260 en la parte trasera de la cápsula 225.

En otra versión, el aparato 200 de transformación en aerosol del polvo seco puede ser configurado de manera diferente a como se muestran las Figuras 7A a 7E. Por ejemplo, la cámara 210 puede ser dimensionada y conformada para recibir la cápsula 225 de tal modo que la cápsula 225 es ortogonal a la dirección de inhalación, como se describe en el documento U.S. 3,991,761. Como también se describe en el documento U.S. 3,991,761, el mecanismo 230 de punción puede ser punzado en ambos extremos de la cápsula 225. En otra versión, la cámara puede recibir la cápsula 225 de manera que el aire fluye a través de la cápsula 225 como se describe en el documento U.S. 4,338,931 y en el documento U.S. 5,619,985. En otra versión, la transformación en aerosol de la formulación farmacéutica puede ser lograda por gas presurizado que fluye a través de las entradas, como se describe por ejemplo los documentos US 5,458,135, U.S. 5,785,049, y el documento U.S. 6,257,233, o propelente, como se describe en el documento PCT WO 00/72904 y el documento U.S. 4,114,615.

La formulación farmacéutica divulgada aquí puede ser también administrada a los pasajes de aire nasales o pulmonares de un paciente a través de transformación en aerosol, tal como un inhalador de dosificación medida. El uso de tales preparaciones estabilizadas proporcionan para una reproductibilidad de dosificación superior y una deposición en el pulmón mejorada como se divulga en el documento WO 99/16422, incorporado aquí enteramente por referencia. Los MDI son bien conocidos en la técnica y pueden ser empleados fácilmente para la administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación indebida. Los MDI activados de respiración, así como aquellos que comprenden otros tipos de mejoras que han sido, o serán, desarrolladas, son también compatibles con las dispersiones estabilizadas y la presente invención y, como tal, son contempladas dentro del alcance de las mismas. Sin embargo, se debe hacer énfasis en que, en realizaciones preferidas, las dispersiones estabilizadas pueden ser administradas con un MDI que usa un número de rutas diferentes que incluyen, pero no están limitadas a, tópicos, nasales, pulmonares u orales. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que, tales rutas son bien conocidas y que los procedimientos de dosificación de administración pueden ser derivados fácilmente para dispersiones estabilizadas de la presente invención.

Junto con las realizaciones mencionadas anteriormente, la dispersiones estabilizadas de la presente invención también se pueden usar en conjunción con nebulizadores como se divulga en el documento PCT WO 99/16420, con el fin de proporcionar un medicamento transformado en aerosol que puede ser administrado a los pasajes de aire pulmonares del paciente en necesidad del mismo. Los nebulizadores son bien conocidos en la técnica y pueden ser empleados fácilmente para la administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación indebida. Los nebulizadores activados de respiración, así como aquellos que comprenden otros tipos de mejoras que han sido, o serán, desarrollados, son también compatibles con las dispersiones estabilizadas y la presente invención, y están contempladas dentro del alcance de las mismas.

Junto con los DPI, MDI y nebulizadores, será apreciado que las dispersiones estabilizadas de la presente invención pueden ser usadas en conjunción con las técnicas de instalación de dosificación líquida o LDI como se divulga en, por ejemplo, el documento WO 99/16421. La instalación de dosificación líquida implica la administración directa de una expresión estabilizada al pulmón. En este aspecto, la administración pulmonar directa de compuestos bioactivos es particularmente efectiva en el tratamiento de trastornos especialmente donde la circulación vascular pobre de porciones enfermas de un pulmón reduce la efectividad de la entrega de medicamentos intravenosos. Con respecto a LDI las dispersiones estabilizadas son preferiblemente usadas en conjunción con ventilación líquida parcial o ventilación líquida total. Además, la presente invención puede comprender adicionalmente la introducción de una cantidad benéfica terapéuticamente de un gas aceptable fisiológicamente (tal como óxido nítrico u oxígeno) en la microdispersión farmacéutica antes de, durante o después de la administración.

Se apreciará que las composiciones en partículas divulgadas aquí comprenden una matriz estructural que exhibe, define o comprende huecos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aperturas, perforaciones o agujeros. La forma absoluta (en oposición a la morfología) de la microestructura perforada es generalmente no crítica y cualquier configuración general que proporciona las características deseadas se contempla que están dentro del alcance de la invención. En consecuencia, las realizaciones preferidas pueden comprender aproximadamente formas microesféricas. Sin embargo, material en partículas colapsado, deformado o fracturado también es compatible.

De acuerdo con las enseñanzas de aquí las composiciones serán preferiblemente proporcionadas en un estado

“seco”. Es decir que el material en partículas poseerá un contenido húmedo que permite al polvo permanecer química y físicamente estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente y con capacidad de ser dispersado fácilmente. Tal como, el contenido húmedo de micropartículas es típicamente menor de 6% en peso, y preferiblemente menos de 3% en peso. En algunas instancias el contenido húmedo será tan bajo como 1% en peso.

5 El contenido húmedo es, al menos en parte, dictado por la formulación y es controlado por las condiciones del proceso empleadas, por ejemplo, temperatura de entrada, concentración de alimentación, rata de bombeo, y tipo de agente de soplado, concentración y postsecado. La reducción en agua unida llevaba mejoras significativas en la capacidad para dispersarse y fluidez de polvos basados en fosfolípidos, que conduce a la entrega potencial altamente eficiente de composiciones de surfactantes para pulmón en polvo o en partículas que comprenden el agente activo dispersado en el fosfolípido. La capacidad para dispersarse mejorada permite usar artefactos DPI pasivos simples para entregar efectivamente estos polvos.

10 Aunque las composiciones en polvo son preferiblemente usadas para terapias de inhalación, los polvos de la presente invención pueden ser también administrados por otras técnicas conocidas en la técnica, que incluyen, pero no están limitados a orales, intramusculares, intravenosos, intratraqueales, intraperitoneales, subcutáneos, transdérmicos y ya sea en forma de cápsulas, comprimidos, polvos secos, polvos reconstituidos como suspensiones.

15 En consecuencia, una realización de la presente invención es dirigida a la administración oral de las composiciones en partículas. De acuerdo con esta invención, la composición de la presente invención es proporcionada en forma de dosificación unitaria, tal como cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos, pastillas y similares o son suspendidos en un vehículo adecuado para mi sesión posterior como una suspensión de líquida. Los polvos finos de la presente invención tienen un área superficial grande, proporcionando de este modo formulaciones de liberación inmediata.

20 De acuerdo con los de invención, se controla la cinética de liberación del agente activo que contiene la composición. De acuerdo con una realización preferida, las composiciones de la presente invención proporcionan liberación inmediata debido al tamaño pequeño del agente activo insoluble, es decir menor de 3 micrones, incorporados en el material de matriz. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden ser proporcionadas como mezclas no homogéneas del agente activo con el fin de proporcionar ratas de liberación deseables del agente activo. De acuerdo con esta realización, los agentes activos formulados que usan el proceso de fabricación basado en emulsión de la presente invención tienen utilidad en aplicaciones de liberación inmediata cuando se administra ya sea a través de rutas pulmonares u orales. La liberación rápida es facilitada por: (a) el área superficial alta de los polvos porosos de densidad baja; (b) el tamaño pequeño de los cristales de medicamentos que son incorporados aquí, y; (c) la energía superficial baja que resulta de la falta de orden de rango largo de los fosfolípidos en la superficie las partículas.

25 La naturaleza del empaquetado superficial de las moléculas de fosfolípidos es influenciada por la naturaleza de su empaquetado en la materia prima de secado por atomización y en las condiciones de secado y otros componentes de la formulación usados. En el caso de secado por atomización del agente activo solubilizado dentro de una vesícula unilamelar pequeña (SUV) o vesícula multilamelar (MLV), el activo permanece encapsulado dentro de bicapas múltiples con altos grados de orden de rango largo sobre escalas de longitud bastante grandes. En este caso, la formulación de secado por atomización puede exhibir características de liberación sostenidas.

30 En contraste, el secado por atomización de una materia prima compuesta de gotas de emulsión y activo dispersado o disuelto de acuerdo con las enseñanzas de aquí lleva a una matriz de fosfolípidos con orden de menor rango largo, por lo tanto facilitando la liberación rápida. Sin estar ligado a una teoría en particular, se cree que esto es debido en parte al hecho de que el activo nunca es encapsulado formalmente en el fosfolípido, y el hecho de que el fosfolípido esta inicialmente presente en la superficie de las gotas de la emulsión como una monocapa (no una bicapa como en el caso de liposomas). Los altos grados de trastornos observados en partículas secadas por atomización preparadas por el proceso de fabricación basado en emulsión de la presente invención se refleja en energías superficiales muy bajas, donde valores tan bajos como 20 mN/m han sido observados para partículas DSPC secadas por atomización (determinadas por cromatografía de gases inversa). Los estudios de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) conducidos con partículas de fosfolípidos secadas por atomización también han mostrado un alto grado de trastorno para el lípido, con picos de dispersión difuminada, y escalas de longitud que se extienden en algunas instancias sólo más allá de algunos vecinos más cercanos.

35 Debe ser notado que teniendo una temperatura alta de transición de fase de gel a cristal líquido no es suficiente por sí misma para lograr liberación sostenida. También es importante tener una escala de longitud suficiente para las estructuras de bicapa. Para facilitar la liberación rápida, un sistema en emulsión de alta porosidad (área superficial alta), y se prefiere no tener interacción entre la sustancia del medicamento y el fosfolípido. El proceso de formación de la formulación farmacéutica también puede incluir las adiciones de otros componentes de la formulación (por ejemplo, polímeros pequeños tales como Pluronic F-68; carbohidratos, sales, hidrotrópos) para romper la estructura de bicapa también se contemplan.

40 Para lograr una liberación sostenida, se prefiere la incorporación de un fosfolípido en la forma de bicapa, especialmente si el agente activo está encapsulado en ella. En este caso, aumentar la T_m del fosfolípido puede proporcionar beneficios a través de la incorporación de contraiones divalente o colesterol. A su vez, el aumento de la interacción entre el fosfolípido y la sustancia de medicamento a través de la formación de parejas de iones (activo

cargado negativamente + esteailamina, activo cargado positivamente + fosfatidilglicerol) tenderá a disminuir la rata de disolución. Si el activo es amfifílico, surfactante/interacciones de surfactante pueden también disminuir la disolución activa.

5 La adición de contraiones divalentes (por ejemplo iones de calcio magnesio) a fosfatidilcolinas saturados de cadena larga resulta en una interacción entre la porción de fosfato cargada negativamente de la cabeza de grupo zwitteriónico y el metal de ion cargado positivamente. Esto resulta en un desplazamiento de agua de hidratación y una condensación del empaquetado de una cabeza de grupo lípida de fosfolípido y cadenas de acilo. Adicionalmente, esto resulta en un aumento en la T_m del fosfolípido. La disminución en la hidratación de la cabeza de grupo puede tener efectos profundos en las propiedades del esparcimiento de partículas de fosfolípido secadas por atomización en contacto con agua. Una molécula de fosfatidilcolina completamente hidratada se difundirá muy lentamente a un cristal dispersado a través de difusión molecular a través de la fase de agua. El proceso es extremadamente lento porque la solubilidad del fosfolípido en agua es muy lenta (ca., 10^{-10} mol/L por DPPC). Los intentos anteriores de la técnica para superar este fenómeno incluyen homogenizar los cristales en la presencia del fosfolípido. En este caso, los altos grados de cizalla y radio de la curvatura de los cristales homogenizados facilita el recubrimiento del fosfolípido de los cristales. En contraste, polvos de fosfolípidos "secos" de acuerdo con esta invención pueden ser esparcidos rápidamente cuando entran en contacto con una fase acuosa, por lo tanto que recubren los cristales dispersado sin necesidad de aplicar altas energías. Por ejemplo, la tensión superficial de las mezclas de DSPC/Ca secadas por atomización en la interface de aire/agua disminuye los valores de equilibrio (ca., 20mN/m) tan rápida como una medición puede hacer tomada. En contraste, los liposomas de DSPC disminuyen la tensión superficial (ca., 50 mN/m) muy poco sobre un periodo de horas, y es probable que esta reducción se deba a la presencia de los productos de degradación de hidrólisis tales como ácidos grasos libres en el fosfolípido. Los ácidos grasos de una sola cola pueden difundir mucho más rápidamente la interface de aire/agua que lo que puede el compuesto padre hidrófobo. Por lo tanto la adición de iones de calcio a las fosfatidilcolinas puede facilitar la transición rápida de medicamentos cristalinos más rápidamente y con energía aplicada baja.

25 En otra versión, la formulación farmacéutica comprende partículas de densidad baja logradas por cosecado por atomización de nanocristales con una emulsión perfluorocarbono en agua.

La descripción anterior se comprenderá más plenamente con referencia a los siguientes ejemplos. Tales ejemplos, son, sin embargo, meramente representativos de los métodos preferidos de practicar la presente invención y no es leído como un alcance y no deben ser leídos como que limitan el alcance la invención.

30 **Ejemplo I**

Preparación las partículas de anfotericina B secadas por atomización

Las partículas de anfotericina fueron preparadas por un proceso de dos pasos. El primer paso, 10.52 g de anfotericina B (Alpharma, Copenhagen, Dinamarca), 10.12 g de fosfatidilcolina diestearoil (DSPC) (Genzyme, Cambridge, MA), y 0.84 g de cloruro de calcio (JT Baker, Phillipsburg, NJ) fueron dispersados en 1045 g de agua desionizada caliente ($T = 70^\circ\text{C}$) usando una mezcladora Ultra-Turrax (modelo T-25) a 10,000 rpm por 2 a 5 minutos. La mezcla se continuó hasta que la DSPC y anfotericina B aparecieron visualmente ser dispersadas.

Se añadieron 381 g de etano perfluoroctilo (PFOE) lentamente a una rata a aproximadamente 50-60 ml/min durante la mezcla después que la adición fue completada, la dispersión emulsión/medicamento fue mezclada por un periodo adicional no menor de 5 minutos a 12,000 rpm. La emulsión gruesa fue entonces pasada a través de un homogeneizador de presión alta (Avestin, Ottawa, Canadá) a 12,000 - 18,000 psi por 3 pases, seguido por 2 pases a 20,000 - 23,000 psi.

La emulsión fina resultante se usó como la materia prima en el segundo paso, es decir secado por atomización en un Niro Mobile Minor. Se emplearon las siguientes condiciones de atomización: rata de flujo total = 70 SCFM, temperatura entrada = 110°C , temperatura de salida = 57°C , bomba de alimentación = 38 mL min^{-1} , presión del atomizador = 105 psig, rata de flujo del atomizador = 12 SCFM.

Un polvo amarillo pálido de flujo libre fue recolectado usando un separador de ciclón. La eficiencia de recolección de la formulación de anfotericina B fue 60%. El diámetro geométrico de las partículas de anfotericina B fue confirmado por la difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), donde se encontró un diámetro promedio ponderado de volumen (VMD) de $2.44 \mu\text{m}$. El análisis de microscopio de escaneo de electrones (SEM) mostró que los polvos son partículas pequeñas porosas. No hubo evidencia de cristales AmB no incorporados en las vistas de SEM 5 proporcionadas por cada recolector. El análisis de calorimetría de escaneo diferencial de las partículas secas reveló la t_m para la anfotericina B en los polvos ser de 78°C , que es similar a lo que es observado para el material puro secado por atomización.

Ejemplo II

55 Desempeño del aerosol para partículas de anfotericina B secadas por atomización

Las partículas de anfotericina B resultantes preparadas en el Ejemplo I se rellenaron a mano en las cápsulas de

HPMC #2 (Shionogi, Japón) y permitieron equilibrar a 15% - 20% RH durante la noche. Se usó una masa de relleno de aproximadamente 10 mg, que represento aproximadamente ½ del volumen de relleno de la cápsula #2.

5 Las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámicas fueron determinadas gravimétricamente en un impactador de cascada Andersen (ACI). Las distribuciones de tamaño de partícula fueron medidas a ratas de flujo de 28.3 L·min⁻¹ (es decir, esfuerzo de inhalación confortable) y 56.6 L·min⁻¹ (es decir, esfuerzo inhalación forzada) usando el artefacto DPI de Turbospin. Un volumen total de 2 litros fue elaborado a través del artefacto. A una rata de flujo más alta, se usaron dos ACI en paralelo a una rata de flujo calibrada de 28.3 L·min⁻¹ y un flujo total a través del artefacto de 56.6 L·min⁻¹. En ambos casos la puesta en marcha representa condiciones a las cuales las placas del impactador ACI son calibradas. Se observaron excelentes características como fue evidenciado por un MMAD menor de 2.6 mm y FPF_{<3.3µm} mayor de 72%. El efecto de la rata de flujo en el desempeño también fue juzgado (Figura 2) usando el artefacto DPI de Turbospin® (PH&T, Italia) operado a 56.6 L min⁻¹ en 2 ACI usados en paralelo. No se observó diferencia significativa en la deposición a las ratas de flujo altas, demostrando desempeño dependiente de rata de flujo mínimo. Los ejemplos anteriormente mencionados ilustran que el desempeño del aerosol del presente polvo es independiente de la rata de flujo que llevar a dosificaciones de pacientes más reproducibles.

15 Ejemplo III

Efecto de la estabilidad de almacenamiento en desempeño del aerosol de partículas de anfotericina B secadas por atomización.

20 Las partículas secas de anfotericina B preparadas en el Ejemplo I fueron rellenas a mano en cápsulas de HPMC #2 (Shionogi, Japón) y permitieron el equilibrio a 15% - 20% RH durante la noche. Se usó una masa de relleno de aproximadamente 10 mg, que represento aproximadamente ½ del volumen de relleno de la cápsula #2. Las cápsulas rellenas fueron ubicadas en viales de vidrio indexadas individualmente que fueron empacadas en una bolsa laminada con papel de aluminio sellado y posteriormente almacenada a 25°C/60%RH o 40°C/75%RH.

25 Las mediciones de dosificación emitida (ED) se llevaron a cabo usando el artefacto DPI de Turbospin® (PH&T, Italia), descrito en el documento U.S. 4,069,819 y en el documento U.S. 4,995,385, operado en su rata de flujo de muestreo óptimo de 60 L·min⁻¹, y usando un volumen total de 2 litros. Se determinó un total de 10 mediciones para cada variante de almacenamiento.

Las distribuciones de tamaño de partículas aerodinámicas se determinaron gravimétricamente en un impactador de cascada Andersen (ACI). Las distribuciones de tamaño de partícula se midieron en ratas de flujo de 28.3 L·min⁻¹ usando el artefacto DPI de Turbospin® y usando un volumen total de 2 litros.

30 Se observaron excelentes características de aerosol como es evidenciado por una media de ED de 93% +/- 5.3%, MMAD = 2.6 µm y FPF_{<3.3 µm} = 72% (Figuras 3 y 4). No se observó cambio significativo en el desempeño del aerosol (ED, MMAD o FPF) después del almacenamiento a temperaturas elevadas y humedad, demostrando características de estabilidad excelentes. Las actuales especificaciones de desempeño de ED estipulan que >90% de las dosificaciones entregadas están dentro ± 25% de la reivindicación de la etiqueta, con menor de 10% de las dosificaciones ± 35%. Un reciente proyecto de orientación publicado por la FDA [10] propone que los límites sean estrechados, tal como >90% de las dosificaciones entregadas estén dentro de ± 20% de la reivindicación de la etiqueta, sin que ninguno fuera de ±25%. Estadísticamente hablando, un RSD de 6% será requerido para satisfacer las especificaciones propuestas por la FDA.

40 No solamente los resultados del ejemplo anterior están dentro de las directrices actuales, pero también están dentro de los límites de las directrices propuestas, un fuerte testimonio de la excelente capacidad de dispersión, características de aerosol y estabilidad conferidas por esta formulación.

Ejemplo IV

Partículas de anfotericina B secadas por atomización compuestas de diferentes fosfatidilcolinas

45 Las partículas secadas por atomización que comprenden aproximadamente 50% de anfotericina B se prepararon usando diferentes fosfatidilcolinas (PC) como surfactante después del proceso de dos pasos descrito en el Ejemplo I. Las formulaciones se separaron usando DPPC (Genzyme, Cambridge, MA), DSPC (Genzyme, Cambridge, MA) y SPC-3 (Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania). La solución de alimentación se preparó usando el equipo idéntico y las condiciones de proceso descritas allí. La formulación de anfotericina B del 50% es la siguiente:

ES 2 589 578 T3

Anfotericina B	0.733g
DSPC	0.714g
CaCl ₂	60 mg
PFOB	32 g
Agua DI	75 g

5 La emulsión en partículas múltiples resultantes se usó como materia prima en el segundo paso, es decir secado por atomización en una secadora por atomización pequeña B-191 (Büchi, Flawil, Suiza). Se emplearon las siguientes condiciones de atomización: la aspiración = 100%, temperatura de entrada =85°C, temperatura de salida =60°C, bomba de alimentación =1.9 mL min⁻¹, presión de atomizador =60-65 psig, rata de flujo del atomizador =30-35 cm. el flujo de aspiración (69-75%) se ajustó para mantener una presión de bolsa de escape de 30-31 mbar. Los polvos amarillos de flujo libre fueron recolectados usando un separador de ciclón estándar. El diámetro geométrico de las partículas de anfotericina B se confirmó por difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), donde se encontró que un diámetro promedio ponderado de volumen (VMD) es similar y clasificado desde 2.65 µm a 2.75 µm. El análisis microscópico de electrones de escaneo (SEM) mostró que los polvos eran partículas porosas pequeñas con rugosidad superficial alta.

15 Se determinaron las distribuciones de tamaño de partículas aerodinámicas gravimétricamente en un impactador de cascada Andersen (ACI). Las distribuciones de tamaño de partícula se midieron en ratas de flujo de 56.6 L·min⁻¹ (es decir esfuerzo de inhalación forzada) usando un artefacto DPI de Turbospin DPI. Un volumen total de 2 litros se extrajo a través del artefacto. Se usaron dos ACI en paralelo a una rata de flujo calibrada de 28.3 L·min⁻¹ y un flujo total a través de los artefactos de 56.6 L·min⁻¹. Se observaron características de aerosol similares en la anfotericina B producida por 3 tipos de fosfatidilcolinas, con MMAD menor de 2.5 µm y FPF_{<3.3 µm} mayor de 72%. Este ejemplo anteriormente mencionado ilustra la flexibilidad de la tecnología de la formulación para producir polvos de anfotericina B independiente de la fosfatidilcolina empleada.

Ejemplo V

Preparación de partículas de anfotericina B secadas por atomización del 70%

25 Las partículas de anfotericina fueron preparadas siguiendo el proceso de dos fases descrito en el Ejemplo I. La solución de alimentación fue preparada usando el equipo idéntico y condiciones de proceso descritas allí. La formulación de anfotericina B el 70% es la siguiente:

Anfotericina B	0.70g
DSPC	0.265g
CaCl ₂	24 mg
PFOB	12 g
Agua DI	35 g

30 La emulsión en micropartículas resultante se usó como materia prima en el segundo paso, es decir secado por atomización en una secadora por atomización pequeña B-191 (Büchi, Flawil, Suiza). Se emplearon las siguientes condiciones de atomización: aspiración =100%, temperatura de entrada =85°C, temperatura de salida =60°C, bomba de alimentación =1.9 mL min⁻¹, presión del atomizador =60-65 psig, rata de flujo del atomizador =30-35 cm. Se ajustó el flujo aspiración (69-75%) para mantener una presión de la bolsa de escape de 30-31 mbar. Se recolectó un polvo amarillo de flujo libre usando un separador de ciclón estándar. El diámetro geométrico de las partículas de anfotericina B fue confirmado por difracción de láser (Sympatech Helos H1006, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), donde se encontró un diámetro promedio ponderado de volumen (VMD) de 2.96 µm. El análisis de microscopio de escaneo de electrones (SEM) mostró que los polvos son partículas porosas más pequeñas con rugosidad superficial alta. El ejemplo anterior ilustra la flexibilidad de la actual tecnología de ingeniería en polvo para producir contenido de anfotericina B alto usando el enfoque de múltiples partículas descrito aquí.

Ejemplo VI

Desempeño del aerosol de partículas de anfotericina B secadas por atomización en diferentes artefactos DPI.

Las partículas secas de anfotericina B resultantes preparadas en el Ejemplo V fueron rellenas a mano en cápsulas

de HPMC #2 (Shionogi, Japón) o #3 (Capsugel, Greenwood, SC) y permitidas para equilibrar en 15% - 20% RH durante la noche. Se usó una masa de relleno de aproximadamente 10 mg, que representa aproximadamente ½ del volumen de relleno para una cápsula #2 o 5/8 para una cápsula #3. Se examinan las características del aerosol usando artefactos DPI de Turbospin® (PH&T, Italia), Eclipse® (Aventis, RE) y Cyclohaler® (Novartis, Suiza). El Cyclohaler usa una cápsula # 3, mientras el Turbospin y Cyclohaler uso cápsulas # 2.

Se determinaron las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámicas gravimétricamente en un impactador de cascada Andersen (ACI). Se midieron las distribuciones de tamaño de partícula a una rata de flujo de 56.6 L·min⁻¹ que presenta un esfuerzo de inhalación contundente para ambos artefactos DPI Turbospin y Eclipse y confortables para Cyclohaler. Un volumen total de 2 litros se extrae a través del artefacto. Se usaron dos ACI en paralelo a una rata de flujo calibrada de 28.3 L·min⁻¹ y un flujo total a través de los artefactos de 56.6 L·min⁻¹. Se observaron características similares de aerosol en todos los artefactos como se evidenció por un MMAD menor de 2.5 µm y FPF_{<3.3 µm} mayor de 71%. Este ejemplo mencionó anteriormente ilustra que el desempeño del aerosol del presente polvo es independiente del diseño del artefacto con resistencia media o baja y tamaño de la cápsula, dice mucho de la capacidad de dispersión del polvo de anfotericina B probado.

15 Ejemplo VII

Formulación de una molécula inhalada B

La molécula B sin nombre, que tiene una solubilidad en agua de 0.14 mg/ml (20 °C) fue formulada para una formulación farmacéutica que puede ser transformada en aerosol. Los cristales homogenizados tienen un diámetro mediano de 1.5 micrones (difracción de láser), y se estimó el tiempo característico para la madurez de Ostwald para ser aproximadamente 3 horas.

Se preparó primero una emulsión de perfluorocarbono por una adición de proporción molar 2:1 de distearoilfosfatidilcolina (DSPC): cloruro de calcio a agua DI caliente (>70°C) y adición del agente de soplado, (PFOB), bromuro de perfluorooctilo si se requiere, mientras se dispersa con una mezcladora Ultra Turrax. Esta emulsión es entonces homogenizada bajo presión alta usando un homogeneizador EmulsiFlex-C5. El material fue pasado a través de un homogeneizador dos veces a 12-16 Kpsi. La emulsión fue luego enfriada en un baño de agua helada a aproximadamente 5 °C. La molécula B, como se recibió, fue entonces añadida a la emulsión. Esta suspensión fue agitada vigorosamente en una placa de agitación en un baño de agua helada por aproximadamente tres minutos y después homogenizada usando un homogeneizador EmulsiFlex-C5. El material fue pasado través del homogeneizador tres veces enchaquetado con un baño de agua helada circulante, una vez a 14-18 Kpsi y dos veces a 18-22 Kpsi. La suspensión fue continuamente agitada en un baño de agua helada antes y durante del secado por atomización.

Durante el secado por atomización de las formulaciones en suspensión las condiciones de procesamiento (temperatura, presión, contenidos sólidos, y concentración del agente de soplado) se alteraron para modular el tamaño de las partículas primarias formadas.

Se realizó un experimento para evaluar la estabilidad de materia prima de secado por atomización (emulsión + microcristales) a variaciones en el tiempo de almacenamiento y temperatura. Se evaluó la estabilidad por mediciones del tamaño de partícula mediano del material en partículas secado por atomización por difracción de láser (Sympatec) (Tabla 1), su tamaño aerodinámico a través de impactación de cascada Andersen (Tabla 2), y el contenido de medicamento y pureza. No se notaron diferencias en la estabilidad física o química después del almacenamiento de la materia prima por 72 h en condiciones de ambiente. El tiempo de madurez característico se estimó para ser aproximadamente 3 h. Sin embargo, la estabilidad a largo plazo de la materia prima es inesperada con respecto a las predicciones del proceso de madurez de Ostwald en estos sistemas complejos.

Tabla 1

Lote	Duración de asimiento/ Temperatura	X50 (µm) (polvo)	Pureza (%)	Contenido del fármaco (mg/mg)
1	0 h	2,16	97,18	0,67
2	24 h a 2-8 °C	2,12	97,30	0,68
3	72 h a 2-8 °C	2,28	97,21	0,66
4	72 h al ambiente	2,34	97,20	0,68

Tabla 2

Tamaño de la partícula de aerosol gravimétrico				
Lote	Duración del almacenamiento / Temperatura	MMAD (μm)	Eficiencia (%)	FPD _{3.3 μm} (mg)
1	0 h	3,1	77	7,0
2	24 h a 2-8 °C	3,1	77	6,9
3	72 h a 2-8 °C	3,3	77	6,3
4	72 h al ambiente	3,3	73	6,1
Tamaño de la partícula del aerosol específico del medicamento				
Lote	Duración del almacenamiento / Temperatura	MMAD (μm)	Eficiencia (%)	FPD _{3.3 μm} (mg)
1	0 h	3,0	76	7,0
2	24 h a 2-8 °C	3,1	76	6,9
3	72 h a 2-8 °C	3,3	74	6,4
4	72 h al ambiente	3,2	75	6,4

5 Vale la pena señalar que las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámico fueron equivalentes cuando las distribuciones de tamaño de partícula fueron cuantificadas ya sea gravimétricamente o con un método específico de medicamentos. Esto implica que los cristales de tamaño mediano de ca., 1.5 μm (como los obtenidos por difracción de láser, Malvern) son distribuidos igualmente a través de la distribución de tamaños de partículas aerodinámicas.

También se evaluó la estabilidad física de los polvos secados por atomización. No se notaron diferencias significativas en la dosificación emitida (del inhalador Turbospin pasivo a 60 L/min), MMAD o FPD después del almacenamiento a 25 °C/60% RH o 40 °C/75% RH sobre un periodo de 3 meses.

10

Tabla 3

Condición del almacenamiento	Parámetro de la prueba	Inicial	2 semanas	1 mes	3 meses
25 °C/60% RH	%ED (SD)	86 (1.9)	85 (1.1)	84 (3.5)	85 (2.8)
	MMAD (μm)	2,4	2,5	2,5	2,5
	FPD _{3.3 μm} (mg)	5,7	5,9	5,5	5,6
40 °C/75% RH	%ED (SD)	86 (1.9)	85 (3.2)	85 (3.5)	89 (2.0)
	MMAD (μm)	2,4	2,5	2,6	2,6
	FPD _{3.3 μm} (mg)	5,7	5,7	5,6	5,5

15

Así como, no se notó pérdida en estabilidad química (Tabla 4) bajo las mismas condiciones de almacenamiento. Esto es en contraste con los polvos liofilizados o polvos secados por atomización donde el medicamento está presente en un estado amorfo. En estos polvos la hidrólisis significativa del agente activo se nota en almacenamiento. El mantenimiento de la sustancia de medicamento en el estado cristalino supera los problemas de estabilidad química.

Tabla 4

Polvo	Condición del almacenamiento	Impurezas totales			
		t = 0	T = 0.5	t = 1	t = 3 mo
Objetivo liofilizado	40 °C/75% RH, empaquetado	3,19	3,91	4,60	5,71
API PulmoSphere amorfo	40 °C/75% RH, empaquetado	3,90	17,8	n/a	n/a

Polvo	Condición del almacenamiento	Impurezas totales			
		t = 0	T = 0.5	t = 1	t = 3 mo
API PulmoSphere cristalino	40 °C/75% RH, cápsulas empaquetadas	2,95	2,85	2,97	2,83
	40 °C/75% RH, polvo a granel	2,95	2,79	2,85	2,96
	40 °C/75% RH, cápsulas	2,95	2,81	2,87	3,05

Ejemplo VIII.

La formulación de la molécula C inhalada

5 La molécula C sin nombre está caracterizada por una $T_g < 20\text{ °C}$ y solubilidad de agua $C = 0.6\text{ mg/ml}$ (25 °C). Las formulaciones de líquidos secados por atomización de la molécula C fueron preparadas por el método de fabricación basado en emulsión descrito anteriormente para la molécula B. Las distribuciones del tamaño de partícula aerodinámicas para los polvos secados por atomización entregados por el Monohaler a una tasa de flujo de 90 L/min se evaluaron con un impactador líquido multietapa. Se evaluaron las masas de relleno de cápsula que varían desde 9 a 28 mg. Se notaron las pequeñas diferencias con la masa de relleno de cápsula, indicando que un $FPD_{5.0\text{ }\mu\text{m}} > 10$ mg puede ser logrado por una inhalación individual.

Tabla 5

90 L/min, monohaler				
Masa de relleno de la cápsula (mg)	Masa de relleno del API (mg)	MMAD (μm)	FPF _{5.0 μm} (%)	FPD _{5.0 μm} (mg)
9,2	5,3	2,3	88	4,0
14,8	8,5	2,4	85	6,4
28,3	16,3	2,4	80	11,3

No se notó pérdida en el desempeño del aerosol después del almacenamiento por 2 semanas a 40°C/75%RH como se ve en la Tabla 6.

15

Tabla 6

Parámetro	Inicial	2 semanas a 40 °C/75%RH
MMAD (μm)	2,3	2,5
FPF _{5.0 μm} (%)	83	76
FPD _{5.0 μm} (mg)	10,3	10,9

Ejemplo IX.

La formulación de la molécula D inhalada

20 Las características físicas de la molécula sin nombre D son: $T_g -10\text{ °C}$, $C = 0.53\text{ mg/ml}$ (25 °C). Se prepararon las formulaciones de la molécula D por el mismo método como se describió anteriormente para la molécula B. La formulación se compone de 61% de molécula D, 36% de DSPC, y 3% de cloruro de calcio. Se detallan abajo el desempeño del aerosol y estabilidad química para la sustancia del medicamento. El desempeño del aerosol fue medido a través de la impactación de cascada de Andersen después de la entrega del artefacto Turbospin a una tasa de flujo de 60 L/min. La pureza de la sustancia del medicamento y el desempeño del aerosol fue mantenida después del almacenamiento por 4 semanas en condiciones de ambiente.

25

Tabla 7

Turbospin, 60 L/min					
Punto de tiempo	%ED (RSD)	MMAD (µm)	FPF _{3.3 µm} (%)	Pureza (%)	Isómero Cis (%)
Inicial	73 (2)	3,1	57	99,2	0,74
t = 4 semanas, 2.8°C/ambiente	70 (4)	3,1	57	99,3	0,75
t = 4 semanas, 25°C/ambiente	70 (5)	3,1	56	99,2	0,75
Pureza a los 2 meses (polvo a granel refrigerado) = 99.2%, 0.75% isómero cis					

Ejemplo X.

Formulación de la molécula E

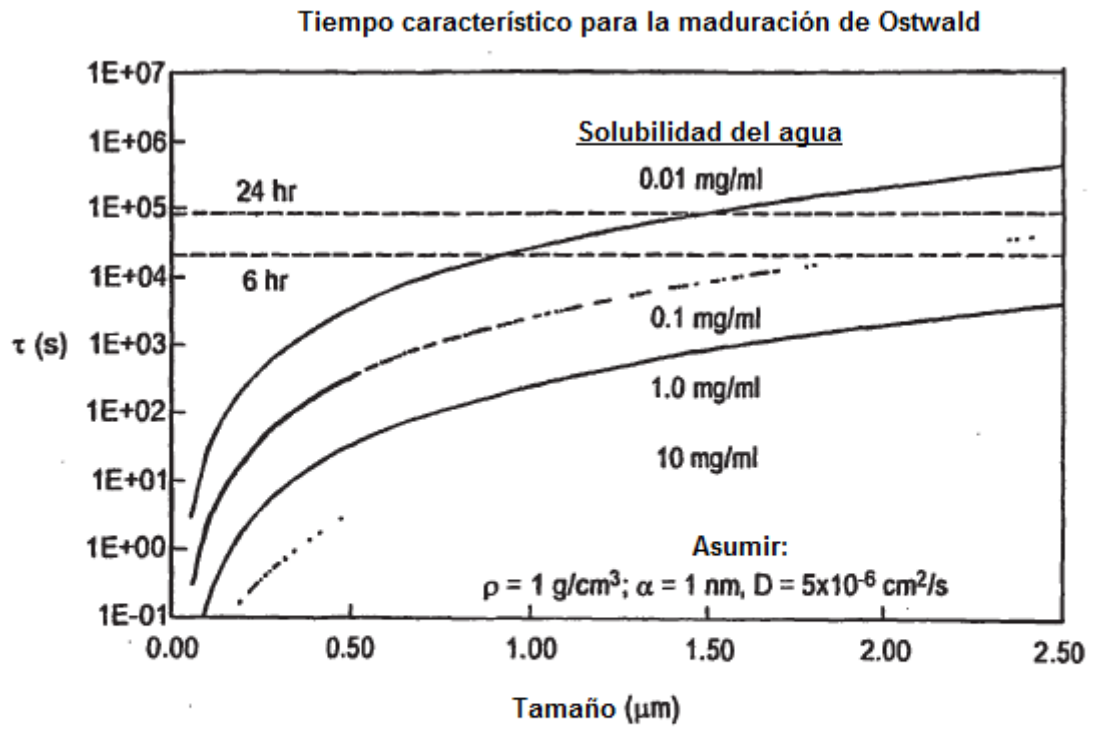
- 5 Se capta abajo el desempeño del aerosol de la molécula E sin nombre insoluble entregada desde el artefacto Monohaler a una rata de flujo de 90 L/min. El rendimiento del aerosol aceptable y estabilidad física se notaron sobre 2 semanas en almacenamiento acelerado. No se notaron cambios en la pureza química se observaron el procesamiento o el almacenamiento.

Tabla 8

Formulación	Inicial		25/60		40/75	
	MMAD	%<5.0 um	MMAD	%<5.0 um	MMAD	%<5.0 um
E1	2.8 µm	81	2.5 µm	91	2.6 µm	90
E2	2.3 µm	89	2.3 µm	93	2.4 µm	94
E3	2.6 µm	87	2.6 µm	89	2.8 µm	88
E4	2.5 µm	91	2.4 µm	91	2.3 µm	96
E5	4.5 µm	54	3.2 µm	72	3.1 µm	79
E6	2.5 µm	97	2.7 µm	90	2.6 µm	92
E7	3.1 µm	66	n/a	n/a	n/a	n/a
E8	2.6 µm	93	2.4 µm	93	2.6 µm	90

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica para administración pulmonar, que comprende una pluralidad de partículas que tienen una mediana del diámetro de masa menor de 20 μm , en la que cada partícula comprende: (a) una matriz de lípido; y (b) una partícula de un agente activo en la matriz de lípido, dicho agente activo que tiene una solubilidad en agua menor de 1.0 mg/ml, en la que al menos 90% de las partículas del agente activo en la formulación tiene un diámetro geométrico menor de 3 μm .
- 10 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la pluralidad de las partículas tienen una mediana del diámetro de masa menor de 10 μm .
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la pluralidad de las partículas tienen una mediana del diámetro de masa menor de 5 μm .
- 15 4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que al menos al menos 95% de las partículas del agente activo tiene un diámetro geométrico menor de 3 μm .
- 20 5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en la que al menos 50% de las partículas tienen un diámetro geométrico entre 0.5 μm y 3 μm .
- 25 6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que al menos 50% de las partículas del agente activo tienen un diámetro geométrico entre 1 μm y 3 μm .
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la matriz de lípido comprende un fosfolípido.
- 25 8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el fosfolípido tiene una temperatura de transición de fase de gel a líquido mayor de aproximadamente 40° C.
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el fosfolípido es un fosfoglicérido.
- 30 10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el fosfolípido es un fosfolípido saturado.
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el material en partículas incluye adicionalmente un catión polivalente efectivo para aumentar la temperatura de transición de gel a líquido del fosfolípido.
- 35 12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el material en partículas incluye adicionalmente un catión polivalente.
13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el catión polivalente es un catión divalente.
- 40 14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el catión divalente es Ca^{2+} , Mg^{2+} , o Zn^{2+} .
15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente activo es un agente antimicótico.
- 45 16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el agente antimicótico comprende uno o más de natamicina anfotericina B, voriconazol, y miconazol.
17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 16, en la que el agente antimicótico es anfotericina B.
- 50 18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente partículas del agente activo que no está incorporada en el material en partículas.



Solubilidad de <0.01 mg/mL preferida

FIG. 1

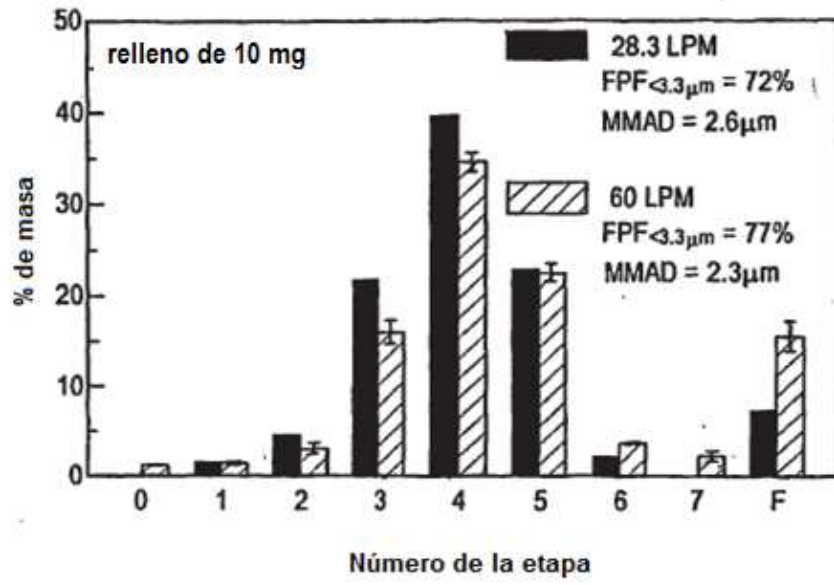


FIG. 2

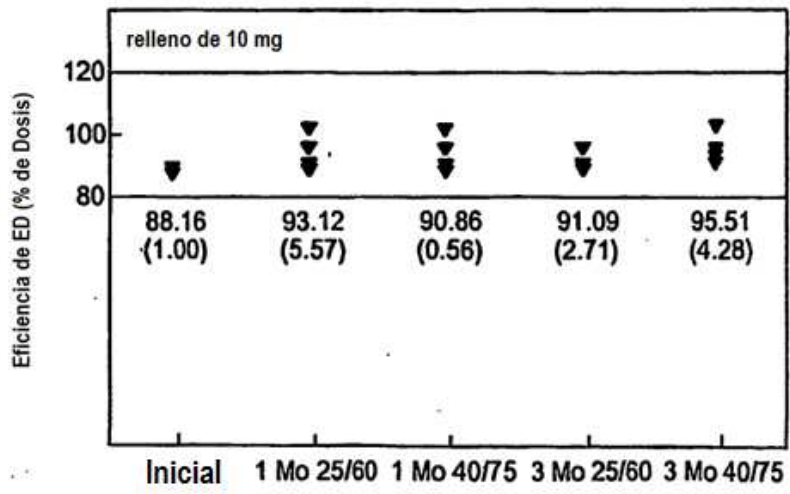


FIG. 3

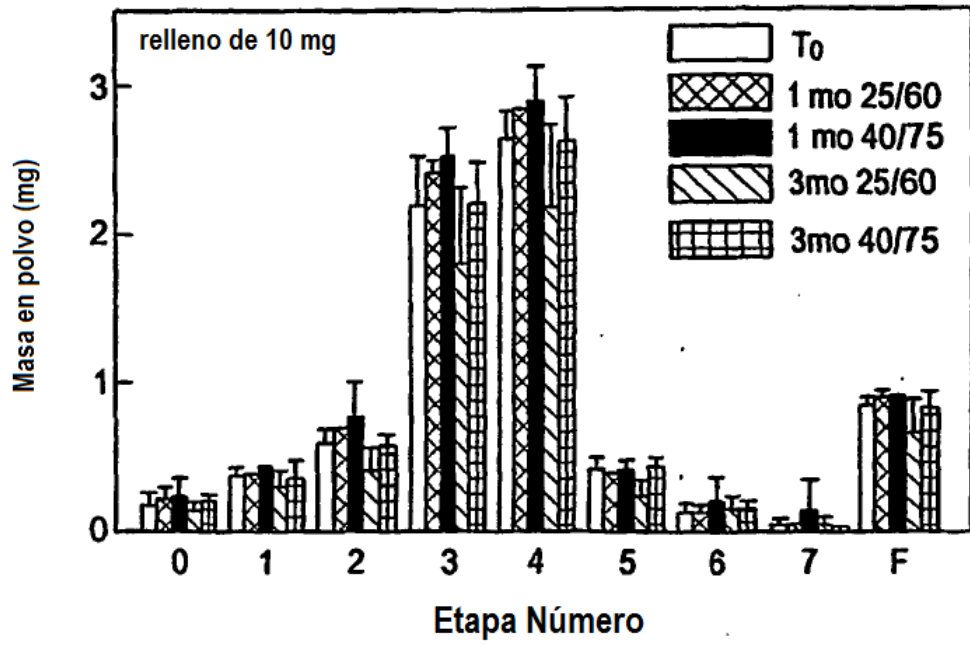


FIG. 4

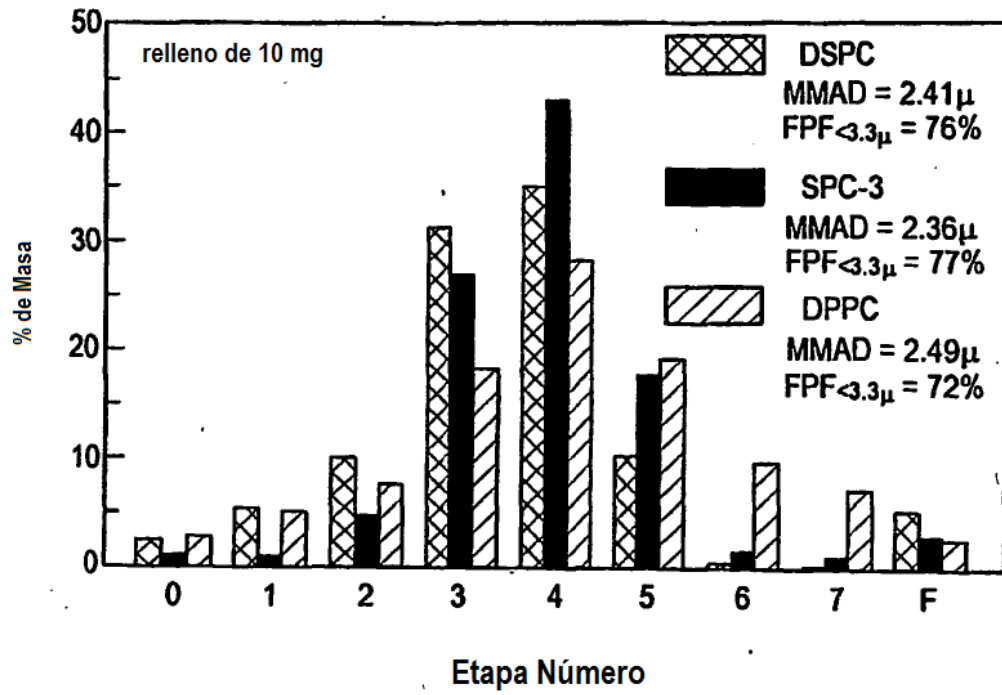


FIG. 5

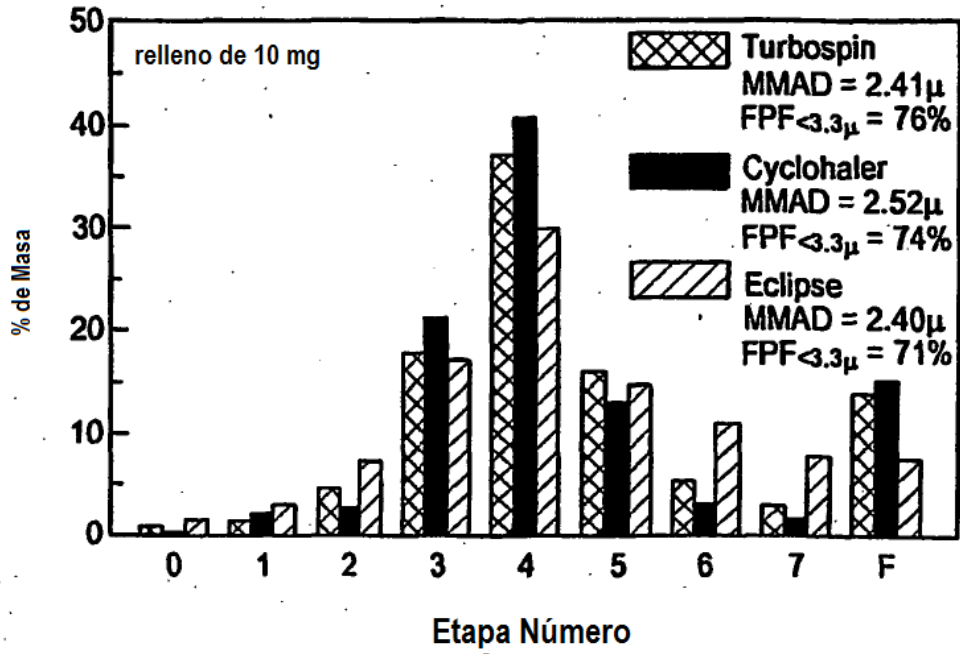


FIG. 6

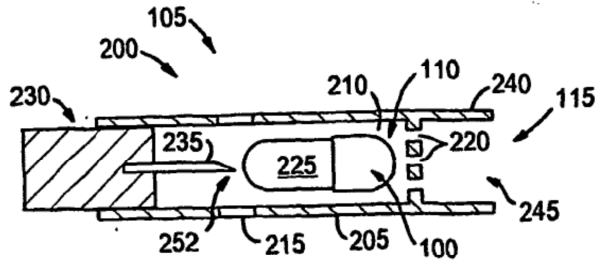


FIG. 7A

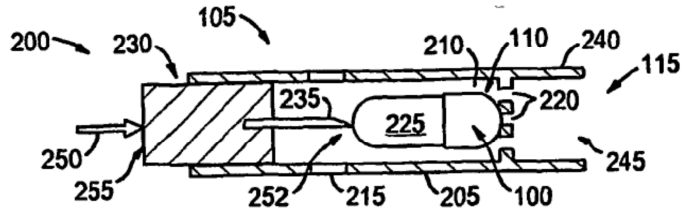


FIG. 7B

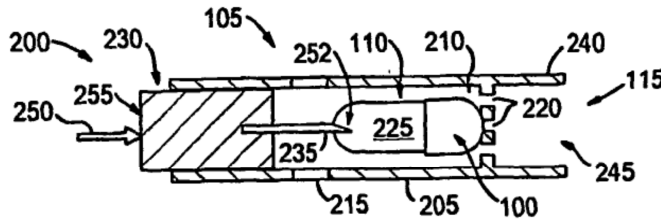


FIG. 7C

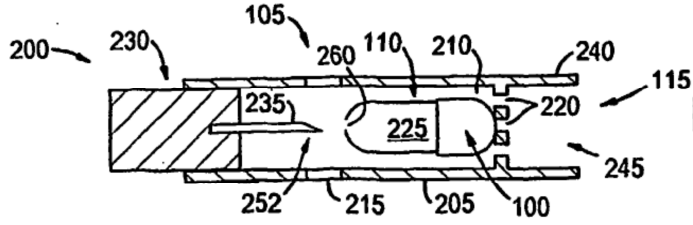


FIG. 7D

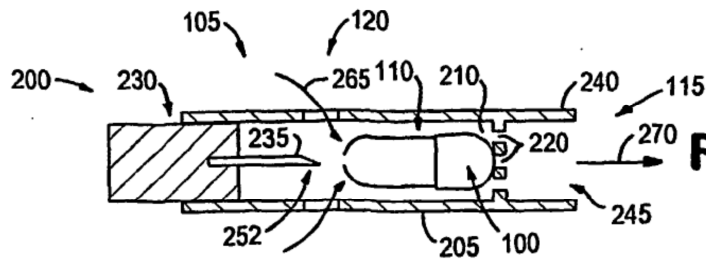


FIG. 7E