

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 867**

51 Int. Cl.:

A61M 11/04 (2006.01)

A61M 15/06 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2008** **PCT/US2008/056452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2008** **WO08112661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008** **E 08754883 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2121088**

54 Título: **Unidad de calentamiento para usar en un dispositivo de administración de fármaco**

30 Prioridad:

09.03.2007 US 894116 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2016

73 Titular/es:

ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2091 STIERLIN CT.
MOUNTAIN VIEW, CA 94043, US

72 Inventor/es:

WENSLEY, MARTIN J.;
GLAZER, MARC;
BRESSON, JAMES;
TIMMONS, RYAN y
MYERS, DANIEL J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 594 867 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

Unidad de calentamiento para usar en un dispositivo de administración de fármaco

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a unidades de suministro de fármaco que comprenden un sustrato que tiene una pluralidad de orificios. Más particularmente, las realizaciones de la invención se refieren a unidades de suministro de fármaco destinadas al uso para vaporizar una composición de fármaco depositada sobre una superficie del sustrato, dispositivos de administración de fármaco que comprenden dichas unidades de suministro de fármaco y métodos de producción de un aerosol que usan dichos dispositivos de administración de fármaco.

Antecedentes de la invención

Tradicionalmente, la terapia de inhalación ha desempeñado un papel relativamente minoritario en la administración de agentes terapéuticos, en comparación con las rutas de administración de fármaco más tradicionales de administración oral y administración por medio de inyección. Debido a los inconvenientes asociados a las rutas de administración tradicionales, incluyendo la manifestación lenta, escaso cumplimiento terapéutico por parte del paciente, molestia y/o incomodidad, se han buscado rutas de administración alternativas. La administración pulmonar es una de dichas rutas de administración alternativas, que puede ofrecer diversas ventajas con respecto a las rutas más tradicionales. Estas ventajas incluyen una manifestación rápida, la idoneidad de la auto-administración por parte del paciente, el potencial de menores efectos secundarios asociados al fármaco, la facilidad de administración por medio de inhalación, la eliminación de agujas y similares. Muchos estudios clínicos y preclínicos con compuestos inhalados han demostrado que se puede lograr eficacia tanto en los pulmones como por vía sistémica.

No obstante, a pesar de los citados resultados, el papel de la terapia de inhalación en el campo de la salud sigue limitándose principalmente al tratamiento de asma, en parte debido al conjunto de problemas únicos para el desarrollo de formulaciones de fármacos aptos para inhalación y sus modalidades de administración, especialmente formulaciones para, y administradas por medio de, inhalación.

Las formulaciones para inhalador de dosis regulada implican un propulsor presurizado, que frecuentemente supone un peligro para el medio ambiente, y generalmente produce tamaños de partícula de aerosol que son indeseablemente grandes para la administración sistémica por medio de inhalación. Además, la elevada velocidad a la cual se liberan las partículas presurizadas a partir de los inhaladores de dosis regulada hace que la deposición de las partículas, de manera indeseable, dependa del tiempo preciso y la velocidad de inhalación por parte del paciente. De igual forma, el propio inhalador de dosis regulada tiende a resultar ineficaz, debido a que parte de la dosis se pierde sobre la pared del accionador, y debido a la elevada velocidad de eyección del aerosol a partir de la boquilla, gran parte del fármaco impacta de forma brusca contra la lengua, boca y garganta y nunca alcanza los pulmones.

Al tiempo que solucionan algunos de los problemas de los inhaladores de dosis regulada, las formulaciones en forma de polvo son susceptibles de agregación y fenómenos de baja fluidez que disminuyen considerablemente la eficacia de las terapias de inhalación basadas en polvo. Dichos problemas son particularmente graves para polvos secos que tienen un tamaño de partícula de aerosol suficientemente pequeños para resultar óptimo en caso de administración pulmonar profunda, ya que la dificultad de la dispersión de partículas aumenta al disminuir el tamaño de partícula. De este modo, es necesario que los excipientes produzcan polvos que se pueden dispersar. Esta mezcla de fármaco y excipiente se debe mantener en una atmósfera seca, ya que la humedad puede provocar la aglomeración del fármaco para dar lugar a partículas más grandes. Adicionalmente, se sabe bien que muchos polvos secos se expanden a medida que se administran a las vías respiratorias del paciente, debido a los niveles elevados de humedad presente en los pulmones.

De manera similar, las formaciones de aerosol líquidas implican constituyentes que no son de fármaco, es decir, el disolvente, así como conservantes para estabilizar el fármaco en el disolvente. De este modo, todos los dispositivos de aerosol líquido deben solucionar los problemas asociados con la formulación del compuesto en un líquido estable. Las formulaciones líquidas se deben preparar y almacenar en condiciones estériles o asépticas ya que pueden albergar microorganismos. Esto requiere el uso de conservantes o un envase de dosificación unitaria. Adicionalmente, se usan detergentes y otros agentes para estabilizar la formulación de fármaco. Además, la dispersión de líquidos generalmente implica dispositivos complejos e incómodos y es eficaz únicamente para soluciones con propiedades físicas específicas, por ejemplo, viscosidad. Dichas soluciones no se pueden producir para muchos fármacos debido a las propiedades de solubilidad del fármaco.

Recientemente, se han desarrollado dispositivos y métodos para generar aerosoles por medio de volatilización del fármaco, los cuales abordan muchos de los problemas anteriormente mencionados. (Véase, por ejemplo, Rabinowitz et al., Publicación de Estados Unidos n.º 2003/0015190, Cross et al., Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0268911; Hale et al., Patente de Estados Unidos n.º 7.090.830). Estos dispositivos y métodos eliminan la necesidad de excipientes para mejorar la fluidez y evitar la agregación, disolventes y propulsores para dispersar el

compuesto, estabilizadores de solución, solubilidad del compuesto, etc., y además, los problemas asociados con estos materiales añadidos. Adicionalmente, se han desarrollado dispositivos y métodos que permiten la generación coherente de tamaño de partícula usando volatilización. Con dichos dispositivos, normalmente se deposita el compuesto de fármaco sobre una superficie de un sustrato, tal como un papel metalizado de acero inoxidable. El sustrato se calienta rápidamente para volatilizar el fármaco, seguido de enfriamiento del vapor de forma que condensa para formar un aerosol (es decir, un aerosol de condensación).

No obstante, la volatilización, somete el fármaco a una degradación química potencial por vía térmica, oxidativa y/o otros medios. Las energías de activación de estas reacciones de degradación dependen de la estructura molecular, mecanismos de transferencia de energía, configuraciones transitorias de los complejos moleculares que reaccionan, y efectos de las moléculas vecinas. Un método para contribuir a controlar la degradación durante la volatilización es el uso de un flujo de gas a través de la superficie del compuesto, para crear una situación en la que las moléculas de vapor del compuesto son barridas de su superficie. (Véase, por ejemplo, Wensley et al., publicación de Estados Unidos n.º US 2003/0062042 A1). Adicionalmente, el uso de películas finas reduce la cantidad de degradación térmica disminuyendo la duración temporal del estrecho contacto entre la molécula de fármaco caliente y las otras moléculas y/o la superficie sobre la cual el fármaco está en contacto.

El documento WO03/045484 describe la administración de fármacos a través de una ruta de inhalación. Específicamente, se refiere a la formación de vapores térmicos de fármaco a partir de un sustrato caliente de célula abierta para su uso en terapia de inhalación.

Ahora, los inventores han descubierto, de forma inesperada y sorprendente, que una unidad de suministro de fármaco que comprende un sustrato que tiene una pluralidad de orificios proporciona un número de ventajas. En particular, los inventores han descubierto que el uso de dichas unidades de suministro de fármaco permite la formación de un aerosol de condensación de pureza más elevada. Además, los inventores han descubierto que el uso de dichas unidades de suministro de fármaco permite la formación de un aerosol de condensación con un rendimiento más elevado. Este descubrimiento forma la base de la presente invención.

Sumario de la invención

La invención proporciona un dispositivo de administración de fármaco en aerosol como se explica en las reivindicaciones. Se describe en la presente memoria una unidad de suministro de fármaco que comprende un sustrato, en el que el sustrato tiene una superficie que contiene una pluralidad de orificios, y en el que al menos una parte de la superficie está revestida con una composición de fármaco.

Un dispositivo de administración de fármaco en aerosol puede comprender: un alojamiento que define un conducto para el aire; una unidad de suministro de fármaco que comprende una superficie en la que al menos una parte de la superficie incluye una pluralidad de orificios; un elemento de calentamiento operativamente asociado con la unidad de suministro de fármaco, en el que el elemento de tratamiento está configurado para calentar el sustrato; y una composición de fármaco revestida sobre al menos una parte de la superficie del sustrato, en el que el elemento de calentamiento está configurado para calentar el sustrato hasta una temperatura suficiente para vaporizar al menos una parte del fármaco.

También se describe en la presente memoria un método para producir un aerosol que contiene fármaco, comprendiendo el método: (a) proporcionar un dispositivo de administración de fármaco en aerosol que comprende un alojamiento que define un conducto para el aire; una unidad de suministro de fármaco que comprende una superficie, en la que al menos una parte de la superficie incluye una pluralidad de orificios; un elemento de calentamiento asociado operativamente a la unidad de administración de fármaco; y una composición de fármaco revestida sobre al menos una parte de la superficie del sustrato; en el que el elemento de calentamiento está configurado para calentar el sustrato a una temperatura suficiente para vaporizar al menos una parte del fármaco; (b) proporcionar un flujo de aire a través de la pluralidad de orificios al tiempo que se calienta el sustrato; y (c) permitir que el fármaco vaporizado se enfríe y condense para dar lugar a un aerosol que comprende partículas.

En la presente memoria descriptiva, 1 pulgada representa 2,54 centímetros.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una vista en corte transversal de una unidad de suministro de fármaco de acuerdo con una realización de la invención. La Figura 1B es una vista en corte de una unidad de suministro de fármaco de acuerdo con una realización de la invención. La Figura 1 es una vista en corte de un dispositivo de administración de fármaco de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 2A muestra un sustrato de película de poliimida perforada que tiene orificios que miden $2,8 \times 10^{-3}$ pulgadas por $5,25 \times 10^{-3}$ pulgadas ($71,1 \mu\text{m} \times 133,3 \mu\text{m}$).

La Figura 2B muestra un sustrato de película de poliimida perforada que tiene orificios que miden $8,8 \times 10^{-3}$ pulgadas x $9,8 \times 10^{-2}$ pulgadas ($223,5 \mu\text{m} \times 2489,2 \mu\text{m}$).

La Figura 3 es una vista en corte transversal de un sustrato de película de poliimida, que muestra el sustrato de

película de poliimida, trazas de dispositivo de calentamiento de cobre, y orificios formados a través de la película de poliimida.

La Figura 4A es una vista esquemática de una realización de un aparato de detección de sustrato.

La Figura 4B es una vista en corte transversal de una realización de un aparato de detección de sustrato mostrado en la Figura 4A.

La Figura 5 es una vista esquemática de otra realización de un aparato de detección de sustrato.

La Figura 6 es una imagen ampliada de un sustrato de acero inoxidable perforado.

La Figura 7 es un gráfico de barras que muestra la pureza de aerosol (%) y el rendimiento (%) a diversas relaciones de flujo de aire (transversal: parte inferior) para una base libre de sildenafil.

La Figura 8 muestra un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función del espesor de revestimiento de fármaco (micras) para una base libre de sildenafil.

La Figura 9 es un gráfico de barras que muestra la pureza de aerosol (%) a diversas relaciones de flujo de aire (transversal: parte inferior) para una base libre de bumetanida.

La Figura 10 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) para una base libre de bumetanida.

La Figura 11 es un diagrama que muestra MMAD media en función de la relación de flujo de aire (transversal: parte inferior) para una base libre de bumetanida vaporizada a partir de sustratos de acero inoxidable 316 perforados.

La Figura 12 es un gráfico de barras que muestra la pureza revestida en diversos momentos de almacenamiento (semanas) a 40 °C para una base libre de fentanilo revestida sobre una película de poliimida.

La Figura 13 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función del espesor de revestimiento de fármaco (micras) a diversas relaciones de flujo de aire (transversal: parte inferior) para una base libre de proclorperazina usando un sustrato de película de poliimida perforada.

La Figura 14 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de adenosina que usa un sustrato de película de poliimida perforada.

La Figura 15 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de baclofeno que usa un sustrato de película de poliimida perforada.

La Figura 16 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de ciclonida que usa un sustrato de película de poliimida perforada y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación y no perforado.

La Figura 17 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para fumarato de ciclobenzaprina que usa un sustrato de película de poliimida perforada.

La Figura 18 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para fumarato de difenhidramina que usa un sustrato de película de poliimida perforada y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación no perforado.

La Figura 19 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de flunisolida que usa un sustrato de película de poliimida perforado, un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación y perforado, y un sustrato de acero inoxidable tratado con SULFINERT® perforado.

La Figura 20 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo y temperaturas para propionato de fluticasona que usa un sustrato de película de poliimida perforada y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación no perforado.

La Figura 21 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para un furoato de mometasona que usa un sustrato de película de poliimida perforado, un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación y no perforado y un sustrato de acero inoxidable tratado con SULFINERT® no perforado.

La Figura 22 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para fumarato de paroxetina que usa un sustrato de película de poliimida perforada y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación no perforado.

La Figura 23 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo y temperaturas para una base libre de tadalafilo que usa un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación perforado.

La Figura 24 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de tizanadina que usa un sustrato de película de poliimida perforado, un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación no perforado, y un sustrato de acero inoxidable (no sometido a termo-pasivación) no perforado.

La Figura 25 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) como función de la densidad revestida (mg/cm²) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de vardenafilo que usa un sustrato de película de poliimida perforada y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación perforado.

La Figura 26 es un diagrama que muestra la pureza de aerosol (%) en función de la densidad revestida (mg/cm^2) a diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas para una base libre de zaleplon que usa un sustrato de película de poliimida perforado y un sustrato de acero inoxidable sometido a termo-pasivación no perforado.

5 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

10 Como se define en la presente memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados cuando se hace referencia a ellos en toda la memoria descriptiva.

"Diámetro aerodinámico" de una partícula concreta se refiere al diámetro de una gota esférica con una densidad de 1 g/ml (la densidad del agua) que tiene la misma velocidad de sedimentación que el partícula dada.

15 "Aerosol" se refiere a la recogida de partículas sólidas o líquidas suspendidas en un gas.

"Aerosol de condensación" se refiere a un aerosol que se ha formado por medio de vaporización de una composición y posterior enfriamiento del vapor, de forma que el vapor condensa para formar partículas.

20 "Índice de descomposición" se refiere a un número procedente de un ensayo descrito en el Ejemplo 20. El número se determina restando la pureza del aerosol generado, expresado como fracción, de 1.

25 "Fármaco" significa cualquier sustancia que se usa en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de una afección. El fármaco está preferentemente en forma apropiada para administración térmica de vapor, tal como un éster, un ácido libre, o una forma de base libre. Los fármacos son preferentemente diferentes de drogas. Más específicamente, los fármacos son preferentemente diferentes de drogas usadas con fines de experimentar el efecto de drogas, no medicinales, por ejemplo, el uso habitual exclusivamente para modificar el estado de ánimo, condición afectiva, estado de conciencia, o para afectar una función corporal de forma innecesaria, con fines de experimentar el efecto de drogas. Los términos "fármaco", "compuesto" y "medicación" se usan de forma intercambiable en la presente memoria.

30 "Composición de fármaco" se refiere a una composición que comprende únicamente un fármaco puro, dos o más fármacos en combinación, uno o más fármacos en combinación con componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos y tensioactivos.

35 "Producto de degradación de fármaco" y "producto de degradación térmica" se usan de manera intercambiable y significan cualquier sub-producto que es el resultado del calentamiento de fármaco(s) y no es responsable de producir un efecto terapéutico.

40 "Artículo de suministro terapéutico" y "unidad de suministro de fármaco" se usan de manera intercambiable y se refieren a una sustancia con al menos una parte de su superficie revestida con una o más composiciones de fármaco. Los artículos de suministro de fármaco de la invención también pueden incluir elementos adicionales tales como, por ejemplo, pero no de forma limitativa, un elemento de calentamiento.

45 "Producto de degradación de fármaco de fracción" se refiere a la cantidad de productos de degradación de fármaco presentes en las partículas de aerosol dividido entre la cantidad de fármaco más el producto de degradación de fármaco presente en el aerosol, es decir (la suma de las cantidades de todos los productos de degradación de fármaco presentes en el aerosol)/(cantidad de fármaco(s) presente(s) en el aerosol) + (la suma de las cantidades de todos los productos de degradación de fármacos presentes en el aerosol)). La expresión "producto de degradación de fármaco en porcentaje", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un producto de degradación de fármaco de fracción multiplicado por un 100 %, mientras que "pureza" del aerosol se refiere a un 100 % menos los productos de degradación de fármaco en porcentaje.

50 "Fármaco termo estable" se refiere a un fármaco que tiene un $\text{TSR} \geq 9$ cuando se vaporiza a partir de una película de cierto espesor entre $0,05 \mu\text{m}$ y $20 \mu\text{m}$. Se puede llevar a cabo una determinación de si el fármaco se clasifica como fármaco termo estable, como se describe en el Ejemplo 20.

55 "Diámetro aerodinámico medio en masa" o "MMAD" de un aerosol se refiere al diámetro aerodinámico para el cual la mitad de la masa de partículas del aerosol está formada por partículas con un diámetro aerodinámico mayor que el MMAD y la mitad por partículas con un diámetro aerodinámico menor que MMAD.

60 "Pureza", tal y como se usa en la presente memoria, con respecto a la pureza del aerosol, significa la fracción de la composición de fármaco en el aerosol/ la fracción de la composición de fármaco en el aerosol más los productos de degradación de fármaco. De este modo, la pureza es relativa con respecto a la pureza del material de partida. Por ejemplo, cuando el fármaco de partida o la composición de fármaco usada para el revestimiento de sustrato presenta impurezas detectables, la pureza presentada del aerosol no incluye las impurezas presentes en el material

de partida que también se encontraron en el aerosol, por ejemplo, en ciertos casos si el material de partida contenía un 1 % de impureza y se encontró que el aerosol contenía un 1 % de impurezas idéntico, la pureza del aerosol se puede presentar no obstante como > 99 % de pureza, lo que refleja el hecho de que un 1 % de pureza detectable no se produjo durante el proceso de generación de aerosol por condensación-vaporización.

"Soporte" se refiere a un material en el cual se adhiere la composición, normalmente en forma de revestimiento o película fina. Los términos "soporte" y "sustrato" se usan en la presente memoria de forma intercambiable. Un "sustrato perforado" hace referencia a un sustrato en el que la superficie del sustrato tiene una pluralidad de orificios que se extienden a través del sustrato. Como se describe a continuación, estos orificios permiten el flujo de un gas (por ejemplo, aire) a través del sustrato. Un "sustrato no perforado" se refiere a un sustrato sin orificios.

"Sustancialmente libre de" significa que el material, compuesto, aerosol, etc, que se describe está al menos un 95 % libre de otro compuesto del cual se dice que se encuentra sustancialmente libre.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico. El efecto terapéutico podría ser cualquier efecto terapéutico que varíe desde la prevención, mejora de síntomas, tratamiento de síntomas, hasta conclusión de la enfermedad o cura.

"Relación de estabilidad térmica" o "TSR" significa el % de pureza / (100 % - % de pureza) si el % de pureza es < 99,9 % y 1000 si el % de pureza es ≥ 99,9 %. Por ejemplo, un fármaco respiratorio que vaporiza a un 90 % de pureza tendría un TSR de 9. Un ejemplo de cómo determinar si un fármaco respiratorio es termo estable se proporcionar en el Ejemplo 20.

"Vapor térmico" se refiere a una fase de vapor, aerosol, o mezcla de fases de aerosol-vapor, formado preferentemente por medio de calentamiento. El vapor térmico puede comprender un fármaco y opcionalmente un vehículo, y puede estar formado por calentamiento del fármaco y opcionalmente un vehículo. La expresión "fase de vapor" se refiere a una fase gaseosa. La expresión "fase de aerosol" se refiere a partículas sólidas y/o líquidas suspendidas en una fase gaseosa.

"Vapor" se refiere a un gas, y "fase de vapor" se refiere a una fase de gas. La expresión "vapor térmico" se refiere a una fase de vapor, aerosol, o mezcla de fases de aerosol-vapor, formada preferentemente por medio de calentamiento.

Unidad de Suministro de Fármaco

Las unidades de suministro de fármaco descritas en la presente memoria se pueden usar para formar aerosoles de condensación. Una de dichos métodos implica el calentamiento de una composición para formar un vapor, seguido de enfriamiento del vapor para formar un aerosol (es decir, un aerosol de condensación).

Normalmente, la composición se deposita sobre un sustrato, y después el sustrato se calienta para vaporizar la composición. La unidad de suministro de fármaco de la invención comprende un sustrato y una composición de fármaco depositada sobre al menos una parte del sustrato, en el que la superficie del sustrato tiene una pluralidad de orificios formados en la misma que se extienden a través del sustrato. Como se describe a continuación, estos orificios permiten que el gas fluya (por ejemplo, aire) a través del sustrato.

Normalmente, el sustrato es un sustrato termo-conductor. La unidad de suministro de fármaco es particularmente apropiada para su uso en un dispositivo para terapia de inhalación, para la administración de un agente terapéutico a los pulmones de un paciente, para tratamiento local o sistémico. La unidad también está adaptada para su uso en un dispositivo que genera una corriente de aire, para aplicación de partículas de aerosol a un punto de objetivo. Por ejemplo, se puede aplicar una corriente de gas que porta partículas de aerosol para tratar una afección cutánea aguda o crónica, se puede aplicar durante la cirugía en el punto de incisión o se puede aplicar a una herida abierta. Como se puede apreciar por parte de un experto en la técnica, los dispositivos y métodos de la invención se aplican no solo a una unidad que consiste en los componentes anteriores, sino también a cualquier unidad de suministro de fármaco que consiste en estos y cualquier otro número adicional de componentes hasta, e incluyendo, el propio dispositivo de administración de fármaco completo. A continuación, se comentan aspectos del sustrato, la película de composición de fármaco, la pureza del aerosol, y características de área superficial del sustrato para la administración de cantidades terapéuticas de una composición de fármaco.

A. Sustratos

1. Materiales de Sustrato, Características de Superficie y Geometría

Un ejemplo ilustrativo de un tipo de unidad de suministro de fármaco de la invención se muestra en una vista en corte transversal en la Figura 1A. La unidad de suministro de fármaco 130 está formada por un sustrato 108 que tiene una pluralidad de orificios 132.

Se puede usar un número de materiales diferentes para construir el sustrato. Normalmente, los sustratos son termo-conductores e incluyen metales o aleaciones, tales como aluminio, hierro, cobre, acero inoxidable, oro, titanio y similares, aleaciones. Los orificios del sustrato pueden estar formados por cualquier método conocido en la técnica. En una variación, el sustrato termo-conductor es una lámina de papel metalizado de acero inoxidable que presenta

5 orificios sometidos a ataque químico o perforados por toda la lámina. En algunas realizaciones, el acero inoxidable tiene ventajas con respecto a otros materiales tales como aluminio, debido a que presenta un bajo valor de conductividad térmica, sin un aumento apreciable en masa térmica. La baja conductividad térmica es útil, ya que el calor generado por el proceso necesita permanecer en el área intermedia de interés.

10 Una unidad de suministro de fármaco de la invención también puede comprender sustratos tratados, que se han descrito como que proporcionan una pureza mejorada del aerosol de la composición de fármaco generado a partir de las películas aplicadas sobre la misma. Los sustratos a modo de ejemplo de este tipo se describen en Bennett et al., Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0034723. Los sustratos metálicos divulgados en la misma tienen una superficie exterior tratada. La superficie exterior tratada está normalmente tratada con ácido, tratada con calor, o es

15 una superficie enriquecida con óxido metálico. Los enfoques de tratamiento divulgados en la misma son aplicables a diversos metales y aleaciones, incluyendo sin limitación, acero, acero inoxidable, aluminio, cromo, cobre, hierro, titanio y similares, siendo aluminio, cobre y acero, especialmente acero inoxidable, realizaciones particularmente preferidas. En una variación, el sustrato termo-conductor es una chapa de acero inoxidable tratada con SULFINERT®.

20 Alternativamente, el sustrato puede comprender un material cerámico o polímero. En una variación, el sustrato termo-conductor es una lámina de película de poliimida (película de poliimida de KAPTON®, DuPont, Wilmington, DE) que comprende una pluralidad de orificios. En tal caso, la unidad de suministro de fármaco puede además comprender un elemento de dispositivo de calentamiento dispuesto sobre o dentro del sustrato polimérico. Con el fin

25 de rebajar la masa térmica, en algunas realizaciones preferidas, se puede usar una lámina fina de película de poliimida (de 5×10^{-4} pulgadas a 1×10^{-3} pulgadas (de 12,7 micras a 25,4 micras). En algunas realizaciones, se pueden formar trazas de dispositivo de calentamiento eléctricamente conductor sobre una superficie de la lámina de película de poliimida. Aunque las trazas del dispositivo de calentamiento normalmente comprenden cobre, también se contempla en la presente memoria que las trazas se pueden formar por medio de otros materiales conductores, tales como aluminio, níquel u oro.

30 Normalmente, el sustrato tiene un espesor de al menos 5×10^{-4} pulgadas (12,7 micras). Cuando el sustrato comprende un metal (por ejemplo acero inoxidable), el sustrato normalmente tiene un espesor dentro del intervalo de aproximadamente 5×10^{-4} pulgadas a aproximadamente 1×10^{-2} pulgadas (de 12,7 micras a 254 micras). Cuando

35 el sustrato comprende un polímero (por ejemplo, una película de poliimida), el sustrato normalmente tiene un espesor dentro del intervalo de aproximadamente 5×10^{-4} pulgadas a aproximadamente 5×10^{-3} pulgadas (de 12,7 micras a 127 micras).

40 Al menos una parte de la superficie del sustrato comprende una pluralidad de orificios a través de los cuales puede pasar un flujo de gas. Normalmente, el sustrato comprende al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 250, al menos 500 o más, orificios.

45 Normalmente, un gas (por ejemplo, aire) fluye a través de los orificios tras inhalación por parte de un sujeto que usa el dispositivo de administración de fármaco. El gas se puede extraer al interior de un dispositivo por medio de la acción de inhalación o, por el contrario, se puede proporcionar (por ejemplo, puede almacenarse dentro del dispositivo bajo presión hasta la inhalación).

50 Normalmente, los orificios tienen una forma regular, tal como un círculo, una elipse, un cuadrado, un rectángulo o un polígono regular. En una realización preferida, el sustrato comprende una pluralidad de orificios pequeños, circulares, espaciados regularmente, normalmente de tamaño igual o similar. No obstante, la invención no está limitada a ello y los orificios podrían ser de forma irregular, y/o tener tamaños y/o espaciado variables. La pluralidad de los orificios puede tener diferentes formas (por ejemplo, una combinación de orificios circulares y rectangulares).

55 Las dimensiones de los orificios normalmente permanecen uniformes ya que se extienden a través del sustrato, pero se encuentra dentro del alcance de la invención que los orificios puedan variar en cuanto a forma y dimensión ya que se extienden a través del sustrato. Por ejemplo, los orificios podrían tener forma ahusada, cónica, ya que los orificios tienen un diámetro sobre una superficie del sustrato más grande que sobre la otra.

60 En el caso de una unidad de suministro de fármaco que comprende un sustrato polimérico (por ejemplo, una película de poliimida) con trazas de dispositivo de calentamiento, los orificios están preferentemente ubicados entre las trazas del dispositivo de calentamiento, como se muestra en las Figuras 2A y 2B, que muestran sustratos de película de poliimida que tienen orificios de tamaño pequeño y grande, respectivamente. El sustrato 200 mostrado en la Figura 2A tiene orificios pequeños que miden $2,8 \times 10^{-3}$ pulgadas por $5,25 \times 10^{-3}$ pulgadas (71,1 micras por 133,3 micras). El dispositivo de calentamiento 20 mostrado en la Figura 2B tiene orificios grandes que miden $8,8 \times 10^{-3}$ pulgadas por $9,8 \times 10^{-2}$ pulgadas (223,5 pulgadas por 2489,2 micras). Las películas de poliimida tienen un espesor

65

de 1×10^{-3} pulgadas (25,4 micras).

La Figura 3 es una ilustración esquemática de un sustrato 300 de película de poliimida, que muestra la película de poliimida 302, trazas 304 de dispositivo de calentamiento de cobre, y orificios 306 formados a través de la película de poliimida 302.

Normalmente, los orificios están dispuestos en un patrón regular a través del sustrato. No obstante, también se contempla en la presente memoria que los orificios podrían estar dispuestos con un patrón irregular o incluso aleatorio a través del sustrato.

Los orificios pueden estar formados en el sustrato usando cualquier técnica convencional conocida en la técnica, incluyendo sin limitación, ataque químico con láser, taladrado, ataque químico en húmedo, ataque químico con plasma, estampación, perforación y sus combinaciones.

Normalmente, un fármaco está revestido sobre una parte del sustrato. La parte revestida de fármaco del sustrato normalmente tiene un área superficial dentro del intervalo de 8 mm^2 a aproximadamente 20 cm^2 ; más normalmente, dentro del intervalo de 9 mm^2 a aproximadamente 15 cm^2 . Normalmente, los orificios ocupan entre aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 70 %; más normalmente, entre aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 60 %; y, de la manera más normal, entre aproximadamente un 20 % y aproximadamente un 50 %, del área superficial revestida con fármaco.

Normalmente, el fármaco está revestido hasta una densidad de revestimiento que varía de aproximadamente $0,1 \text{ mg/cm}^2$ hasta aproximadamente 10 mg/cm^2 sobre la superficie del sustrato. Esto corresponde aproximadamente a un espesor de revestimiento dentro del intervalo de aproximadamente $1 \text{ }\mu\text{m}$ a aproximadamente $100 \text{ }\mu\text{m}$.

El fármaco se puede revestir sobre la superficie del sustrato usando cualquier técnica convencional de revestimiento conocida en la técnica, incluyendo sin limitación, revestimiento por pulverización, revestimiento por inmersión e impresión por chorro de tinta.

En una realización preferida de una unidad de calentamiento de película de poliimida, el fármaco está revestido sobre el lado de la película de poliimida de la unidad de calentamiento. También se contempla en la presente memoria que el fármaco pueda estar revestido sobre el lado de la unidad de calentamiento que tiene las trazas de dispositivo de calentamiento conductor, o sobre ambos lados de la unidad de calentamiento.

Las unidades de suministro de fármaco para su uso en la presente invención son normalmente unidades de suministro de fármaco eléctricas, en las cuales se hace pasar corriente a través de un elemento de resistencia eléctrica. Por ejemplo, el calentamiento del sustrato se puede lograr haciendo pasar la corriente a través de un sustrato metálico fino, o a través de trazas eléctricamente conductoras formadas sobre la superficie de un sustrato polimérico (como se ha descrito con anterioridad). No obstante, se encuentra dentro del alcance de la presente invención la posibilidad de usar otros tipos de métodos de calentamiento conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede lograr el calentamiento del sustrato usando fuentes de energía óptica, radiativa, de convección o química.

Tal y como se contempla en la presente memoria, el sustrato para su uso en la unidad de calentamiento de la invención puede bien ser una superficie exterior de la propia unidad de calentamiento, o puede ser un material por separado asociado operativamente con la unidad de calentamiento (por ejemplo, en contacto directo con o en proximidad a la superficie exterior de la unidad de calentamiento). La temperatura mínima requerida para la volatilización del fármaco y, con ello, el espaciado máximo permisible entre el sustrato y la unidad de calentamiento varía, por supuesto, con el fármaco en particular, entre otros factores.

El sustrato perforado puede ser prácticamente de cualquier geometría, pero de la manera más normal es de forma cuadrada o rectangular. El sustrato perforado de la unidad de suministro de fármaco ilustrada en la Figura 1A se muestra y tiene una geometría sustancialmente plana, que tiene una superficie 134 (sobre la cual se ha depositado la composición de fármaco 138) y una superficie inferior 138. Se dirige un flujo de aire "transversal" sobre la superficie en la cual se ha depositado la composición de fármaco (por ejemplo, en paralelo a y en el mismo plano que la superficie superior 134) mientras que se dirige un flujo de aire "inferior" a través de los orificios 132, desde la superficie inferior 136 hasta la superficie superior 134.

La Figura 1B es una vista en corte y perspectiva de una geometría alternativa del artículo de suministro de aerosol. El artículo 140 está formado por un sustrato 142 hueco con forma cilíndrica, formado a partir de un material termoconductor. El sustrato 142 tiene una superficie 144 exterior perforada. Se deposita la composición de fármaco (no mostrado) sobre la superficie exterior 144. Como se describe con más detalle a continuación, el sustrato del artículo de suministro de aerosol se calienta para vaporizar todo o parte de la película de fármaco. Durante la vaporización, se dirige un flujo de aire "transversal" sobre la superficie exterior 144 del sustrato y se dirige un flujo de aire "inferior" a través de los orificios del sustrato 142, desde el interior hueco del sustrato 142 hasta la superficie exterior 144.

2. Calentamiento del Sustrato

Normalmente, se aplica calor al sustrato para vaporizar la película de composición de fármaco. Se aprecia que la temperatura a la cual se calienta el sustrato varía de acuerdo con las propiedades de vaporización del fármaco y las purzas mínimas y rendimientos seleccionados del aerosol, pero el sustrato se calienta normalmente a una temperatura de al menos aproximadamente 150 °C, preferentemente de al menos aproximadamente 250 °C, más preferentemente al menos aproximadamente 300 °C o 350 °C. El calentamiento del sustrato produce un vapor térmico que, en presencia del gas que fluye (tanto en dirección transversal como a través del sustrato) genera partículas de aerosol. De este modo, la unidad de suministro de fármaco puede además comprender un elemento de calentamiento para suministrar calor al sustrato y producir una temperatura de sustrato mayor que 150 °C y para volatilizar todo o parte de la película de composición de fármaco a partir del sustrato. Preferentemente, la temperatura es suficiente para sustancialmente volatilizar la película de composición de fármaco a partir del sustrato en un período de 2 segundos o menos, más preferentemente en menos de 1 segundo, todavía más preferentemente en menos de 500 milisegundos, y del modo más preferido en menos de 200 milisegundos.

En la Figura 1B, la superficie del sustrato está parcialmente cortada y separada en la figura para exponer el elemento de calentamiento 146 dispuesto en el interior de un sustrato 142. Como se muestra, el sustrato puede ser hueco con un elemento de calentamiento insertado en el espacio hueco. El elemento de calentamiento de la realización mostrada adopta la forma de un alambre de resistencia eléctrica que produce calor cuando fluye una corriente a través del alambre. Otros elementos de calentamiento resultan apropiados, incluyendo pero no de forma limitativa, un combustible químico sólido, componentes químicos que experimentan una reacción exotérmica, calor inductivo, etc. El calentamiento del sustrato por medio de calentamiento inductivo también resulta apropiado.

Como se reconocerá por parte del experto en la técnica, dependiendo de la elección del material de sustrato, el medio óptimo de calentamiento puede variar. Por ejemplo, si el material de sustrato es acero inoxidable, un medio de calentamiento preferido es normalmente calentamiento resistivo eléctrico. Por otra parte, si el material de sustrato es aluminio, un medio preferido para vaporizar la composición de fármaco sobre la superficie del sustrato es normalmente un medio conductor, es decir, poniendo en contacto el aluminio con una fuente térmica (por ejemplo, una bombilla de halógeno), en lugar de un medio de resistencia eléctrica, debido a la conductividad térmica más elevada y la conductividad eléctrica más elevada del aluminio con respecto al acero inoxidable.

En los estudios llevados a cabo a favor de la invención, se depositaron diversos grupos sobre sustratos de acero inoxidable y película de poliimida (KAPTON®). No obstante, como se ha comentado anteriormente, y como reconocerá un experto en la técnica, se puede usar diversos sustratos diferentes.

Película de Composición de Fármaco

Además del sustrato, el artículo de administración de aerosol comprende una composición de fármaco depositada sobre el sustrato, normalmente en forma de película o revestimiento. Como se muestra en la Figura 1A, depositada sobre toda o parte de la superficie superior 134 del sustrato se encuentra una película 138 de la composición de fármaco. La composición de fármaco puede consistir en dos o más fármacos. Preferentemente, no obstante, la composición de fármaco comprende un fármaco puro.

Normalmente, la composición de fármaco se deposita sobre el sustrato por medio de revestimiento de la composición de fármaco en forma de película. La película puede ser de espesor variable dependiendo del compuesto y la cantidad máxima de degradación térmica que se pueda tolerar. Normalmente, la película tiene un espesor menor de 50 micras, y generalmente la película tiene un espesor dentro del intervalo de 0,05 a 20 micras. Más normalmente, la película tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 a 5 micras, de 0,2 a 10 micras, o de 1 a 5 micras.

La deposición de la composición de fármaco se logra por diversos métodos, dependiendo en parte de las propiedades físicas del fármaco sobre el espesor de película de fármaco deseado. Los métodos a modo de ejemplo incluyen, pero no de forma limitativa, la preparación de una solución de fármaco en un disolvente, aplicación de la solución a la superficie exterior y retirada del disolvente para dejar una película de fármaco. La solución de fármaco se puede aplicar por inmersión del sustrato en la solución, pulverización, cepillado o aplicación de la solución al sustrato. Alternativamente, el fundido del fármaco se puede preparar y aplicar al sustrato. Para los fármacos que son líquidos a temperatura ambiente, se pueden mezclar agentes de espesado con el fármaco para permitir la aplicación de una película de fármaco sólido. Los ejemplos de deposición de película de fármaco sobre diversos sustratos se proporcionan a continuación.

Las películas de composición de fármaco usadas en los Ejemplos se formaron por medio de aplicación de una solución que contenía el fármaco sobre el sustrato. Como se describe en los Ejemplos siguientes, se preparó una solución del fármaco en un disolvente. Se puede usar diversos disolventes y la selección está basada, en parte, en las propiedades de solubilidad del fármaco y la concentración en solución deseada. El disolvente común incluye metanol, acetona, cloroformo, diclorometano, otros disolventes orgánicos volátiles, dimetilformamida, agua y mezclas de disolventes. En los Ejemplos siguientes, se aplicaron soluciones de fármaco a los sustratos por medio de

revestimiento por pulverización, aunque también se contemplan otros métodos tales como revestimiento por inmersión. En los Ejemplos comentados a continuación, se preparó un sustrato que contenía una película de fármaco de un determinado espesor. Para determinar el espesor de la película de fármaco depositada sobre el sustrato, un método que se puede usar consiste en determinar el área del sustrato y calcular el espesor de película de fármaco usando la siguiente relación:

$$\text{Espesor de película (cm)} = \text{masa de fármaco (g)} / [\text{densidad de fármaco (g/cm}^3\text{)} \times \text{área de sustrato (cm}^2\text{)}]$$

Se puede determinar la masa de fármaco por medio de pesada del sustrato antes y después de la formación de la película de fármaco o por medio de extracción del fármaco y medida de la cantidad por vía analítica. Se puede determinar la densidad de fármaco por vía experimental mediante diversas técnicas conocidas por el experto en la técnica o que se encuentran en la bibliografía o en textos de referencia, tales como en CRC. Una consideración de densidad unitaria resulta aceptable si no se conoce la densidad real del fármaco. Alternativamente, se puede medir directamente el espesor de la película por medio de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, neflectometría óptica, beta retrodispersión, SEM, etc.

C. Pureza

En estudios desarrollados a favor de la invención, se depositó diversos fármacos sobre diversos sustratos y los sustratos se calentaron hasta una temperatura suficiente para generar vapor térmico. Se determinó la pureza de las partículas de fármaco-aerosol en el vapor térmico. El término "pureza", tal y como se usa en la presente memoria, con respecto a la pureza de aerosol, significa [la fracción de composición de fármaco en el aerosol]/[la fracción de composición de fármaco en el aerosol más los productos de degradación de fármaco]. De este modo, la pureza es relativa con respecto a la pureza del material de partida. Por ejemplo, cuando el fármaco de partida o la composición de fármaco usada para el revestimiento de sustrato contiene impurezas detectables, la pureza presentada del aerosol no incluye aquellas impurezas presentes en el material de partida que también se encontraban en el aerosol, por ejemplo, en determinados casos si el material de partida contenía un 1 % de impurezas y se comprobó que el aerosol contenía un 1 % de impureza idéntico, no obstante se puede presentar la pureza del aerosol como > 99 %, lo que refleja el hecho de que no se produjo un 1 % de pureza detectable durante el proceso de generación de aerosol por vaporización-condensación.

Para determinar el porcentaje o el producto de degradación de fármaco de fracción, y además la pureza del aerosol, normalmente, el aerosol se recoge en dispositivo de retención, tal como un filtro, lana de vidrio, un dispositivo de colisión, una dispositivo de retención con disolvente, o un dispositivo de retención frío, siendo la recogida en filtro particularmente preferida. El dispositivo de retención se somete después normalmente a extracción con un disolvente, por ejemplo acetónitrilo, y el extracto se somete a análisis por medio de cualesquiera de los métodos analíticos conocidos en la técnica, prefiriéndose los métodos de cromatografía de gases y de líquidos, y prefiriéndose de forma particular la cromatografía de líquidos de alto rendimiento. El método de cromatografía de gases o líquidos incluye un sistema de detector, tal como un detector de espectrometría de masas o detector de absorción ultravioleta. Idealmente, el sistema de detector permite la determinación de la cantidad de componentes de la composición de fármaco y el producto de degradación de fármaco en peso. Esto se logra en la práctica por medio de medición de la señal obtenida tras el análisis de una o más masa(s) de componentes de la composición de fármaco o producto de degradación de fármaco (patrones) y comparando la señal obtenida tras el análisis del aerosol con la obtenida tras el análisis del(de los) patrón(es), un enfoque bien conocido en la técnica. En muchos casos, puede suceder que no se conozca la estructura de un producto de degradación de fármaco o que el patrón del producto de degradación de fármaco no se encuentre disponible. En dichos casos, resulta aceptable calcular la fracción en peso del producto de degradación de fármaco asumiendo que el producto de degradación de fármaco tiene un coeficiente de respuesta idéntico (por ejemplo, para detección por absorción ultravioleta, coeficiente de extinción idéntico) al componente de fármaco o componentes en la composición de fármaco. Cuando se lleva a cabo dicho análisis, por cuestiones prácticas, los productos de degradación de fármaco presentes en menos de una fracción muy pequeña del compuesto de fármaco, por ejemplo menos de un 0,2 % o un 0,1 % o un 0,03 % del compuesto de fármaco, quedan generalmente excluidos del análisis. Debido a la frecuente necesidad de asumir un coeficiente de respuesta idéntico entre el fármaco y el producto de degradación de fármaco para calcular un porcentaje en peso de los productos de degradación de fármaco, es preferible usar un enfoque analítico en el que dicha asunción tenga elevada probabilidad de validez. En este sentido, la cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección por medio de absorción de luz ultravioleta a 225 nm es un enfoque preferido. La absorción UV diferentes de 225 nm, más comúnmente a 250 nm, se usa para la detección de compuestos en casos limitados, en los cuales el compuesto absorbe sustancialmente más intensamente a 250 nm o, por otros motivos, el experto en la técnica considera la detección a 250 nm el medio más apropiado para estimar la pureza en peso usando análisis de HPLC. En determinados casos en los cuales el análisis del fármaco por medio de UV no resulta viable, se pueden usar otras herramientas analíticas tales como GC/MS o LC/MS para determinar la pureza.

D. Área Superficial del Sustrato

Otra característica del artículo de suministro de aerosol es que el área superficial del sustrato es normalmente tal que se administra una dosis terapéutica del aerosol de fármaco en un uso individual del dispositivo cuando se usa

por parte de un sujeto de forma que es posible una valoración de dosis por parte del paciente al cual se va a administrar una dosis eficaz mínima. Para el dispositivo de administración de fármaco de la invención, se puede determinar el rendimiento a partir de una dosis individual por medio de recogida del vapor térmico desprendido tras el accionamiento del dispositivo o conjunto y analizando su composición como se describe en la presente memoria, y comparando los resultados del análisis del vapor térmico con los de una serie de patrones de referencia que contienen cantidades conocidas del fármaco. La cantidad de fármaco o fármacos requeridos en la composición de partida para la administración en forma de vapor térmico depende de la cantidad de fármaco o fármacos que penetran en el vapor térmico cuando se calienta (es decir, la dosis producida por el fármaco o fármacos de partida), la biodisponibilidad del fármaco o fármacos en la fase de vapor térmica, el volumen de inhalación por parte del paciente, y la potencia del fármaco o fármacos de vapor térmico como función de la concentración de fármaco en plasma.

Normalmente, la biodisponibilidad de los vapores térmicos varía de un 20-100 % y está preferentemente dentro del intervalo de 50-100 %, con respecto a la biodisponibilidad de los fármacos sometidos a infusión por vía intravenosa. La potencial de fármaco o fármacos de vapor térmico por concentración unitaria de fármaco en plasma es preferentemente igual o mayor que la del fármaco o fármacos administrados por otras rutas de administración. Puede sustancialmente exceder la de la administración oral, intramuscular u otras rutas de administración en los casos en los cuales el efecto clínico está relacionado con la velocidad de aumento de la concentración de fármaco en plasma más intensamente que la concentración absoluta de fármaco en plasma. De este modo, para las medicaciones que se proporcionan actualmente por vía oral, la dosis terapéutica humana eficaz de este fármaco en forma de vapor térmico es generalmente menor que la dosis oral convencional. Preferentemente, es menor de un 80 %, más preferentemente menor de un 40 % y del modo más preferido menor de un 20 % de la dosis oral convencional. Para las medicaciones que se actualmente se proporcionan por vía intravenosa, la dosis de fármaco en el vapor térmico generalmente es similar o menor que la dosis intravenosa convencional. Preferentemente, es menor de un 200 %, más preferentemente menor de un 100 %, y del modo más preferido menor de un 50 % de la dosis intravenosa convencional.

La determinación de la dosis apropiada de vapor térmico a usar para tratar una afección particular se puede llevar a cabo por medio de experimentos con animales y un ensayo clínico de determinación de dosis (Fase I/II). Los experimentos preferidos con animales implicar medir las concentraciones de fármaco en plasma tras la exposición del animal de ensayo al vapor térmico de fármaco. Estos experimentos también se pueden usar para evaluar la posible toxicidad pulmonar del vapor térmico. Debido a que la extrapolación precisa de estos resultados a humanos resulta más fácil si el animal de ensayo tiene un sistema respiratorio similar al de los humanos, un grupo preferido de animales de ensayo son mamíferos tales como perros o primates. La realización de dichos experimentos en mamíferos también permite el control de las respuestas fisiológicas y de comportamiento en mamíferos. Los niveles de dosis inicial para el ensayo en humanos generalmente son menores o iguales que al menos uno de los siguientes: dosis intravenosa convencional real, dosis oral convencional real, dosis a la cual se obtiene una respuesta fisiológica o de comportamiento en los experimentos con mamíferos y dosis en el modelo de mamíferos que da como resultado niveles de fármaco en plasma asociados a un efecto terapéutico del fármaco en humanos. Después, se puede llevar a cabo el escalado de la dosis en humanos, hasta que se obtenga bien una respuesta terapéutica óptima o viene una toxicidad limitante por la dosis.

La cantidad eficaz real de fármaco para un paciente particular puede variar de acuerdo con el fármaco específico o su combinación utilizada, la composición particular formulada, el modo de administración y la edad, peso y estado del paciente y la gravedad del episodio objeto de tratamiento. La cantidad de fármaco que se requiere para proporcionar una dosis terapéutica se conoce generalmente en la técnica o se puede determinar como se ha comentado con anterioridad.

La cantidad de fármaco que se requiere para proporcionar una dosis terapéutica generalmente se conoce en la técnica o se puede determinar como se ha comentado con anterioridad. La dosificación requerida, comentada anteriormente, y el espesor de película determinado de los presentes métodos (como se establece por medio de las purezas de aerosol mínimas seleccionadas y el rendimiento) dictan el área de sustrato requerida mínima de acuerdo con la siguiente relación:

$$\text{espesor de película (cm)} \times \text{densidad de fármaco (g/cm}^3\text{)} \times \text{área de sustrato (cm}^2\text{)} = \text{dosis (g)}$$

Como se ha comentado anteriormente, se puede determinar la densidad de fármaco experimentalmente o a partir de la bibliografía, o si no se conoce, se puede asumir que es 1 g/cc. Para formar un artículo de suministro de fármaco que comprende una película de fármaco sobre un sustrato termo-conductor que es capaz de administrar una dosis terapéutica humana eficaz, el área superficial de sustrato mínima se determina usando las relaciones descritas anteriormente para determinar el área de sustrato para un determinado espesor de película (de acuerdo con los métodos de la presente invención) que dan lugar a un rendimiento de dosis terapéutica de aerosol de fármaco.

La dosis real de fármaco administrado, es decir, el rendimiento en porcentaje o el porcentaje emitido, a partir del artículo de suministro de fármaco depende de, junto con otros factores, el porcentaje de película de fármaco que se vaporiza tras el calentamiento del sustrato. De este modo, para las películas de fármaco que dan lugar a un

rendimiento tras calentamiento de un 100 % de la película de fármaco y partículas de aerosol que tienen una pureza de fármaco de un 100 %, la relación entre dosis, espesor y área proporcionada anteriormente se correlaciona directamente con la dosis proporcionada al usuario. A medida que disminuye la pureza de partícula y/o el rendimiento en porcentaje, se pueden realizar ajustes en el área de sustrato, según sea necesario, para proporcionar la dosis deseada. De igual forma, como un experto en la técnica reconocerá, se pueden usar áreas de sustratos grandes diferentes del área calculada mínima para un espesor de película particular con el fin de proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco. Además, como puede apreciarse por parte del experto en la técnica, no es necesario revestir la película para completar el área superficial si dicho área superficial seleccionada supera el mínimo requerido para administrar la dosis terapéutica a partir de un espesor de película seleccionado.

Formación de Aerosoles de Condensación

También se divulga en la presente memoria un método para producir un aerosol de condensación que contiene fármaco que comprende proporcionar un sustrato que tiene un fármaco depositado sobre su superficie, en el que la superficie del sustrato tiene una pluralidad de orificios formados en la misma. El sustrato se calienta hasta una temperatura suficiente para vaporizar el fármaco al tiempo que proporciona simultáneamente un flujo de aire en dirección transversal al sustrato y a través del sustrato por medio de la pluralidad de orificios. Preferentemente, el fármaco se calienta hasta una temperatura y durante un tiempo que tiene como resultado un nivel aceptablemente bajo de descomposición. El fármaco vaporizado se mezcla de forma preferentemente rápida con el flujo de aire para enfriar y excluir la descomposición adicional del fármaco. A continuación, se permite que el fármaco vaporizado se condense para dar lugar a un aerosol que comprende partículas. Los términos "aire" y "gas" y la expresión "flujo de aire" se usan de forma intercambiable en la presente memoria, y se pretende que engloben aire ambiente así como también cualesquiera otros gases apropiados (es decir, fisiológicamente aceptables, no explosivos), incluyendo gases comprimidos. Por ejemplo, el dispositivo de la invención se puede unir a un tanque por separado de gas comprimido que insufla aire u otro gas apropiado a través de las perforaciones en el sustrato de manera concurrente con el calentamiento del sustrato.

Preferentemente, el fármaco en forma de aerosol tiene un nivel de pureza de al menos un 90 %; más preferentemente, al menos un 95 %; más preferentemente, al menos un 96 %; más preferentemente, al menos un 97 %. Según se usa en la presente memoria, el término "puro" se refiere a un fármaco en forma de aerosol que no contiene productos de degradación térmica, excipientes u otros contaminantes. Por ejemplo, un fármaco en forma de aerosol que sea al menos un 97 % puro contiene menos de un 3 % de productos de degradación térmica, excipientes u otros contaminantes. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "producto de degradación térmica" significa cualquier subproducto que sea el resultado del calentamiento del fármaco.

El aerosol se caracteriza preferentemente por menos de un 10 % en peso de un producto de degradación térmica, más preferentemente, menos de un 5 %, más preferentemente, menos de un 1 %, más preferentemente, menos de un 0,5 %, más preferentemente, menos de un 0,1 %, más preferentemente, menos de un 0,03 % en peso de un producto de degradación térmica.

En determinadas realizaciones, por ejemplo, cuando el dispositivo de administración de fármaco está diseñado para un uso portátil con una fuente de energía de pila, puede resultar deseable un uso de energía eficiente: La minimización de la energía usada para liberar el fármaco del sustrato puede depender, al menos en parte, de la forma y dimensiones del sustrato, los materiales que forman el sustrato, y la colocación del sustrato dentro de las vías respiratorias. En determinadas realizaciones, el sustrato puede comprender un material eléctricamente resistivo tal como un papel metalizado. En determinadas realizaciones, el sustrato puede ser un papel metalizado de acero inoxidable y puede incluir una capa de uno o más materiales tales como una capa de oro para facilitar, por ejemplo, la formación de una conexión eléctrica y/o la modificación de las propiedades eléctricas tales como resistencia de una parte del papel metalizado. Las dimensiones apropiadas para un sustrato pueden depender al menos en parte, de la resistencia deseada, la cantidad de fármaco dispuesto sobre el sustrato, la cantidad de energía necesario para vaporizar el fármaco dispuesto sobre el sustrato y/o las consideraciones de estabilidad mecánica.

Dispositivos de Administración

Como se muestra en la Figura 1A, existe una unidad de suministro de fármaco 130 que tiene un sustrato termo-conductor 108 que comprende una pluralidad de orificios 132 que se extienden a través del mismo. Un revestimiento de composición 134 es al menos una parte de la superficie superior 134.

La Figura 1B proporciona una vista en corte y perspectiva de otra realización de la unidad 140 de suministro de fármaco. La unidad de suministro de fármaco comprende un sustrato cilíndrico 142. Este sustrato puede formarse a partir de un material termo-conductor, por ejemplo. El sustrato 142 incluye una pluralidad de orificios 144 que se extienden a través del mismo. Se reviste una capa fina de un fármaco (no mostrada) sobre la superficie externa 142. Como se muestra en la parte de corte, existe un elemento de calentamiento 146 dispuesto en el sustrato 142. El sustrato 142 puede ser hueco con un elemento de calentamiento insertado en el interior del espacio hueco, o sólido con un elemento de calentamiento incorporado en el sustrato. El flujo de gas "inferior" al interior del espacio hueco

pasa a través del sustrato por medio de la pluralidad de orificios mientras que el flujo de gas "transversal" pasa sobre la superficie externa del sustrato 142.

El elemento de calentamiento 146 ilustrativo mostrado en la Figura 1B se muestra como alambre resistivo eléctrico que produce calor cuando la corriente fluye a través del mismo, pero como se ha comentado anteriormente, se acepta un número de métodos de calentamiento diferentes y dispositivos correspondientes. Por ejemplo, las fuentes de calor aceptables pueden proporcionar calor a la unidad de suministro de fármaco a tasas que logran rápidamente una temperatura suficiente para vaporizar por completo la composición a partir de la superficie de soporte. Por ejemplo, las fuentes de calor que logran una temperatura de 200 °C a 500 °C o más en un período de 2 segundos o menos son normales, aunque debería apreciarse que la temperatura escogida depende de las propiedades de vaporización de la composición, pero normalmente la temperatura de vaporización será de al menos aproximadamente 200 °C; preferentemente, al menos aproximadamente 250 °C; más preferentemente, al menos aproximadamente 300 °C o 350 °C. El calentamiento del sustrato 142 produce un vapor de composición de fármaco que, en presencia de un gas que fluye, genera partículas de aerosol en el intervalo de tamaño deseado. La presencia del flujo de gas es generalmente anterior a, simultánea a, o posterior al calentamiento del sustrato. En una realización, se calienta el sustrato durante un período de menos de aproximadamente 1 segundo, y más preferentemente menos de aproximadamente 500 milisegundos, todavía más preferentemente durante menos de aproximadamente 200 milisegundos. Las partículas de aerosol de fármaco se inhalan por parte del sujeto para administración al pulmón.

La Figura 1C es una vista en perspectiva de un dispositivo 150 de administración de fármaco de realización que incorpora una realización de la unidad de suministro de fármaco de la invención. El alojamiento 152 comprende una primera entrada de aire 154 y una segunda entrada de aire 156, que conducen, respectivamente, al primer conducto para el aire 164 y el segundo conducto para el aire 166. El sustrato 158 se dispone entre el primer conducto para el aire 164 y el segundo conducto para el aire 166. El sustrato 158 incluye una pluralidad de orificios (no mostrados) que conectan de forma fluida una primer conducto para el aire 164 y un segundo conducto para el aire 166. Se dispone un fármaco para la formación de aerosol (no mostrado) sobre una parte de la superficie del sustrato 158 en comunicación con el primer conducto para el aire 164. Cuando el usuario coloca el dispositivo 150 en su boca e inhala aire a través de la pieza 160 bucal ahusada, el aire fluye a través de las entradas 156 y 158, estableciendo un primer flujo de aire 174 en un primer conducto para el aire 164, y un segundo flujo de aire 176 en un segundo conducto para el aire 166, de manera que el segundo flujo de aire 176 pasa desde el segundo conducto para el aire 166 hasta el primer conducto para el aire 164 a través de los orificios del sustrato 158. El primer flujo de aire 174 y segundo flujo de aire 176 combinados transportan el aerosol hasta el sujeto a través de la pieza bucal/salida 160.

Los dispositivos descritos en la presente memoria pueden adicionalmente contener diversos componentes para facilitar la administración del aerosol. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir cualquier componente conocido en la técnica para controlar el tiempo de formación de aerosol del fármaco con respecto a la inhalación (por ejemplo, respiración-accionamiento). Similarmente, el dispositivo puede incluir un componente para proporcionar retroalimentación en pacientes sobre la tasa y/o volumen de inhalación, o un componente para evitar el uso excesivo (es decir, característica de "cierre"). Además, el dispositivo puede además incluir un componente para evitar el uso por parte de individuos no autorizados, y un componente para registrar históricos de dosificación. Estos componentes se pueden usar solos, o en combinación con otros componentes.

El elemento que permite el enfriamiento puede ser de cualquier configuración. Por ejemplo, puede ser un conducto inerte que une el medio de calentamiento con el medio de inhalación. Similarmente, el elemento que permite la inhalación por parte del usuario puede tener cualquier configuración. Por ejemplo, puede ser un portal de salida que forma una conexión entre el elemento de enfriamiento y el sistema respiratorio del usuario.

El dispositivo, tal y como se muestra, tiene aberturas que controlan la relación de flujo de gas. En una realización alternativa, el flujo de aire transversal o el flujo de aire inferior se pueden regular por medio de válvula(s) de control de flujo de gas dispuesta(s) aguas arriba del soporte sólido. La(s) válvula(s) de flujo de gas, por ejemplo, puede incluir un puerto de entrada que comunica con la cámara, y una aleta adaptada para desviar o restringir el flujo de aire fuera del puerto de forma creciente, con una caída de presión creciente a través de la válvula. Similarmente, la válvula de flujo de gas puede incluir un conmutador de accionamiento. En esta variación, el movimiento de la válvula sería en respuesta a un diferencial de presión de aire a través de la válvula que, por ejemplo, podría funcionar para cerrar el conmutador. La válvula de flujo de gas puede también incluir un orificio diseñado para limitar la tasa de flujo de aire al interior de la cámara.

El dispositivo también puede incluir una válvula de derivación que comunica con la cámara aguas debajo de la unidad para compensar la disminución de flujo de aire producida por la válvula de control de gas, a medida que el usuario introduce aire al interior de la cámara. De esta forma, la válvula de derivación podría cooperar con la válvula de control de gas para controlar el flujo a través de la región de condensación de la cámara así como también la cantidad total de aire que se extrae a través del dispositivo. De esta forma, al flujo de aire volumétrico total a través del dispositivo en esta variación sería la suma del caudal de aire volumétrico a través de la válvula de control de gas y el caudal de aire a través de la válvula de derivación.

Composición de Aerosol

Normalmente las composiciones descritas en la presente memoria comprenden al menos un compuesto de fármaco. Las composiciones de fármaco pueden comprender también otros compuestos. Por ejemplo, la composición puede comprender una mezcla de compuestos de fármaco, una mezcla de un compuesto de fármaco y un excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de un compuesto de fármaco con otros compuestos que tienen propiedades útiles o deseables. La composición puede comprender también un compuesto de fármaco puro. En las realizaciones preferidas, la composición consiste esencialmente en fármaco puro y no contiene propulsores o disolventes.

Se puede usar cualquier compuesto de fármaco apropiado. Los fármacos que se pueden usar incluyen, por ejemplo pero no de forma limitativa, aquellos listados en la patente de Estados Unidos n.º 7.090.830.

Normalmente, los fármacos para su uso en la invención tienen un peso molecular dentro del intervalo de aproximadamente 150-700, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 200-700, más preferentemente dentro del intervalo de 250-600, todavía más preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 250-500. En algunas variaciones, los fármacos tienen un peso molecular dentro del intervalo de 350-600 y en otras los fármacos tienen un peso molecular dentro del intervalo de aproximadamente 300-450. En otras variaciones, cuando el fármaco es un fármaco termo-estable, el fármaco puede tener un peso molecular de 350 o más.

Normalmente, el compuesto está en su forma de éster, ácido libre o base libre. No obstante, también existe la posibilidad de que el compuesto sea apto para vaporización a partir de su forma de sal. De hecho, diversas sales farmacéuticamente aceptables es apropiada para la formación de aerosol. Las sales ilustrativas incluyen, sin limitación, las siguientes: sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fórmico y ácido fumárico. Las formas de sales se pueden adquirir comercialmente, o se pueden obtener a partir de sus correspondientes formas de ácido libre o base libre, usando métodos bien conocidos en la técnica.

Los excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables pueden ser volátiles o no volátiles. Los excipientes volátiles, cuando se calientan, se volatilizan de forma concurrente, forman aerosoles y son inhalados con el fármaco. Las clases de dichos excipientes se conocen en la técnica e incluyen, sin limitación, disolventes gaseosos, de fluidos supercríticos, líquidos y sólidos. La siguiente es una lista de vehículos a modo de ejemplo dentro de estas clases: agua; terpenos, tales como mentol; alcoholes, tales como etanol, propilen glicol, glicerol y otros alcoholes similares; dimetilformamida; dimetilacetamida; cera; dióxido de carbono supercrítico; hielo seco; y sus mezclas.

Adicionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables, tensioactivos, mejoradores y compuestos inorgánicos se pueden incluir en la composición. Los ejemplos de dichos materiales se conocen en la técnica.

En algunas variaciones, los aerosoles están sustancialmente libres de disolventes orgánicos y propulsores. Adicionalmente, normalmente no se añade agua en forma de disolvente para el fármaco, aunque se puede incorporar agua procedente de la atmósfera en el aerosol durante la formación, en particular, al tiempo que pasa aire sobre la película y durante el proceso de enfriamiento. En otras variaciones, los aerosoles se encuentran completamente desprovistos de disolventes orgánicos y propulsores. En otras realizaciones, los aerosoles están completamente desprovistos de disolventes orgánicos, propulsores y cualesquiera excipientes. Estos aerosoles comprenden únicamente el fármaco puro, menos de un 10 % de productos de degradación de fármaco, y un gas portador, que normalmente es aire.

Normalmente, el fármaco tiene un índice de descomposición menor de 0,15. Preferentemente, el fármaco tiene un índice de descomposición menor de 0,10. Más preferentemente, el fármaco tiene un índice de descomposición menor de 0,5. Del modo más preferido, el fármaco tiene un índice de descomposición menor de 0,025.

En algunas variaciones, el aerosol de condensación comprende al menos un 5 % en peso de partículas de aerosol de fármaco de condensación. En otras variaciones, el aerosol comprende al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 75 % en peso de las partículas de aerosol de fármaco de condensación. En otras variaciones, el aerosol comprende al menos un 95 %, 99 % o 99,5 % en peso de partículas de aerosol de condensación.

En algunas variaciones, las partículas de aerosol de condensación comprenden menos de un 10 % en peso de un producto de degradación térmico. En otras variaciones, las partículas de aerosol de fármaco de condensación comprenden menos de un 5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % o 0,03 % en peso de un producto de degradación térmico.

En determinadas realizaciones de la invención, el aerosol de fármaco tiene una pureza entre un 90 % y un 99,8 % o entre un 93 % y un 99,7 % o entre un 95 % y un 99,5 % o entre un 96,5 % y un 99,2 %.

Normalmente, el aerosol tiene una concentración en número mayor de 10^6 partículas/ml. En otras variaciones, el aerosol tiene una concentración en número mayor de 10^7 partículas/ml. En otras variaciones, el aerosol tiene una concentración en número mayor de 10^8 partículas/ml, mayor de 10^9 partículas/ml, mayor de 10^{10} partículas/ml, o

mayor de 10^{11} partículas/ml.

El gas el que se suspenden las partículas de aerosol es normalmente aire. Se contempla, no obstante, que también se pueden usar otros gases, en particular gases inertes, tales como argón, nitrógeno, helio y similares. El gas puede también incluir vapor de la composición que no se ha condensado aún para formar las partículas. Normalmente, el gas no incluye propulsores o disolventes orgánicos vaporizados. En algunas variaciones, el aerosol de condensación comprende al menos un 5 % en peso de las partículas de aerosol de fármaco de condensación. En otras variaciones, el aerosol comprende al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 75 % en peso de las partículas de aerosol de fármaco de condensación. En otras variaciones, el aerosol comprende al menos un 95 %, 99 % o 99,5 % en peso de las partículas de aerosol de condensación.

En algunas variaciones, el aerosol de fármaco de condensación tiene un MMAD dentro del intervalo de aproximadamente 1-3 μm . En algunas variaciones, la desviación típica geométrica alrededor de MMAD de las partículas de aerosol de fármaco de condensación es menor de 3,0. En otras variaciones, la desviación típica geométrica alrededor de MMAD de las partículas de aerosol de fármaco de condensación es menor de 2,5, o menor de 2,0.

Aparato de Identificación de Sustrato y Procedimientos de Ensayo

La Figura 4A es un esquema de una realización del aparato 400 de identificación de sustrato. La Figura 4B es una vista en corte transversal del aparato 400 de identificación del sustrato.

El aparato 400 de identificación de sustrato está formado por un bloque 402 de plástico maquinizado (polioximetileno, DELRIN® Acetal Resin, DuPont, Wilmington, DE) con un área de corte transversal de 2 cm² para montaje de un sustrato 412. El bloque 402 incluye un primer conducto de aire 404 que se extiende desde una primera entrada 414 hasta la salida 422. El bloque 402 también incluye un segundo conducto para el aire 406 que se extiende desde una segunda entrada 416 hasta el sustrato 412, donde normalmente se une al primer conducto para el aire. Se establece un primer flujo de aire 414 en el primer conducto de aire 404 y un segundo flujo de aire 416 en el segundo conducto de aire 406, de forma que el segundo flujo de aire 416 pasa desde el segundo conducto de aire 406 hasta el primer conducto de aire 404 a través de los orificios en el sustrato 412. Al tiempo que se proporcionan los flujos de aire 414 y 416, se calienta el sustrato 412, normalmente por medio de descarga de un condensador (no mostrado) a través del sustrato 412. En una realización, el flujo de aire que pasa a través de los orificios del sustrato 412 es en una dirección ortogonal a la del flujo de aire 414. El sustrato 412 está revestido con una película de composición de fármaco. El sustrato 412 se calienta para vaporizar todo o parte de la composición de fármaco. Posteriormente, el fármaco vaporizado se enfría y condensa para formar un aerosol de condensación que es transportado hasta la salida por medio del flujo de aire 414, unido por el flujo de aire 416. Por consiguiente, el aerosol de condensación se emite a partir de la salida 422.

Sustratos de ensayo que tienen dimensiones de 0,50 pulgadas (1,3 cm) de ancho por 2-3 pulgadas (5,1-7,6 cm) de largo cortados a partir de láminas de acero inoxidable 304 y acero inoxidable 306. La Figura 6 muestra un aumento de un sustrato 600 de ensayo representativo, que tiene orificios circulares regularmente espaciados formados en la chapa de acero inoxidable. La distancia entre el borde de un orificio al borde del orificio adyacente viene indicada como "d" en la Figura 6. La distancia "d" también se denomina en la presente memoria "espaciado de orificio" o "espaciado entre orificios". Según se usa en la presente memoria, la expresión "% de porosidad" del sustrato se refiere al porcentaje del área superficial total nominal del sustrato (es decir, el área superficial si no hubiera orificios) que está ocupada por los orificios. De este modo, un sustrato rectangular que mide 0,5 pulgadas x 3 pulgadas (1,3 cm por 7,6 cm) tendría un área superficial total nominal de 1,5 pulgadas² (14,5 cm²). Si el sustrato tuviera 400 orificios circulares que tienen un diámetro de 0,01 pulgada cuadrada (0,64 mm²), tendría una porosidad de aproximadamente un 2,1 %.

Se limpiaron meticulosamente los sustratos de ensayo para retirar cualquier contaminación procedente del procesado anterior por medio de ultrasonidos en un baño de Ridoline al 6,5 %, a 60 °C, durante 5 minutos, seguido de tratamiento por ultrasonidos en un baño de agua desionizada de ósmosis inversa (RODI) a 40 °C, durante 1 minuto, seguido de un aclarado de descarga de 3 ciclos usando RODI. Para evitar puntos de agua, se sumergieron los sustratos de ensayo en un baño de isopropanol y se transfirieron a un horno de secado a 40 °C para la retirada de disolvente. También se sometieron algunos sustratos de ensayo a una etapa de oxidación térmica, llevada a cabo colocando los sustratos de acero inoxidable sobre una lámina de papel metalizado de aluminio y colocándolos en un horno a 350 °C durante 6 horas. Estos sustratos "sometidos a pasivación térmica" se limpiaron después como se ha descrito con anterioridad.

Después se revistieron los sustratos de ensayo con una composición de fármaco. El fármaco se disolvió normalmente en un disolvente orgánico volátil (por ejemplo, una mezcla de diclorometano/metanol o acetona u otro disolvente orgánico apropiado) y después se revistió por pulverización sobre los sustratos de ensayo usando un dispositivo de revestimiento por pulverización automatizado. Los parámetros de revestimiento, tales como la concentración de fármaco en la solución de revestimiento, el caudal de solución, se escogieron para obtener un revestimiento de fármaco uniforme de la densidad de revestimiento deseada (es decir, masa/área).

Tras el revestimiento, se sometió a extracción una muestra de sustratos revestidos para determinar si la masa de fármaco revestido está dentro de tolerancia. La masa de fármaco revestido por artículo de ensayo se determinó por medio de análisis de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y se usó para calcular una métrica de espesor de revestimiento nominal usando la siguiente fórmula:

$$\lambda = \frac{\text{masa}}{\rho * SA},$$

en la que λ es el espesor del revestimiento de fármaco, SA es el área superficial del revestimiento de fármaco, y ρ es la densidad del fármaco. Generalmente, se asume que la densidad es de 1,0 g/cm³ a menos que se conozca un valor diferente de la bibliografía. Por tanto, 1 mg depositado sobre un área de 5 cm² tiene como resultado un espesor de revestimiento nominal de 2 µm. El espesor de revestimiento varía, de la manera más fácil, por medio de alteración de la concentración de fármaco en la solución de revestimiento y/o del caudal.

El flujo total de aire a través del aparato de identificación de sustrato se establece proporcionando flujos de aire 414 y 416 en una relación deseada. (Tal y como se usa en la presente memoria, el flujo de aire "transversal" se refiere a un flujo de aire 414 y flujo de aire "inferior" se refiere a flujo de aire 416). Se usaron electrodos de latón 420 unidos al aparato 400 de identificación del sustrato para fijar el sustrato 412 en su sitio y proporcionar las conexiones eléctricas. Para la mayoría de los experimentos, se usó un condensador de 1 Faradio como fuente de energía. El condensador tenía una carga normal de 11-14 voltios, dependiendo de la temperatura de sustrato deseada. Se usó relé de intensidad de corriente elevada para conectar el circuito y la descarga del condensador en la dirección transversal del sustrato para inducir el calentamiento y la vaporización del fármaco.

La Figura 5 es un esquema de otra realización de un aparato 500 de identificación de sustrato que se usó para dirigir el flujo de aire a través de los orificios de sustratos de película de poliimida revestida (película de poliimida KAPTON®) (véase las Figuras 2A y 2B). El aparato 500 de identificación de sustrato es similar en configuración y operación al aparato 400 de identificación de sustrato, con la excepción de que el aparato 500 de identificación de sustrato incluye dos electrodos 502 en el mismo lado del aparato de identificación 500, mientras que el aparato 400 de identificación de sustrato incluye dos electrodos 420 en los lados opuestos del aparato de identificación 400. En los ejemplos que usan sustratos de película de poliimida descritos a continuación, se colocó un sustrato de película de poliimida revestido con una composición de fármaco en un aparato 500 de identificación de sustrato a través de los electrodos 502. Se conectó un suministro de energía controlado por ordenador a los electrodos. Normalmente, el suministro de energía fue capaz de calentar el sustrato de película de poliimida hasta la temperatura objetivo en 300 milisegundos, y se mantuvo el sustrato a la temperatura objetivo durante 1 segundo.

Para determinar la pureza de aerosol y la dosis emitida, se colocó un filtro de Teflón de 2 µm (filtros ZEFLUOR PTFE, disponible en Zefon International, Inc., Ocala, FL) inmediatamente aguas abajo del aparato de identificación durante la generación de aerosol. Una vez recogido el aerosol a partir de la corriente de aire, se retiró el filtro, se extrajo con un volumen conocido de metanol de calidad para HPLC, y se analizaron el contenido de fármaco y la pureza. El sustrato de ensayo "usado" también se extrajo en cuanto a fármaco residual, y se tomó una muestra del conducto para aire del aparato de identificación para determinar la cantidad de deposición de aerosol dentro del aparato.

Se analizaron los extractos de filtro por medio de HPLC usando una columna de fase inversa C-18 (DI 4,6 mm, x 150 mm de longitud, relleno de 5 µm, Capcell Pak UG120, disponible en Shiseido Fine Chemicals, Tokyo, Japón) eluido con (1) agua/ácido trifluoroacético al 0,1 % y (2) acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1 % a un caudal de 1 ml/minuto con un gradiente lineal durante 24 minutos y un tiempo total de ensayo de 36 minutos. La detección fue desde 200-400 nm usando un detector de matriz de fotiodo. Se calculó la pureza midiendo las áreas de pico a partir del cromatograma obtenida a 225 nm. Se llevaron a cabo evaluaciones de pureza de confirmación por medio de inspección del intervalo completo de longitud de onda de 200-400 nm. Además, se analizó una parte de los extractos del filtro por medio de HPLC con detección espectrométrica de masa. Los análisis por medio de estos métodos alternativos dieron lugar a resultados de pureza similares cuando se comparó con los análisis de HPLC primarios.

Se usó un Impactador en Cascada de Anderson (ACI), un dispositivo de separación por tamaño de impacto inercial, para determinar la distribución de tamaño de partícula del aerosol. El ACI consiste en varias etapas, presentando cada etapa sucesiva un valor límite de tamaño más pequeño. Por medio de extracción y determinación de la masa de fármaco depositado en cada etapa, es posible estimar la distribución de tamaño de partículas del aerosol. El ACI se colocó inmediatamente aguas abajo del aparato de identificación. De nuevo, se sometieron a extracción el conducto de aire y el sustrato para determinar el equilibrio de masas para cada accionamiento del dispositivo.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 Se produjeron aerosoles de condensación de loperamida y flunisolida por medio del aparato de identificación del sustrato usando sustratos perforados de acero inoxidable 304 que tenían las porosidades en %, espaciados de orificio y diámetros de orificios mostrados en la Tabla 1. Se revistieron por pulverización los sustratos con base libre de loperamida o base libre de flunisolida a densidades de revestimiento de 0,3 mg/cm² y 0,4 mg/cm², respectivamente. Se evaluaron las relaciones de flujo de aire (transversal:inferior) de 23:5 y 18:10. Se calentó rápidamente el sustrato hasta aproximadamente 400 °C para loperamida y aproximadamente 375 °C para flunisolida.

Tabla 1

Características de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable 304			
Sustrato n.º	Diámetro de Orificio, pulgadas (µm)	Espaciado de Orificios, pulgadas (µm)	% de Porosidad
1	0,005" (127)	0,015" (381)	5
2	0,005" (127)	0,009" (228,6)	10
3	0,005" (127)	0,005" (127)	20
4	0,010" (254)	0,03" (762)	5
5	0,010" (254)	0,018" (457,2)	10
6	0,010" (254)	0,010" (254)	20
7	0,010" (254)	0,004" (101,6)	40
8	0,020" (508)	0,059" (1498,6)	5
9	0,020" (508)	0,036" (914,4)	10
10	0,020" (508)	0,020" (508)	20
11	0,020" (508)	0,008" (203,2)	40
12	0,040" (1016)	0,118" (2997,2)	5
13	0,040" (1016)	0,016" (406,4)	40

- 15 Los resultados de pureza de aerosol para loperamida sometida a formación de aerosol a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 304 a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 23:5 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Formación de Aerosol de Loperamida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable				
% de Porosidad	Pureza de Aerosol (% ± DT)			
	Diámetro del Orificio, pulgadas (µm)			
	0,005" (127)	0,010" (254)	0,020" (508)	0,040" (1016)
5	94,6 ± 0	95,4 ± 1,1	95,3 ± 0,2	91,5 ± 0,1
10	96,3 ± 0,1	94,4 ± 0,3	94,9 ± 0,2	-
20	96,8 ± 0,4	96,3 ± 0,2	89,6 ± 0,8	-
40	-	96,1 ± 0,2	95,2 ± 0,6	94,1 ± 0,2

- 20 Los resultados de pureza de aerosol para loperamida sometida a formación de aerosol a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 304 a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 18:10 se presentan en la Tabla 3.

25

Tabla 3

Formación de Aerosol de Loperamida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable				
% de Porosidad	Pureza de Aerosol (% $\pm$ DT)			
	Diámetro del Orificio, pulgadas (μ m)			
	0,005" (127)	0,010" (254)	0,020" (- 508)	0,040" (1016)
5	93,9 $\pm$ 0	95,9 $\pm$ 0	95,2 $\pm$ 0,3	90,5 $\pm$ 0,4
10	96,9 $\pm$ 0,4	94 $\pm$ 0,2	94,8 $\pm$ 0,2	-
20	97,4 $\pm$ 0,1	96,4 $\pm$ 0,1	89,8 $\pm$ 0,6	-
40	-	96,8 $\pm$ 0,2	95 $\pm$ 0,5	94,5 $\pm$ 0,3

Los resultados de pureza de aerosol para flunisolida sometido a formación de aerosol a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 304 a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 23:5 se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

Formación de Aerosol de Flunisolida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable				
% de Porosidad	Pureza de Aerosol (% $\pm$ DE)			
	Diámetro del Orificio, pulgadas (μ m)			
	0,005" (127)	0,010" (254)	0,020" (508)	0,040" (1016)
5	73,6 $\pm$ 2,3	76,1 $\pm$ 0,1	77,9 $\pm$ 1,1	68,6 $\pm$ 1,1
10	82,7 $\pm$ 1,4	71,4 $\pm$ 0,7	72,7 $\pm$ 1,8	-
20	87,9 $\pm$ 2	80,6 $\pm$ 3,1	69,9 $\pm$ 0,3	-
40	-	84,2 $\pm$ 0,1	80 $\pm$ 1,3	74,3 $\pm$ 7,3

Los resultados de pureza de aerosol para flunisolida sometido a formación de aerosol a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 304 a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 18:10 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Formación de Aerosol de Flunisolida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable				
% de Porosidad	Pureza de Aerosol (% $\pm$ DT)			
	Diámetro del Orificio, pulgadas (μ m)			
	0,005" (127)	0,010" (254)	0,020" (508)	0,040" (1016)
5	80,1 $\pm$ 1,8	83,6 $\pm$ 1,4	77,8 $\pm$ 2	70,4 $\pm$ 1,1
10	81,4 $\pm$ 0,9	75,4 $\pm$ 1,2	77,2 $\pm$ 2,8	-
20	90,7 $\pm$ 0,7	80,8 $\pm$ 1,4	74,7 $\pm$ 1	-
40	-	85,6 $\pm$ 0,8	81,9 $\pm$ 1,2	77 $\pm$ 1

Ambos compuestos exhibieron tendencias similares en la pureza de aerosol con diámetro de orificio y porosidad crecientes. Ambos compuestos exhibieron la mayor pureza de aerosol con un diámetro de orificio de 0,005" (127 μ m) y un 20 % de porosidad (Sustrato n.º 3 de la Tabla 1). Loperamida fue menos sensible a los cambios de flujo de aire que flunisolida.

Ejemplo 2

Se produjeron aerosoles de sildenafil por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos de acero inoxidable 316 de 0,005" (127 μ m) de espesor que tenían un patrón escalonado regular de orificios circulares de 0,006" (152,4 μ m) de diámetro. Los orificios, que se formaron en el sustrato por medio de ataque químico ocuparon aproximadamente un 27 % del área superficial total del sustrato. La distancia "d" entre los orificios fue de $3,5 \times 10^{-3}$ pulgadas (88,9 μ m).

Se revistieron los sustratos por pulverización con una solución de 15 mg/ml de base libre de sildenafil (aislada a partir de píldoras, disponible en Pfizer, Inc., Nueva York, NY) disuelta en diclorometano/metanol (2:1 en volumen:volumen) a densidades de revestimiento de 0,18, 0,50 y 1,07 mg/cm (espesores de revestimiento aproximados: 1,8, 5,0 y 10,7 μ m). El caudal total de aire (transversal + inferior) fue de 28,3 litros/minuto. Se

evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 7 es un gráfico de barras 700 que muestra la pureza de aerosol (%) y el rendimiento (%) 702 para una densidad de revestimiento de sildenafil de 0,18 mg/cm² en diversas condiciones de relación de flujo de aire 704 a 400 °C y 360 °C (último conjunto de datos). De las relaciones de flujo de aire sometidas a ensayo, se obtuvieron el rendimiento y la pureza de aerosol más elevados cuando se dirigió un 90 % del flujo de aire desde la parte inferior (lado no revestido) del sustrato (en referencia a la Figura 2B) y un 10 % desde la parte transversal del sustrato.

Se produjeron aerosoles de sildenafil por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de acero inoxidable 316 descritos anteriormente y un sustrato sólido de acero inoxidable 304 (es decir, no perforado). Los sustratos se revistieron por pulverización con una solución de 15 mg/ml de base libre de sildenafil (aislada a partir de píldoras, disponible en Pfizer, Inc., Nueva York, NY) disuelta en diclorometano/metanol (2:1 en volumen:volumen) a diversas densidades de revestimiento de fármaco. El caudal total de aire (transversal + inferior) fue de 28,3 litros/minuto. Se evaluaron las diversas relaciones de flujo de aire.

La Figura 8 es un diagrama 800 que muestra la pureza de aerosol (%) 802 de una base libre de sildenafil como función del espesor de revestimiento de fármaco 804. La curva 806 representa la pureza de aerosol para los sustratos perforados; la curva 808 representa la pureza de aerosol para los sustratos sólidos. Como se muestra en el diagrama 800, cuando se sometieron a ensayo los sustratos perforados con una relación de flujo de aire de 1:9 transversal:inferior, se obtuvieron niveles de pureza de aerosol de un 97 % o más con espesores de revestimiento de fármaco de hasta 6 µm. Para los sustratos sólidos con un 100 % de flujo de aire dirigido en la dirección transversal del sustrato, la pureza de aerosol disminuyó rápidamente a medida que aumentó el espesor del revestimiento. Los espesores de revestimiento de fármaco mayores de aproximadamente 1 µm dieron como resultado niveles de pureza de aerosol por debajo de un 97 %. Cuando se aumentó el espesor de revestimiento de fármaco hasta 2 µm, los niveles de pureza de aerosol disminuyeron hasta un 94 % y por debajo.

Ejemplo 3

Se produjeron aerosoles de condensación de bumetanida por medio del aparato de identificación del sustrato usando los sustratos perforados de acero inoxidable 316 descritos con anterioridad. Los sustratos se revistieron por pulverización con una solución de 50 mg/ml de base libre de bumetanida (disponible en Solmag S.p.A., Garbagnate, Italia) disuelto en diclorometano/metanol (50:50 en volumen:volumen) a una densidad de revestimiento de 0,07 mg/cm² (espesor de revestimiento aproximado: 0,7 µm). El caudal total de aire fue de 20 litros/minuto.

Como se ha comentado anteriormente, en determinados casos, la oxidación de los sustratos de acero inoxidable antes de la vaporización del fármaco tiene como resultado una mayor pureza de aerosol. Por tanto, los sustratos perforados de acero inoxidable se oxidaron térmicamente y se re-limpiaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente antes del revestimiento con el fármaco.

La Figura 9 es un gráfico de barras 900 que muestra la pureza de aerosol (%) 902 de una base libre de bumetanida a diversas relaciones de flujo de aire 904. Como se muestra en el gráfico 900, a medida que aumenta el porcentaje de flujo de aire que pasa en dirección transversal (opuesta a la dirección desde debajo de la parte inferior, lado no revestido), disminuye el nivel de pureza del aerosol. No obstante, el nivel de pureza de aerosol permaneció en un 98 %, cuando pasa una cantidad tan pequeña como un 5 % de flujo de aire a través del sustrato.

La Tabla 6 presenta unos datos de pureza de aerosol como función de la relación de flujo y densidad de revestimiento de fármaco para la formación de aerosol de una base libre de bumetanida a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 oxidado térmicamente (n = 3 para cada condición sometida a ensayo). El caudal total de aire fue de 20 litros/minuto.

Tabla 6

Formación de Aerosol de Bumetanida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable			
% de Porosidad	Densidad de Revestimiento de Fármaco (mg/cm ²)		
	0,08	0,26	0,58
100:0	95,8 ± 0,6	94,8 ± 0,2	90,7 ± 0,4
90:10	99,2 ± 0,1	98,6 ± 0,1	98,4 ± 0,3
0:100	99,3 ± 0,1	98,9 ± 0,1	98,7 ± 0,3

Los datos que se muestran en la Tabla 6 indican que se mantuvo la pureza de aerosol elevada a medida que aumentó el espesor de revestimiento de fármaco, cuando el aire fluyó a través de la parte inferior del sustrato (relación de flujo de aire de 90:10 y 0:100). Incluso un aumento de siete veces la densidad de revestimiento de

fármaco (de 0,08 a 0,58 mg/cm²) no dio lugar a una disminución significativa de la pureza de aerosol. Se comprobó que la adición de una pequeña cantidad de flujo de aire a través de sustrato proporcionaba un aumento significativo de la cantidad de fármaco que se pudo revestir sobre la superficie del sustrato perforado.

La pureza de aerosol de bumetanida sometida a formación de aerosol a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 316 oxidados térmicamente se midió como función por un lado de la densidad de revestimiento de fármaco y por otro, de la relación de flujo de aire. Se sometieron a ensayo las densidades de revestimiento de fármaco de 0,07, 0,10 y 0,14 mg/cm², a relaciones de flujo de aire transversal:inferior de 0:100, 50:50 y 100:0. El caudal total de aire fue de 20 litros/minuto.

La Tabla 7 presenta los datos de pureza de aerosol como función de la relación de flujo de aire y densidad de revestimiento de fármaco para la formación de aerosol de bumetanida a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 oxidado térmicamente (n = 3 para cada condición sometida a ensayo). El caudal total de aire fue de 20 litros/minuto.

Tabla 7

<u>Formación de Aerosol de Bumetanida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable</u>				
% de Porosidad	Densidad de Revestimiento de Fármaco (mg/cm ²)			
	Pureza Media de Aerosol (%)	Desv. Típica Relativa (%)	Pureza Media de Aerosol (%)	Desv. Típica Relativa (%)
100:0	95,7	0,38	94,8	0,14
50:50	98,8	0,08	98,9	0,02
0:100	98,8	0,06	98,8	0,08

La Tabla 8 presenta los datos de pureza de aerosol emitida y dosis de fármaco emitida como función de la relación de flujo de aire para la formación de aerosol de bumetanida a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 oxidado térmicamente (n = 3 para cada condición sometida a ensayo). El caudal total de aire fue de 20 litros/minuto.

Tabla 8

<u>Formación de Aerosol de Bumetanida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable</u>				
Flujo de Aire (Transversal:Inferior)	Pureza Emitida de Aerosol (%)	DT (%)	Dosis de Fármaco Emitida (%)	DT (%)
100:0	96,4	0,2	75	7
50:50	98,4	0,2	89	7
0:100	98,5	0,1	82	14

Se calculó la dosis de fármaco emitido usando la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis de Fármaco Emitido} = \frac{\text{Fármaco Sometido a Formac. Aerosol (\%)}}{\text{Fármaco Revestido (\%)}}$$

Los datos presentados en las Tablas 7 y 8 se representan gráficamente en la Figura 10, que es un diagrama 100 que muestra la pureza de aerosol (%) 1002 de base libre de bumetanida de una densidad 1004 de revestimiento de fármaco. Los datos mostrados en las Tablas 7 y 8 y la Figura 10 corroboran los resultados que se muestran en la Figura 9, en la que se observaron puridades de aerosoles mayores cuanto mayor fue la proporción de flujo de aire dirigida a través del sustrato. Estos datos sustentan la conclusión de que la adición de flujo de aire desde la parte de debajo del sustrato permite revestir una cantidad mayor de fármaco sobre la superficie del sustrato perforado, sin pérdida de pureza de aerosol.

Los efectos de variación de la relación de flujo de aire sobre el tamaño de partícula sometida a formación de aerosol también se examinaron. La Tabla 9 muestra el diámetro medio aerodinámico másico (MMAD), la desviación típica geométrica (GSD) y el % de recuperación de fármaco para la formación de aerosol de bumetanida a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 316 oxidados térmicamente, a varias relaciones de flujo de aire (n = 3 para cada condición sometida a ensayo). La densidad de revestimiento de fármaco fue de aproximadamente 0,07 mg7cm². El caudal total de aire fue de 28,3 litros/minuto.

Tabla 9

Formación de Aerosol de Bumetanida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable			
Flujo de Aire (Transversal:Inferior)	MMAD (μm)	GSD	% de Recuperación de Fármaco
100:0	$3,6 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5$	63 ± 13
90:10	$2,7 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	78 ± 10
0:100	$0,4 \pm 0,0$	$2,4 \pm 0,1$	69 ± 8

Como se muestra en la Tabla 9, el tamaño de partícula (MMAD) tendió a disminuir a medida que aumentó la proporción de flujo de aire que viene a través del sustrato (al contrario que en la dirección transversal del sustrato), permitiendo ajustar el tamaño de partícula de fármaco sometido a formación de aerosol en un intervalo deseado simplemente variando la relación de flujo de aire transversal:inferior. El tamaño de partícula de fármaco muy pequeño obtenido con una relación de flujo de aire transversal:inferior de 0:100 puede indicar que existe sustancialmente más dilución del compuesto de fármaco vaporizado en la corriente de aire que con la configuración de flujo de aire convencional (100 % en la dirección transversal).

Los efectos de variación de la densidad de revestimiento de fármaco y relación de flujo de aire sobre el tamaño de partícula sometida a formación de aerosol también se examinaron. La Tabla 10 muestra el diámetro medio aerodinámico másico (MMAD) y la Desviación Típica (DT) para la formación de aerosol de bumetanida a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 oxidado térmicamente, a varias densidades de revestimiento de fármaco y relaciones de flujo de aire ($n = 3$ para cada condición sometida a ensayo). El caudal total de aire fue de 28,3 litros/minuto.

Tabla 10

Formación de Aerosol de Bumetanida a partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable			
Densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2)	Flujo de Aire (Transversal:Inferior)	MMAD Media (μm)	DT (%)
0,08	90:10	2,21	0,4
0,26	90:10	1,6	0,2
0,58	100:0	1,7	0,2
	90:10	1,9	0,1
	0:100	0,9	0,1

Los datos presentados en la Tabla 10 se ilustran gráficamente en la Figura 11, que es un diagrama 1100 de MMAD medio 902 en función de la relación de flujo de aire (transversal:inferior) 1104. Las curvas 1106, 1108 y 1110 representan densidades de revestimiento de fármaco de 0,08, 0,26 y 0,58 g/cm^2 , respectivamente.

Los datos mostrados en la Tabla 10 y la Figura 11 sustancian los descubrimientos previos de que el tamaño de partícula (MMAD) disminuye a medida que la proporción de flujo de aire que viene a través del sustrato aumenta, debido a una mezcla mayor del fármaco con el aire.

Ejemplo 4

Se produjeron aerosoles de condensación de vardenafilo por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de acero inoxidable. Se revistieron los sustratos por pulverización con una solución de 20 mg/ml de base libre de vardenafilo (aislado a partir de sal de HCl trihidratada disponible en Bosche Scientific, LLC, Nueva Brunswick, NJ) en diclorometano/metanol (3:1 volumen:volumen) a densidades de revestimiento de fármaco de 0,112, 0,334 y 0,883 mg/cm^2 (espesor de revestimiento aproximado: 1,12, 3,34 y 8,83 μm). El caudal total de aire fue de 28,3 litros/minuto. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Tabla 11 presenta los datos de pureza de aerosol como función del espesor de película de fármaco, temperatura de sustrato y relación de flujo de aire para formación de aerosol de vardenafilo a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 ($n = 3$ para cada condición sometida a ensayo, a menos que se indique lo contrario).

Tabla 11

Pureza de Aerosol de Vardenafilo Sometido a Formación de Aerosol a Partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable							
Espesor de Película de Fármaco (µm)	Control de Revestimiento	Pureza de Aerosol (%)					
		Relación de Flujo de Aire (Transversal:Inferior)					
		100:0			75:25		
		Temperatura del Sustrato (°C)					
		350	400	425	350	400	425
1,12	98,9*	95,3	95,3	95,0	97,0	96,6	96,6
3,34	98,8*	92,5	88,9	88,7	95,8	95,7	95,6
8,83	98,9*	89,5	83,2**	80,8	96,1	93,2	93,3
* n = 4							
** n = 2.							

En general, se obtuvieron las purezas mayores de fármaco de vardenafilo con una relación de flujo de aire de 75:25 (transversal:inferior) que con una relación de flujo de aire de 100:0. Se observó una disminución de las purezas de aerosol a medida que aumentó el espesor de película de fármaco. Este efecto fue más pronunciado con una relación de flujo de aire de 100:0 que con una relación de flujo de aire de 75:25. La pureza de aerosol también tiende a disminuir a medida que aumenta la temperatura del sustrato durante la formación de aerosol.

La Tabla 12 presenta los datos de rendimiento de fármaco sometido a formación de aerosol como función del espesor de película de fármaco, temperatura de sustrato y relación de flujo de aire para la formación de aerosol de vardenafilo a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 (n = 3 para cada condición sometida a ensayo, a menos que se especifique lo contrario).

Tabla 12

Rendimiento de Fármaco de Vardenafilo Sometido a Formación de Aerosol a Partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable						
Espesor de Película de Fármaco (µm)	Rendimiento de Fármaco Sometido a Formación de Aerosol (%)					
	Relación de Flujo de Aire (Transversal:Inferior)					
	100:0			75:25		
	Temperatura del Sustrato (°C)					
	350	400	425	350	400	425
1,12	78,1	73,1	72,3	91,8	95,2	98,9
3,34	70,8*	68,8	67,6	89,1	86,5	84,2
8,83	33,6**	48,2	50,9	47,1**	89,2	85,4
* n = 1						
** n = 2.						

Como con las purezas de fármaco (mostradas en la Tabla 12), se obtuvieron rendimientos de fármaco de vardenafilo con una relación de flujo de aire de 75:25 (transversal:inferior) mayores que con una relación de flujo de aire de 100:0. También se apreció que los rendimientos de fármaco sometido a formación de aerosol disminuyeron a medida que aumentó el espesor de la película de fármaco. De nuevo, este efecto fue menos pronunciado con una relación de flujo de aire de 75:25 que con una relación de flujo de aire de 100:0.

En resumen, la relación de flujo de aire de 75:25 (transversal:inferior) produjo buenos resultados en términos tanto de pureza de aerosol como de rendimiento de fármaco para vardenafilo sometido a formación de aerosol a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316. A las temperaturas de formación de aerosoles de 350 °C, tanto la pureza de aerosol como el rendimiento fueron buenos con una relación de flujo de aire de 75:25 y un espesor de película de fármaco menor de 3,3 µm. A temperaturas de sustrato de 400 °C y 425 °C, tanto la pureza de aerosol como el rendimiento fueron similares con relaciones tanto de 75:25 como de 100:0.

Ejemplo 5

Se produjeron aerosoles de condensación de tadalafil por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de acero inoxidable. Los sustratos se revistieron por pulverización con una solución de 20 mg/ml de base libre de tadalafil (aislado a partir de sal de HCl trihidratada disponible en Bosch Scientific, LLC, Nueva Brunswick, NJ) en diclorometano/metanol (3:1 en volumen:volumen) a densidades de revestimiento de fármaco de 0,236, 0,604 y 1,17 mg/cm² (espesor de revestimiento aproximado: 2,36, 6,04 y 11,7 µm). El caudal total de aire fue de 28,3 litros/minuto. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Tabla 13 presenta los datos de pureza de aerosol como función del espesor de película de fármaco, temperatura de sustrato y relación de flujo de aire para la formación de aerosol de tadalafil a partir de un sustrato perforado de

acero inoxidable (n = 3 para cada condición sometida a ensayo, a menos que se especifique lo contrario).

Tabla 13

Pureza de Aerosol de Tadalafilo Sometido a Formación de Aerosol a Partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable									
Espesor de Película de Fármaco (µm)	Control de Revestimiento	Pureza de Aerosol (%)							
		Relación de Flujo de Aire (Transversal:Inferior)							
		100:0				75:25			
		Temperatura del Sustrato (°C)							
		325	350	375	400	325	350	375	400
2,36	99,9*	97,8	98,0	97,4	97,8	99,2	98,9	98,8	99,0
6,04	99,9*	98,6	96,2	95,1	93,2	98,8	98,6	97,9	97,2
11,70	99,9*	-	92,6	87,5	84,0	--	97,0	96,0	95,1
* n = 4									

Como con vardenafilo, se obtuvieron purezas de fármaco de tadalafilo con una relación de flujo de aire de 75:25 (transversal: inferior) más elevadas que con una relación de flujo de aire de 100:0. También se observó que las purezas de aerosol disminuían a medida que aumentaba el espesor de película de fármaco. De nuevo, este efecto fue mucho más pronunciado con una relación de flujo de aire de 100:0 que con una relación de flujo de aire de 75:25. También, la pureza de aerosol tendió a disminuir a medida que aumentó la temperatura del sustrato durante la formación de aerosol.

La Tabla 14 presenta los datos de rendimiento de fármaco como función del espesor de película, temperatura de sustrato y relación de flujo de aire para la formación de aerosol de tadalafilo a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316 (n = 3 para cada condición sometida a ensayo, a menos que se indique lo contrario).

Tabla 14

Rendimiento de Fármaco de Tadalafilo Sometido a Formación de Aerosol a Partir de Sustratos Perforados de Acero Inoxidable								
Espesor de Película de Fármaco (µm)	Rendimiento de Fármaco Sometido a Formación de Aerosol (%)							
	Relación de Flujo de Aire (Transversal:Inferior)							
	100:0				75:25			
	Temperatura del Sustrato (°C)							
	325	350	375	400	325	350	375	400
2,36	76,6	81,1	89,1	88,9	73,5	99,0	95,2	99,7
6,04	25,7*	66,9	60,4	76,6	26,1	40,2	85,3*	96,8
11,70	--	58,2	69,0	78,7	--	68,0	80,6	80,2
* n = 2.								

Como con vardenafilo, se obtuvieron rendimientos de fármaco de tadalafilo con una relación de flujo de aire de 75:25 (transversal:inferior) mayores que con una relación de flujo de aire de 100:0. También se apreció que los rendimientos de fármaco sometido a formación de aerosol disminuyeron a medida que aumentó el espesor de la película de fármaco. De nuevo, este efecto fue menos pronunciado con una relación de flujo de aire de 100:0 que con una relación de flujo de aire de 75:25. En general, mayores temperaturas de sustrato durante la formación de aerosol tendieron a dar como resultado rendimientos de fármaco más elevados.

En resumen, la relación de flujo de aire de 75:25 (transversal:inferior) produjo buenos resultados en términos tanto de pureza de aerosol como de rendimiento de fármaco para tadalafilo sometido a formación de aerosol a partir de un sustrato perforado de acero inoxidable 316. La relación de flujo de aire 100:0 dio como resultado rendimientos de fármaco menores (< 85 %), incluso a temperaturas de sustrato de 400 °C. La relación de flujo de aire de 75:25, a temperaturas de sustrato de 350 °C y espesores de película de fármaco de 11,7 µm o más, dio como resultado rendimientos de fármaco menores de un 70 %. Las temperaturas de sustrato de 375 °C y 400 °C dan como resultado rendimientos de aproximadamente un 80 %. La relación de flujo de aire de 75:25, a temperaturas de sustrato de 375 °C y espesores de película de fármaco de 11,7 µm, dio como resultado buenos rendimientos de fármaco y purezas de fármaco de aproximadamente un 96 %.

Ejemplo 6

Se produjeron aerosoles de condensación de fentanilo por medio del aparato de identificación de sustrato usando una película de poliimida no perforada (película de poliimida KAPTON®, disponible en DuPont, Wilmington, DE). Se

Se midió la pureza de aerosol del fármaco revestido por medio de HPLC inicialmente (tiempo de almacenamiento 0) y a diversos intervalos de tiempo hasta 90 semanas. La Figura 12 es un gráfico de barras 1200 que muestra la pureza de aerosol (%) 1202 de una película de poliimida revestida con fentanilo como función del tiempo de almacenamiento 1204 a 40 °C. La pureza de aerosol de película de poliimida revestida de fentanilo permaneció muy elevada ($\approx 99,7\%$) tras 90 semanas de almacenamiento.

Ejemplo 7

Se produjeron aerosoles de condensación de proclorperazina por medio del aparato de identificación de sustrato usando una película de poliimida perforada (película de poliimida KAPTON®, disponible en DuPont, Wilmington, DE). Se formaron trazas de dispositivo de calentamiento de cobre sobre una superficie de una lámina de película de poliimida. Se formaron orificios entre las trazas de dispositivo de calentamiento por medio de ataque químico. Se revistieron por medio de pulverización las unidades de calentamiento de la película de poliimida sobre la superficie de la película de poliimida con una solución de 25 mg/ml de base libre de proclorperazina (disponible en Industria Chimica Milanese, Milán, Italia) en acetona. El caudal total de aire fue de 28,3 litros/minuto. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire.

Se midió la pureza de aerosol de proclorperazina sometida a formación de aerosol a partir de unidades de calentamiento de película de poliimida perforada a diversos espesores de revestimiento de fármaco y relaciones de flujo de aire de 0:100, 90:10 y 100:0 transversal:inferior. La Figura 13 es un diagrama 1300 que muestra la pureza de aerosol (%) 1302 de proclorperazina a diversos espesores de revestimiento de fármaco 1304. Las curvas 1306, 1308 y 1310 representan las relaciones de flujo de aire transversal:inferior de 0:100, 90:10 y 100:0, respectivamente. Como control, la curva 1312 representa la formación de aerosol de proclorperazina a partir de un sustrato no perforado de acero inoxidable 304. La línea de puntos 1314 representa la pureza de aerosol revestido.

Como se ha observado previamente con la formación de aerosol de diversos fármacos a partir de sustratos perforados de acero inoxidable, a medida que aumenta el porcentaje de flujo de aire que sale de debajo del lado inferior del sustrato, también aumenta el nivel de pureza del aerosol, y se puede usar un mayor espesor de revestimiento de fármaco. Cuando un 100 % del flujo de aire viene a través del sustrato, se obtienen niveles de pureza de aerosol de un 98 % o más hasta un espesor de revestimiento de fármaco de al menos 30 μm .

Se comparó la pureza de aerosol revestido con la pureza de aerosol de proclorperazina vaporizada a partir de sustratos de película de poliimida que tienen orificios "pequeños" y "grandes" (referencia a las Figuras 2A y 2B). El espesor de revestimiento de fármaco fue de 14 μm ; el flujo total de aire fue de 30 litros/minuto. Los datos procedentes de este conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 15 siguiente.

Tabla 15

Vaporización de Proclorperazina a partir de Sustratos Perforados de Película de Poliimida				
Pureza de Aerosol Revestido (%)	Pureza de Aerosol (%)			
	Orificios Pequeños		Orificios Grandes	
	Relación de Flujo de Aire (transversal:inferior)		Relación de Flujo de Aire (transversal:inferior)	
	100:0	75:25	100:0	75:25
98,85	94,8	97,4	97,1	97,7

Para los dispositivos de calentamiento con orificios pequeños, la pureza de aerosol disminuyó desde un 97,4 % hasta un 94,8 % a medida que se aumentó el flujo de aire que venía a través del sustrato desde un 75 % hasta un 100 %. Para los dispositivos de calentamiento de orificio grande, no hubo diferencia significativa en la pureza de aerosol a medida que aumentó la cantidad relativa de flujo de aire que venía a través del sustrato. Se piensa que la pureza mayor de lo esperado de aerosol procedente de los sustratos de orificio grande con un 100 % de flujo de aire transversal se debe a la presencia de aire que fluye a través de los elementos de calentamiento, aunque no se conduzca directamente hacia arriba desde la parte inferior del sustrato.

Ejemplo 8

Se produjeron aerosoles de condensación de adenosina por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida. Los sustratos se revistieron por medio de pulverización con una base libre de adenosina a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y

temperaturas de vaporización.

La Figura 14 es un diagrama 1400 que muestra la pureza de aerosol (%) 1402 de una base libre de adenosina sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1404. Las curvas 1406 y 1408 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 litros por minuto) y temperaturas de vaporización de 375 °C y 350 °C, respectivamente. Las curvas 1410 y 1412 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 375 °C y 350 °C, respectivamente.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 1400, se lograron purezas de aerosol más elevadas usando temperaturas de vaporización más bajas (350 °C en vez de 375 °C) y un flujo de aire mayor por todo el sustrato en vez de en la dirección transversal del sustrato. La pureza de aerosol mostró una disminución que aumenta en la densidad de revestimiento de fármaco.

Ejemplo 9

Se produjeron aerosoles de condensación de baclofeno por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida. Los sustratos se revistieron por pulverización con una base libre de baclofeno a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 15 es un diagrama 1500 que muestra la pureza de aerosol (%) 1502 de una base libre de baclofeno sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1504. Las curvas 1506 y 1508 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 300 °C y 350 °C, respectivamente. Las curvas 1510 y 1512 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 330 °C y 350 °C, respectivamente. Los puntos de datos 1514 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 27:1 y una temperatura de vaporización de 350 °C.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 1500, se lograron purezas de aerosol más elevadas usando temperaturas de vaporización más bajas (330 °C en vez de 350 °C) y un flujo de aire mayor a través del sustrato en vez de en la dirección transversal del sustrato. Se obtuvieron purezas de fármaco muy pobres de alrededor de un 20 % cuando casi el flujo de aire se dirigió en la dirección transversal del sustrato (relación 27:1). La pureza de aerosol mostró una disminución al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco.

Ejemplo 10

Se produjeron aerosoles de condensación de ciclesonida por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos no perforados de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con una base libre de ciclesonida a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 16 es un diagrama 1600 que muestra la pureza de aerosol (%) 1602 de una base libre de ciclesonida sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1604. Las curvas 1606, 1608, 1610 y 1612 muestran los datos de pureza de aerosol para un fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de película de poliimida. Las curvas 1606 y 1608 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 360 °C, respectivamente. Las curvas 1610 y 1612 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 360 °C, respectivamente.

Las curvas 1614 y 1616 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado a partir de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometido a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire (es decir, un 100 % de flujo de aire se dirigió en sentido transversal al sustrato). Las curvas 1614 y 1616 representan temperaturas de vaporización de 320 °C y 350 °C, respectivamente.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 1600, se lograron purezas de aerosol más elevadas usando un flujo de aire mayor a través del sustrato en vez de en la dirección transversal del sustrato. Se obtuvieron purezas de aerosol mayores usando temperaturas de vaporización más bajas (325 °C en vez de 360 °C) para los sustratos perforados de película de poliimida con una relación de flujo de aire de 1:3. Esta tendencia se invirtió ligeramente para los sustratos de perforados de película de poliimida con una relación de flujo de aire de 3:1. La pureza de aerosol disminuyó al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco. Esta tendencia se observó particularmente con sustratos de acero inoxidable.

Ejemplo 11

Se produjeron aerosoles de condensación de fumarato de ciclobenzaprina por medio del aparato de identificación del sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida. Los sustratos se revistieron por pulverización con fumarato de ciclobenzaprina a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 17 es un diagrama 1700 que muestra la pureza de aerosol (%) 1702 de fumarato de ciclobenzaprina sometido a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1704. La curva 1706 representa un control de revestimiento de fármaco. La curva 1708 representa una relación de flujo de aire transversal:inferior de 6:1 (24:4 LPM) y una temperatura de vaporización de 375 °C. La curva 1710 representa una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y una temperatura de vaporización de 350 °C. La curva 1712 representa una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:1 (14:14 LPM) y una temperatura de vaporización de 350 °C.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 1700, las tres condiciones de ensayo proporcionaron purezas de aerosol excelentes (> 99,7 %). En general, las purezas de aerosol mejoraron usando temperaturas de vaporización bajas (350 °C en vez de 375 °C) y un flujo de aire elevado a través del sustrato en vez de en la dirección transversal del sustrato. Los mejores resultados se lograron usando una temperatura de vaporización de 350 °C y una relación de flujo de aire de 3:1, aunque este conjunto de condiciones de ensayo fue ligeramente más sensible a aumentos de la densidad de revestimiento de fármaco. En general, aunque la pureza de aerosol mostró una disminución al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco, este efecto no fue significativo en ninguna de las condiciones de ensayo.

Ejemplo 12

Se produjeron aerosoles de condensación de fumarato de difenhidramina por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos no perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con fumarato de difenhidramina a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 18 es un diagrama 1800 que muestra la pureza de aerosol (%) 1802 de un fumarato de difenhidramina sometido a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1804. Las curvas 1806, 1808, 1810 y 1812 muestran los datos de pureza de aerosol para el fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de película de poliimida. Las curvas 1806 y 1808 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 350 °C, respectivamente. Las curvas 1810 y 1812 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 350 °C, respectivamente.

Las curvas 1814 y 1816 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado a partir de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometido a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire (es decir, un 100 % de flujo de aire se dirigió en sentido transversal al sustrato). Las curvas 1814 y 1816 representan temperaturas de vaporización de 350 °C y 400 °C, respectivamente.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 1800, se lograron purezas de aerosol más elevadas usando temperaturas de vaporización bajas (325 °C en vez de 350 °C) y un flujo de aire mayor a través del sustrato en vez de en la dirección transversal del sustrato. Para los sustratos de película de poliimida, la pureza de aerosol mostró cierta disminución con aumentos de la densidad de revestimiento de fármaco. Esta tendencia se observó particularmente con los sustratos de acero inoxidable.

Ejemplo 13

Se produjeron aerosoles de condensación de flunisolida por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida, sustratos perforados de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica, y sustratos perforados de acero inoxidable tratados con SULFINERT. (SULFINERT es un silicio amorfo. Los sustratos de acero inoxidable tratados con SULFINERT se obtuvieron a partir de Restek Corp., Bellefonte, PA). Los sustratos se revistieron por pulverización con base libre de flunisolida a diversas densidades de revestimiento. Todas las muestras se sometieron a ensayo usando una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM). Se evaluaron diversas temperaturas de vaporización.

La Figura 19 es un diagrama 1900 que muestra la pureza de aerosol (%) 1902 de una base libre de flunisolida sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 1904. La curva 1906 representa un control de revestimiento de fármaco. Las curvas 1908 y 1910 muestran datos de pureza de aerosol para un fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 316 sometido a pasivación térmica a temperaturas de vaporización de 325 °C y 375 °C, respectivamente. Las curvas 1912 y 1914 muestran

datos de pureza de aerosol para un fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de acero inoxidable 316 tratado con SULFINERT a temperaturas de vaporización de 325 °C y 375 °C, respectivamente. Las curvas 1916 y 1918 muestran datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de película de poliimida a temperaturas de vaporización de 350 °C y 375 °C, respectivamente.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 1900, para los sustratos de película de poliimida y los sustratos de acero inoxidable tratados con SULFINERT, una mayor temperatura de vaporización tuvo un escaso efecto en la pureza de aerosol. Para los sustratos de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica, las purezas de aerosol mostraron una disminución significativa con aumentos de la temperatura de vaporización a densidades de revestimiento de fármaco elevados.

Ejemplo 14

Se produjeron aerosoles de condensación de propionato de fluticasona por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos no perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica. Se revistieron los sustratos por pulverización con propionato de fluticasona a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 20 es un diagrama 2000 que muestra la pureza de aerosol (%) 2002 de propionato de fluticasona como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2) 2004. Las curvas 2006, 2008, 2010 y 2012 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de película de poliimida. Las curvas 2006 y 2008 presentan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 350 °C, respectivamente. Las curvas 2010 y 2012 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C y 350 °C, respectivamente.

Las curvas 2014 y 2016 muestran datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometidos a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire (es decir, un 100 % del flujo de aire se dirigió en sentido transversal al sustrato). Las curvas 2014 y 2016 representan temperaturas de vaporización de 320 °C y 350 °C, respectivamente.

Como se puede observar a partir de los datos presentados en el diagrama 2000, para los sustratos de película de poliimida, las cuatro condiciones de ensayo proporcionaron purezas de aerosol excelentes ($> 97\%$). Para este fármaco particular sometido a formación de aerosol procedente de sustratos de película de poliimida, ni la temperatura de vaporización ni la relación de flujo de aire parecen tener un efecto significativo sobre la pureza de aerosol. Para los sustratos de acero inoxidable, se obtuvieron purezas de fármaco elevadas a temperaturas de vaporización bajas. La densidad de revestimiento de fármaco tuvo un efecto significativo sobre las purezas de aerosol para el fármaco vaporización procedente de los sustratos de acero inoxidable.

Ejemplo 15

Se produjeron aerosoles de condensación de fumarato de mometasona por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida, sustratos no perforados de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica y sustratos no perforados de acero inoxidable tratado con SULFINATE. Los sustratos se revistieron por pulverización con fumarato de mometasona a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron las muestras de película de poliimida usando una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM). Se evaluaron las muestras de acero inoxidable sin relación de flujo de aire. Se evaluaron diversas temperaturas de vaporización.

La Figura 21 es un diagrama 2100 que muestra la pureza de aerosol (%) 2102 de fumarato de mometasona sometido a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2) 2104. Las curvas 2106, 2108 y 2110 muestran datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado a partir de sustratos perforados de película de poliimida a temperaturas de vaporización de 280 °C, 325 °C y 375 °C, respectivamente. El punto de datos 2112 muestra los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 tratado con SULFINERT a una temperatura de vaporización de 350 °C. El punto de datos 2114 muestra datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometidos a pasivación térmica a una temperatura de vaporización de 350 °C.

Como puede apreciarse a partir de los datos presentados en el diagrama 2100, para los sustratos de película de poliimida, una mayor temperatura de vaporización tuvo escaso efecto sobre la pureza de aerosol. Por otra parte, la densidad de revestimiento de fármaco tuvo un efecto sobre la pureza de aerosol. Las purezas de aerosol para sustratos de acero inoxidable tanto tratado con SULFINERT como sometido a pasivación térmica fueron pobres.

Ejemplo 16

Se produjeron aerosoles de condensación de fumarato de paroxetina por medio del aparato de identificación del sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos no perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con fumarato de paroxetina a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 22 es un diagrama 2200 que muestra la pureza de aerosol (%) 2202 de fumarato de paroxetina sometido a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2) 2204. Las curvas 2206, 2208, 2210 y 2212 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de película de poliimida. Las curvas 2206 y 2208 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y una temperatura de vaporización de 375 °C y 350 °C, respectivamente. Las curvas 2210 y 2212 representan un relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:3 (7:21 LPM) y temperaturas de vaporización de 375 °C y 350 °C, respectivamente.

Las curvas 2214 y 2216 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometido a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire (es decir, un 100 % del flujo de aire se dirigió en sentido transversal al sustrato). Las curvas 2214 y 2216 representan temperaturas de vaporización de 320 °C y 400 °C, respectivamente.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 2200, para los sustratos de película de poliimida, se lograron purzas de aerosol elevadas usando temperaturas de vaporización bajas (350 °C en vez de 375 °C) y un flujo de aire mayor a través del sustrato en vez de en sentido transversal al sustrato. Los sustratos de acero inoxidable proporcionaron purzas de aerosol pobres en general. Para los sustratos tanto de acero inoxidable como de película de poliimida, las purzas de aerosol disminuyeron al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco.

Ejemplo 17

Se produjeron aerosoles de condensación de tadalafil por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con base libre de tadalafilo a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 23 es un diagrama 2300 que muestra la pureza de aerosol 2302 de una base libre de tadalafilo sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2) 2304. La curva 2306 representa un control de revestimiento de fármaco. Las curvas 2308, 2310, 2312 y 2314 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:0 (27:0 LPM) y temperaturas de vaporización de -325 °C, 350 °C, 375 °C y 400 °C, respectivamente. Las curvas 2316, 2318, 2320 y 2322 representan una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 325 °C, 350 °C, 375 °C y 400 °C, respectivamente.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 2300, se lograron purzas de aerosol más elevadas usando temperaturas de vaporización más bajas y un mayor flujo de aire a través del sustrato en vez de en sentido transversal al sustrato. Aunque, en general, las purzas de aerosol disminuyeron a medida que aumentó la densidad de revestimiento de fármaco, este efecto fue especialmente pronunciado a la relación de flujo de aire de 1:0.

Ejemplo 18

Se produjeron aerosoles de condensación de tizanadina por medio del aparato de identificación del sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida, sustratos no perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica y sustratos no perforados de acero inoxidable no sometidos a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con tizanadina a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 24 es un diagrama 2400 que muestra la pureza de aerosol (%) 2402 de una base libre de tizanadina como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm^2) 2404. Las curva 2406 representa el control de revestimiento de fármaco. Las curvas 2408, 2410 y 2412 muestran los datos de pureza de aerosol procedentes de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 sometido a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire y temperaturas de vaporización de 320 °C, 350 °C y 400 °C, respectivamente. La curva 2414 muestra los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable 304 no sometido a pasivación, sin relación de flujo de aire y una temperatura de vaporización de 400 °C.

Las curvas 2416 y 2418 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de película de poliimida. Las curvas 2416 y 2418 representan relaciones de flujo de aire

transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y 1:3 (7:21 LPM), respectivamente, y una temperatura de vaporización de 350 °C.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 2400, ambas muestras de película de poliimida mostraron un pureza de aerosol excelente (> 98 %), independientemente de la relación de flujo de aire. Para los sustratos de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica, la pureza de aerosol disminuyó al aumentar la temperatura de vaporización y la densidad de revestimiento de fármaco. Los sustratos de acero inoxidable no sometidos a pasivación térmica se comportaron de la manera más pobre de todos.

Ejemplo 19

Se produjeron aerosoles de condensación de vardenafilo por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos perforados de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con base libre de vardenafilo a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 25 es un diagrama 2500 que muestra la pureza de aerosol (%) 2502 de una base libre de vardenafilo sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 2504. La curva 2506 representa un control de revestimiento de fármaco. Las curvas 2508, 2510 y 2512 muestran datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de acero inoxidable 316 sometido a pasivación térmica, a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 1:0 y temperaturas de vaporización de 350 °C, 400 °C y 425 °C, respectivamente. Las curvas 2514, 2516 y 2518 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de acero inoxidable 316 sometido a pasivación térmica, a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 350 °C, 400 °C y 425 °C, respectivamente.

Las curvas 2520 y 2522 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de película de poliimida, a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 350 °C y 375 °C, respectivamente.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 2500, se obtuvieron las purzas de aerosol más elevadas a una relación de flujo de aire de 3:1 y una temperatura de vaporización de 350 °C, para los sustratos tanto de película de poliimida como de acero inoxidable. Estas condiciones también mostraron una sensibilidad muy pequeña frente a aumentos de la densidad de revestimiento de fármaco. Los peores resultados se obtuvieron con los sustratos de acero inoxidable a una relación de flujo de aire de 1:0 y temperaturas de vaporización de 400 °C y 425 °C. Bajo estas condiciones, se observó una disminución de la pureza de aerosol al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco.

Ejemplo 20

Se produjeron aerosoles de condensación de zaleplon por medio del aparato de identificación de sustrato usando sustratos perforados de película de poliimida y sustratos no perforados de acero inoxidable sometidos a pasivación térmica. Los sustratos se revistieron por pulverización con base libre de zaleplon a diversas densidades de revestimiento. Se evaluaron diversas relaciones de flujo de aire y temperaturas de vaporización.

La Figura 26 es un diagrama 2600 que muestra la pureza de aerosol (%) 2602 de una base libre de zaleplon sometida a formación de aerosol como función de la densidad de revestimiento de fármaco (mg/cm²) 2604. La curva 2606 representa un control de revestimiento de fármaco. Las curvas 2608 y 2610 muestran datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos perforados de película de poliimida, a una relación de flujo de aire transversal:inferior de 3:1 (21:7 LPM) y temperaturas de vaporización de 380 °C y 420 °C, respectivamente. Las curvas 2612 y 2614 muestran los datos de pureza de aerosol para fármaco vaporizado procedente de sustratos no perforados de acero inoxidable sometido a pasivación térmica, sin relación de flujo de aire y temperaturas de vaporización de 380 °C y 420 °C, respectivamente.

Como se puede apreciar a partir de los datos presentados en el diagrama 2600, las cuatro condiciones de ensayo proporcionaron purzas de aerosol excelentes (> 99,4 %). Para este fármaco particular, ni la temperatura de vaporización ni la relación de flujo de aire parecieron tener un efecto significativo sobre la pureza de aerosol, independientemente del sustrato. Aunque la pureza de aerosol disminuyó al aumentar la densidad de revestimiento de fármaco, este efecto pareció ser mínimo.

Ejemplo 21

Se disuelve o suspende fármaco en un disolvente (por ejemplo, diclorometano o metanol). La solución o suspensión se reviste hasta un espesor de aproximadamente 4 micras sobre un sustrato de acero inoxidable de aproximadamente 8 cm² de área superficial. El sustrato puede ser bien un papel metalizado de acero inoxidable convencional o un papel metalizado de acero inoxidable sometido a pasivación térmica. Se calienta el sustrato hasta

una temperatura suficiente para generar un vapor térmico (generalmente $\approx 350\text{ }^{\circ}\text{C}$) pero al menos hasta una temperatura de $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un flujo de aire normalmente de 20 l/min (1 m/s) que pasa sobre la película durante el calentamiento. El calentamiento se lleva a cabo en una cámara de volatilización equipada con un dispositivo de retención (tal como el descrito en los Ejemplos anteriores). Una vez completada la vaporización, el flujo de aire se hace discontinuo y se analiza el aerosol resultante en cuanto a pureza usando los métodos divulgados en la presente memoria. Si el aerosol resultante contiene menos de un 10 % de producto de degradación de fármaco, es decir, el $\text{TSR} \geq 9$, entonces el fármaco es un fármaco termo estable. Si, no obstante, a aproximadamente un espesor de 4 micras, se determinar más de un 10 % de degradación, el experimento se repite en las mismas condiciones, exceptuando que se usan espesores de película de aproximadamente 1,5 micras, y de aproximadamente 0,5 micras, respectivamente. Si se aprecia una disminución de los productos de degradación con respecto a un espesor de 4 micras en cualquier de estos espesores de película más finos, se representa gráficamente un diagrama de espesor de película frente a pureza y se extrapola hasta un espesor de película de 0,05 micras. Se usa el gráfico para determinar si existe un espesor de película en el que la película de aerosol sería tal que contenga menos de un 10 % de productos de degradación de fármaco. Si dicho punto existe sobre el gráfico, entonces el fármaco se define como un fármaco termo estable.

Ejemplo 22

Se disuelve fármaco (1 mg) o se suspende en una cantidad mínima de disolvente (por ejemplo, diclorometano o metanol). Se añade la solución o suspensión con una pipeta sobre la parte media de un pieza de 3 cm por 3 cm de papel metalizado de aluminio. Se enrolla el papel metalizado revestido alrededor del extremo de un vial de 1,5 cm de diámetro y se fija con parafina. Se precalienta una placa caliente hasta aproximadamente $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se coloca el vial con el lado de papel metalizado mirando hacia abajo. Se deja el vial sobre la placa caliente durante 10 s una vez ha dado comienzo la volatilización o descomposición. Tras la retirada de la placa caliente, se permite el enfriamiento del vial hasta temperatura ambiente. Se retira el papel metalizado, y se somete el vial a extracción con diclorometano seguido de NaHCO_3 acuoso saturado. Se agitan juntos los extractos orgánicos y acuoso, se separan y se seca el extracto orgánico sobre Na_2SO_4 . Se retira una alícuota de solución orgánica y se inyecta en un HPLC con fase inversa con detección por absorción de luz a 225 nm . Se prefiere un fármaco para la formación de aerosol en el que la pureza del fármaco aislado por medio de este método sea mayor de un 85 %. Dicho fármaco tiene un índice de descomposición menor de 0,15. El índice de descomposición se obtiene restando la fracción de pureza de aerosol (es decir, 0,85) de 1.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a realizaciones particulares, resulta evidente para los expertos en la técnica que se pueden llevar a cabo diversos cambios y modificaciones sin apartarse de la invención. Un experto ordinario en la técnica puede combinar las siguientes realizaciones o llevar a cabo diversas realizaciones diferentes y aspectos del método y dispositivo de la presente invención para adaptarlos a los usos y condiciones específicas. Como tal, se pretende que estos cambios y modificaciones, de forma apropiada y equitativa, se encuentren dentro del intervalo completo de equivalentes de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de administración de fármaco en aerosol que comprende una unidad de suministro de fármaco (130) que comprende un sustrato (108), **caracterizado por que** el sustrato tiene una superficie que contiene una pluralidad de orificios pasantes (132) conformados, en el que el aire fluye a través de dichos orificios, y en el que al menos una parte de la superficie está revestida de una composición de fármaco, en el que el sustrato tiene un espesor, y en el que los orificios son circulares y tienen un diámetro de al menos un valor tan grande como el espesor del sustrato.
- 10 2. El dispositivo de administración de fármaco en aerosol de la reivindicación 1 que además comprende un alojamiento (152) que define un conducto para el aire (164, 166), estando dicha unidad de suministro de fármaco en comunicación con dicho conducto para el aire y configurada para calentar la composición de fármaco revestida hasta una temperatura suficiente para vaporizar la composición de fármaco.
- 15 3. El dispositivo de administración de fármaco en aerosol de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el número y la separación entre los orificios es suficiente de forma que, cuando la composición de fármaco se vaporiza a partir del sustrato, el fármaco vaporizado exhibe una pureza que es mayor que la pureza de un fármaco vaporizado a partir de un sustrato que no incluye una pluralidad de orificios formados a través suyo.
- 20 4. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sustrato tiene un espesor de al menos 0,00127 cm ($5,0 \times 10^{-4}$ pulgadas).
- 25 5. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sustrato tiene un espesor dentro del intervalo de 0,00127 cm ($5,0 \times 10^{-4}$ pulgadas) a 0,0127 cm ($5,0 \times 10^{-3}$ pulgadas).
- 30 6. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la parte de la superficie que está revestida de una composición de fármaco tiene un área superficial dentro del intervalo de 8 mm² a 20 cm².
- 35 7. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la parte de la superficie que está revestida de una composición de fármaco tiene una porosidad dentro del intervalo de un 1 % a un 70 %.
8. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sustrato comprende un metal.
9. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 8, en el que el metal está seleccionado entre el grupo que consiste en acero inoxidable, aluminio, oro, cobre, titanio y sus combinaciones.
- 40 10. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 9, en el que el metal es acero inoxidable y en el que el acero inoxidable se ha sometido a pasivación térmica.
- 45 11. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 9, en el que el metal es acero inoxidable y en el que el acero inoxidable está tratado con silicio amorfo.
- 50 12. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sustrato comprende un polímero.
13. El dispositivo de administración de fármaco de la reivindicación 12, en el que el polímero es una película de poliimida que tiene una primera superficie y una segunda superficie, y en el que se forman trazas eléctricamente conductoras sobre la primera superficie del sustrato de película de poliimida.
- 55 14. El dispositivo de administración de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la pluralidad de orificios comprende al menos 10 orificios.

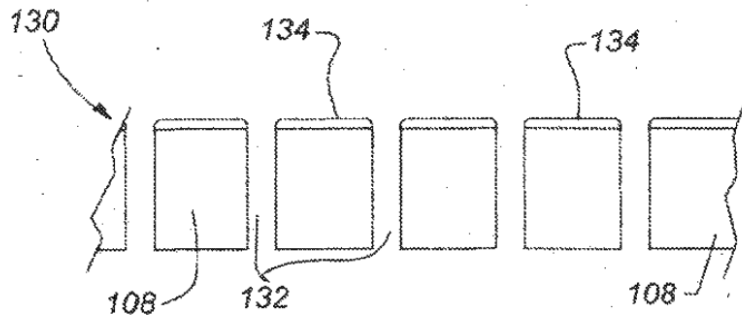


Fig. 1A

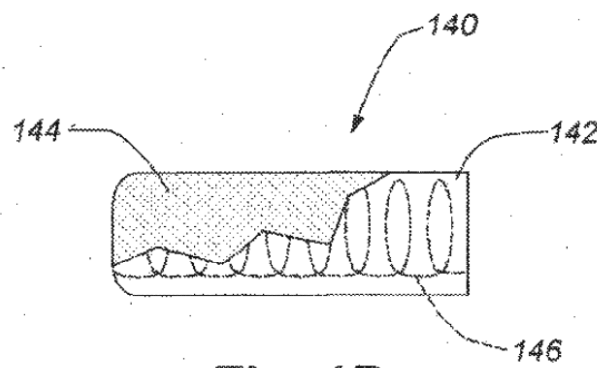


Fig. 1B

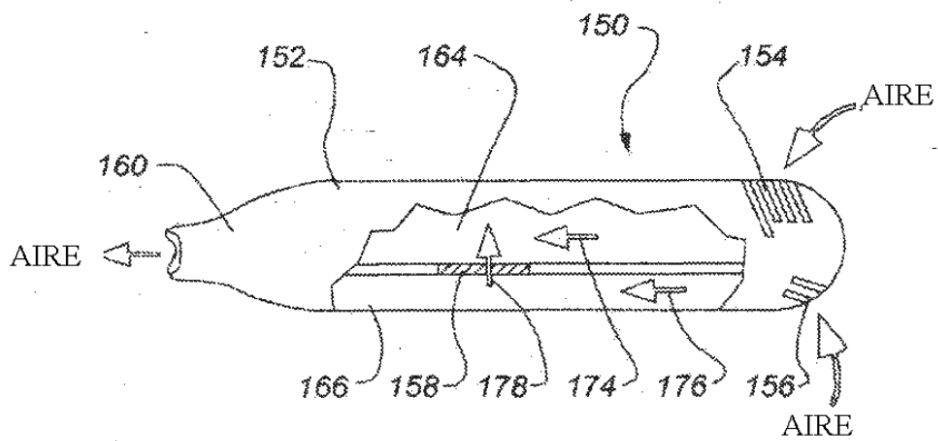


Fig. 1C

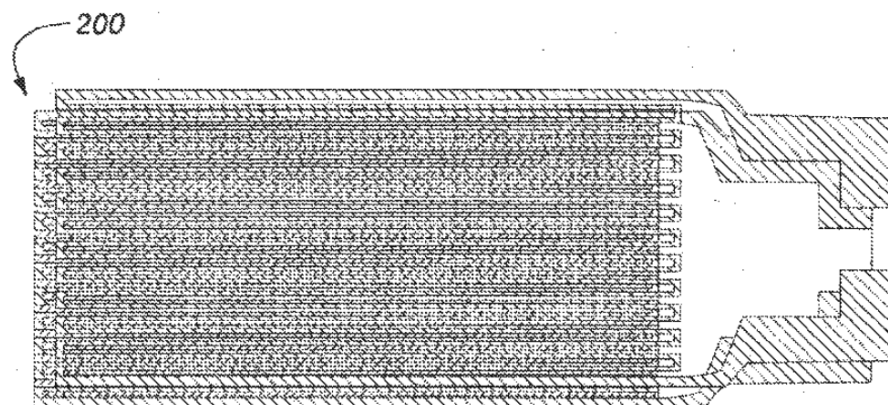


Fig. 2A

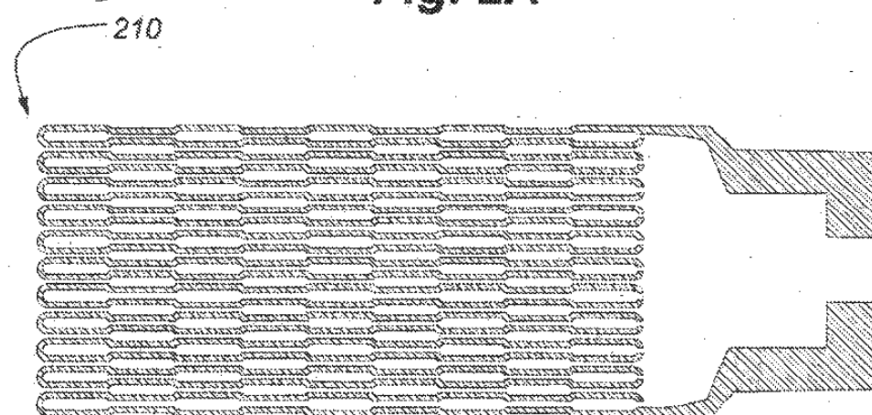


Fig. 2B

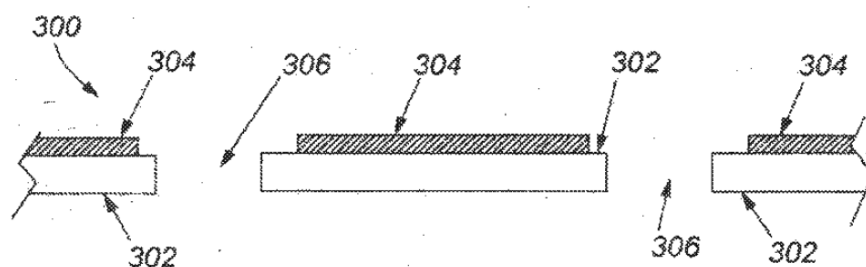


Fig. 3

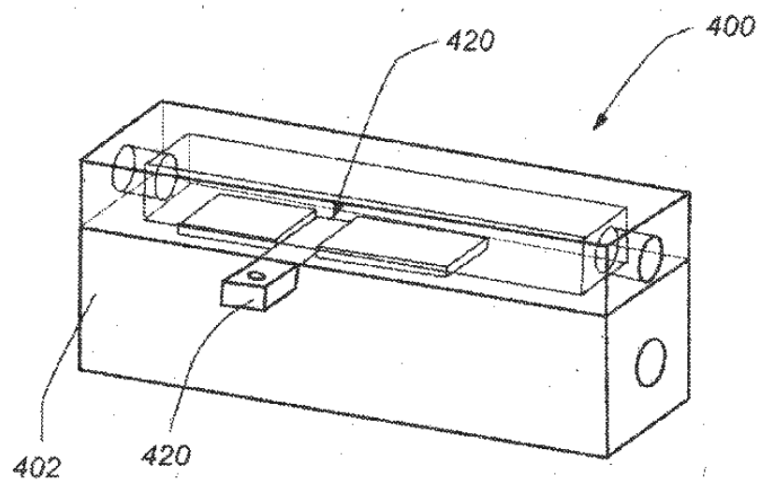


Fig. 4A

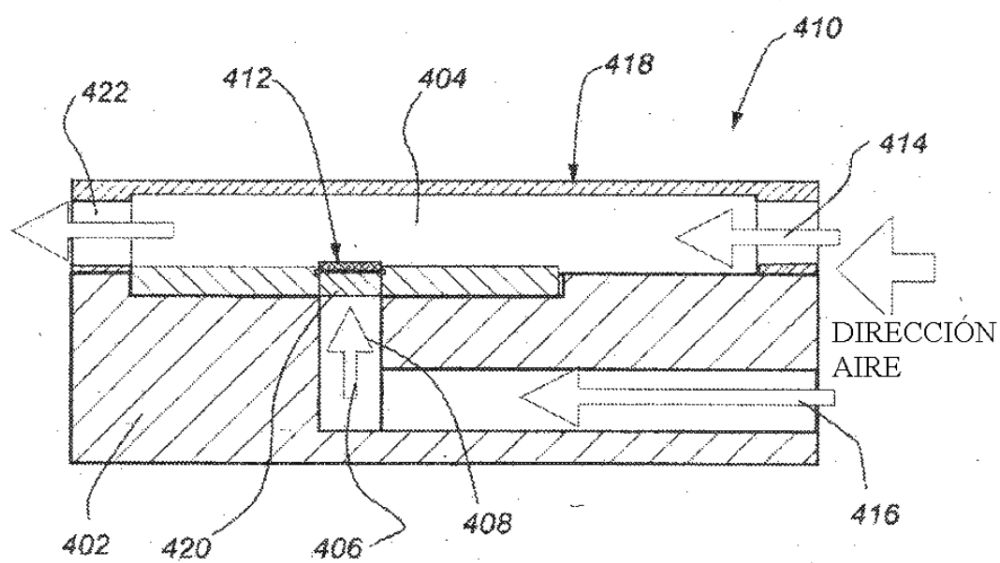


Fig. 4B

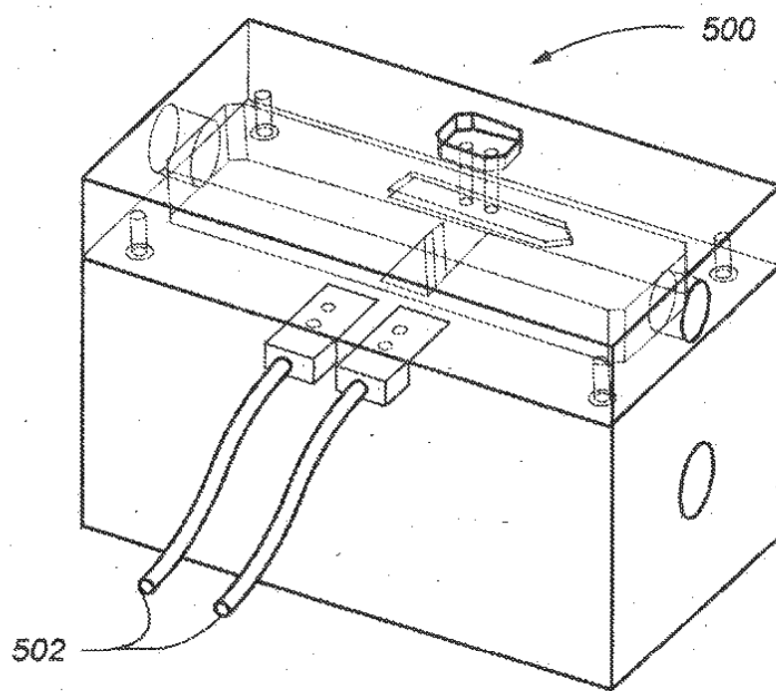


Fig. 5

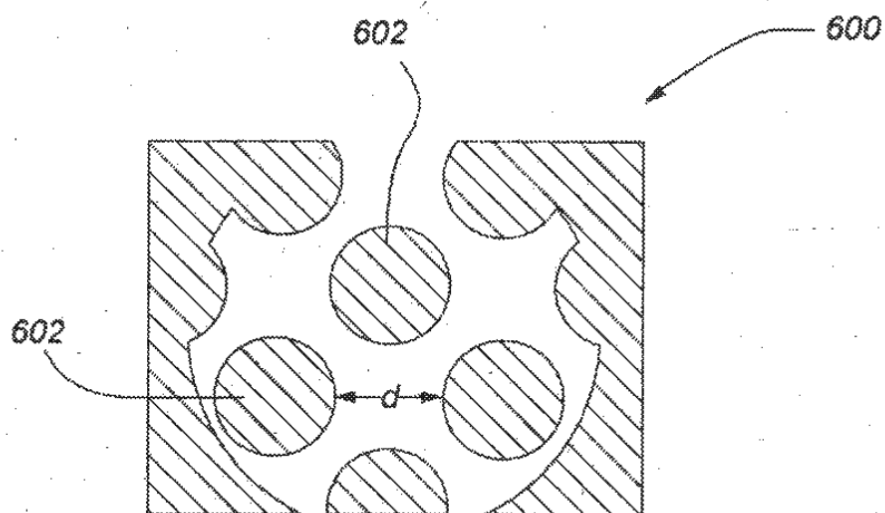


Fig. 6

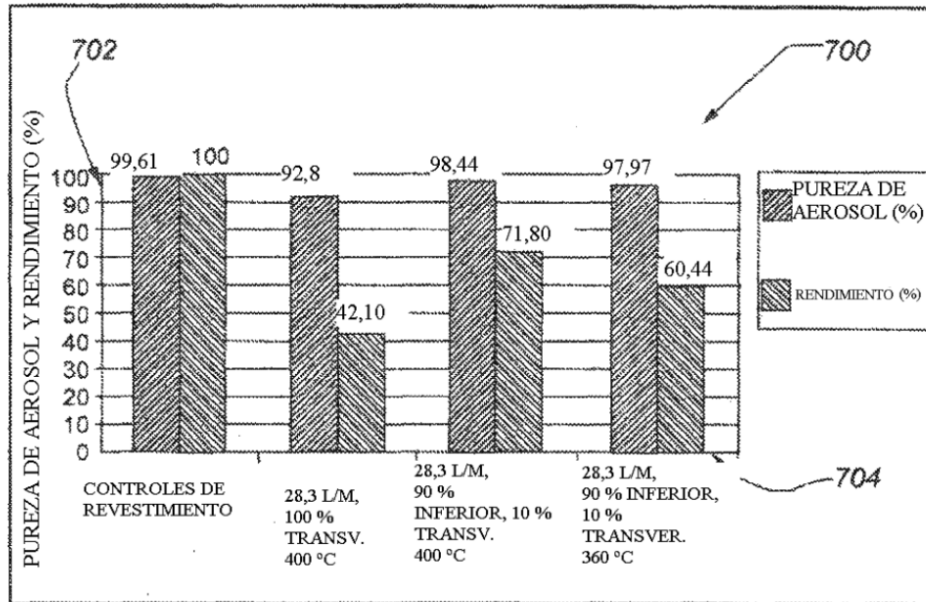


Fig. 7

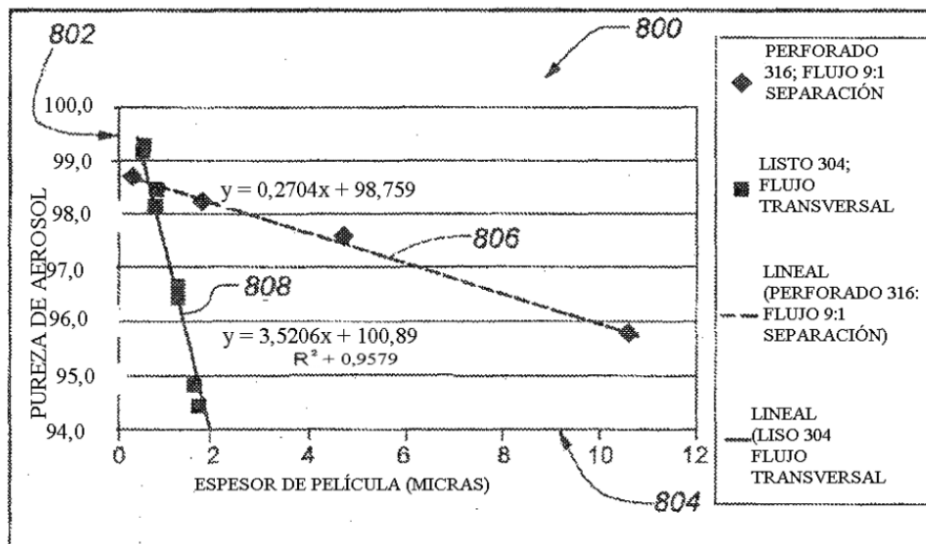


Fig. 8

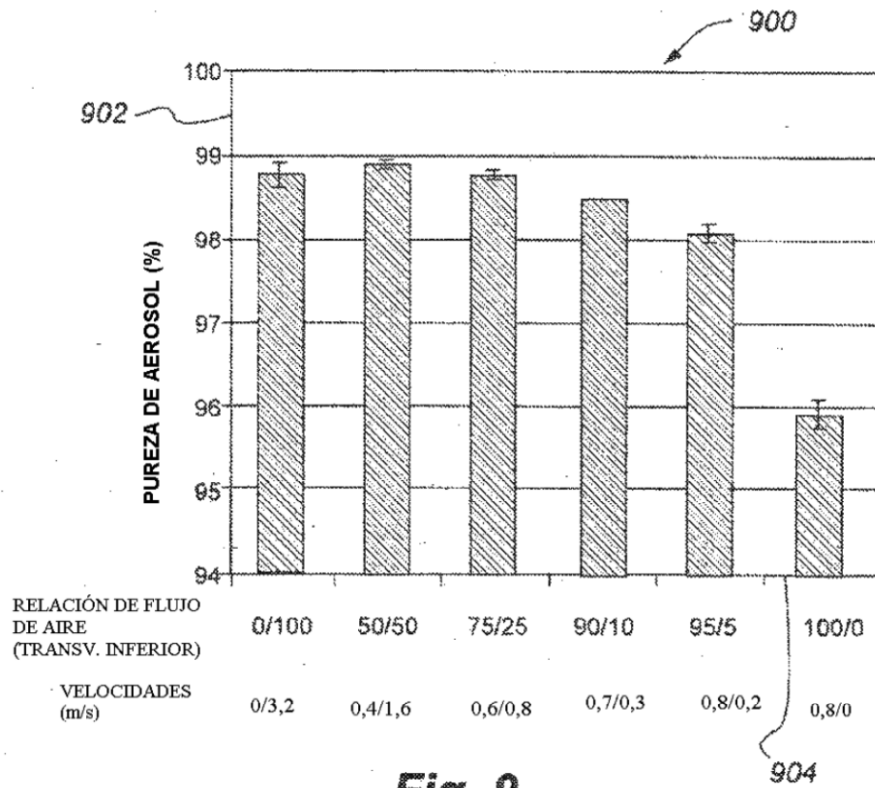


Fig. 9

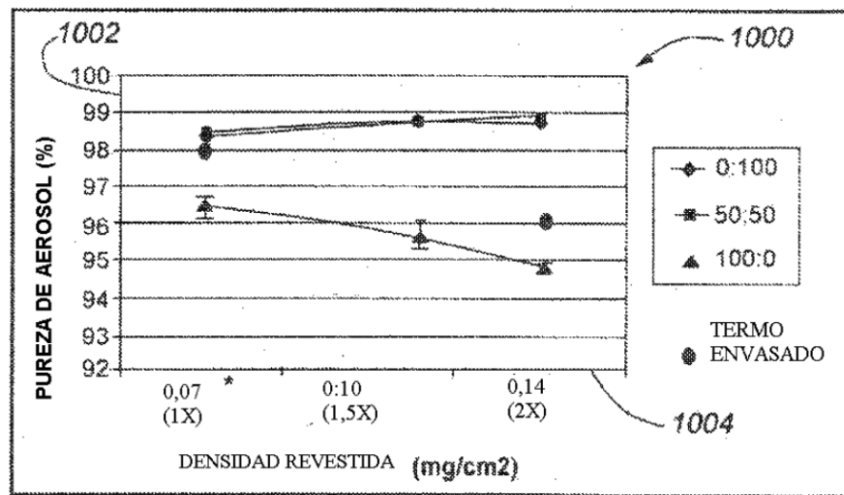


Fig. 10

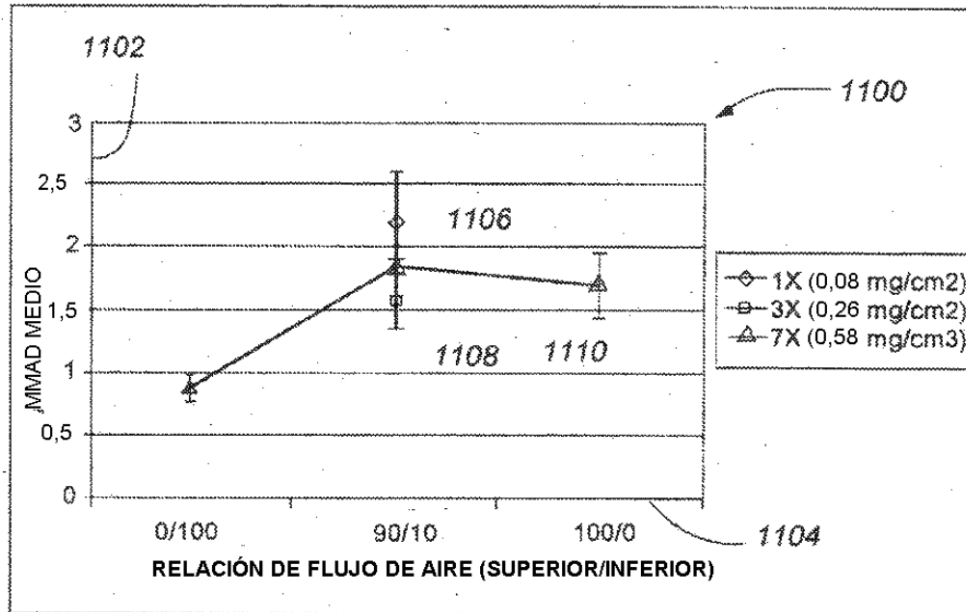


Fig. 11

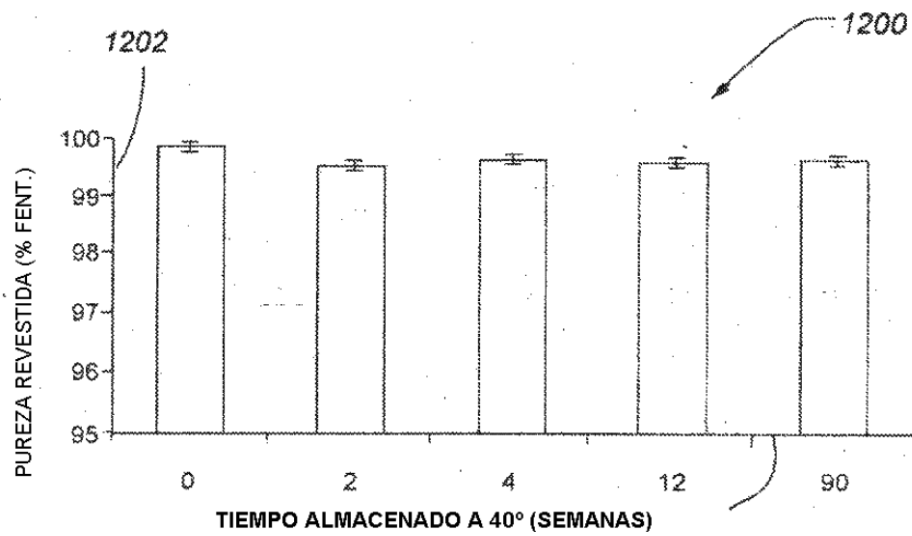


Fig. 12

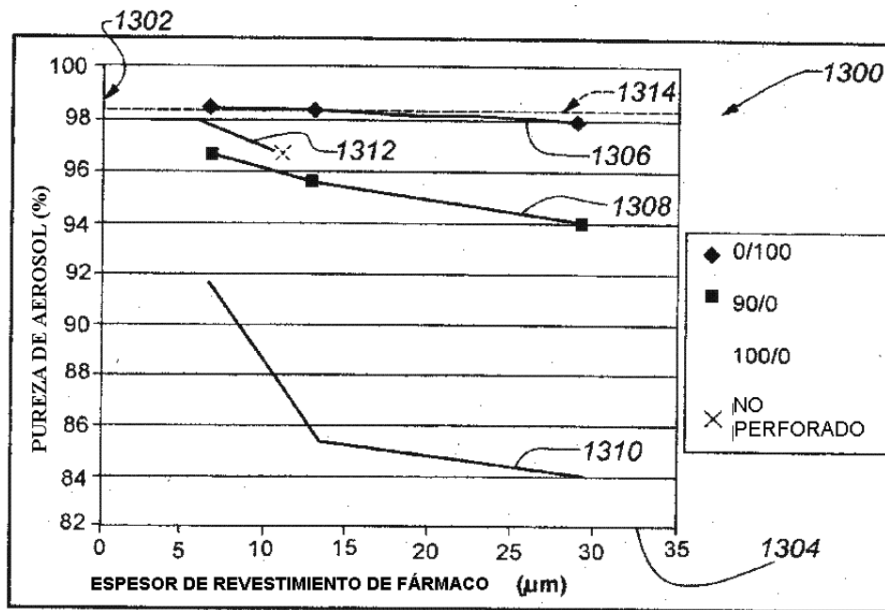


Fig. 13

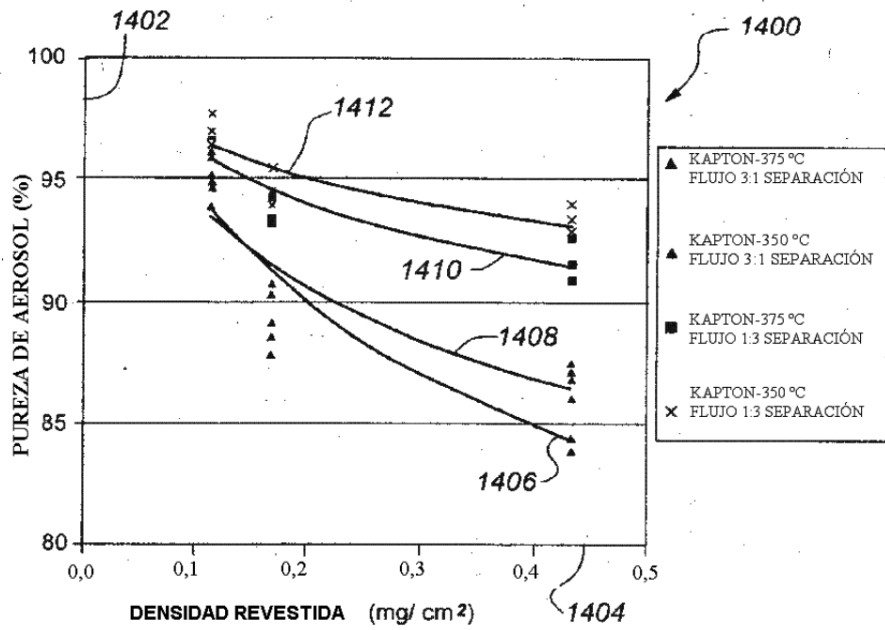
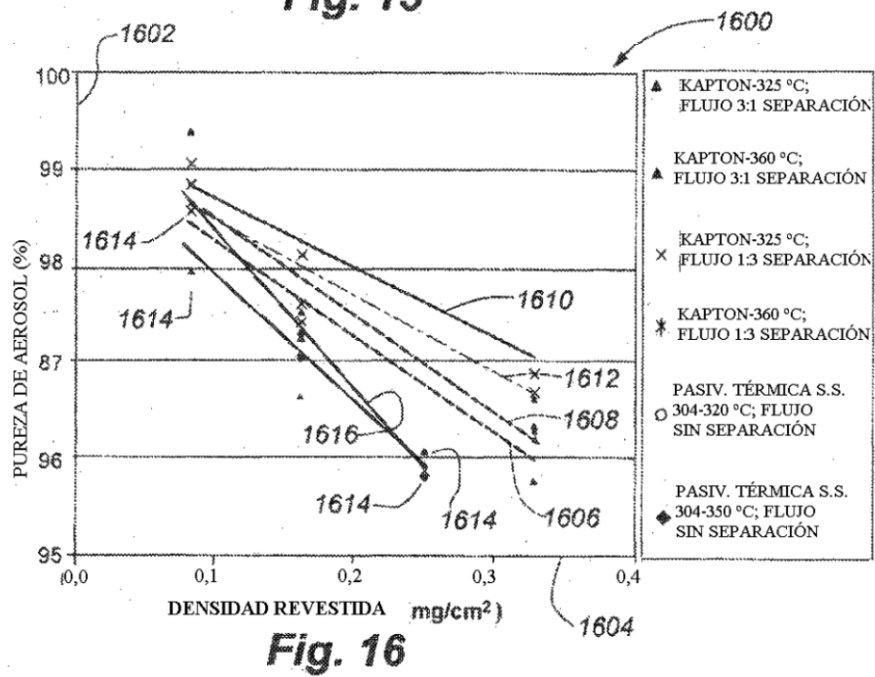
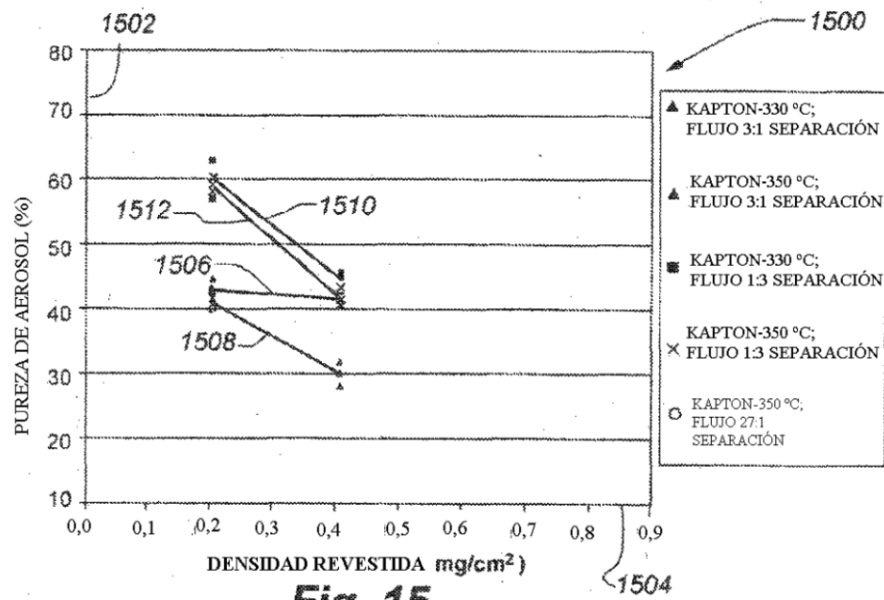


Fig. 14



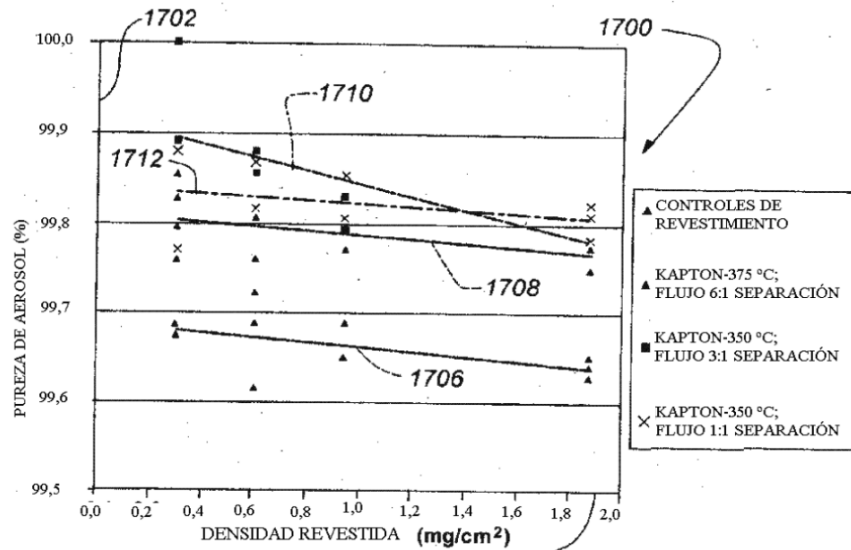


Fig. 17

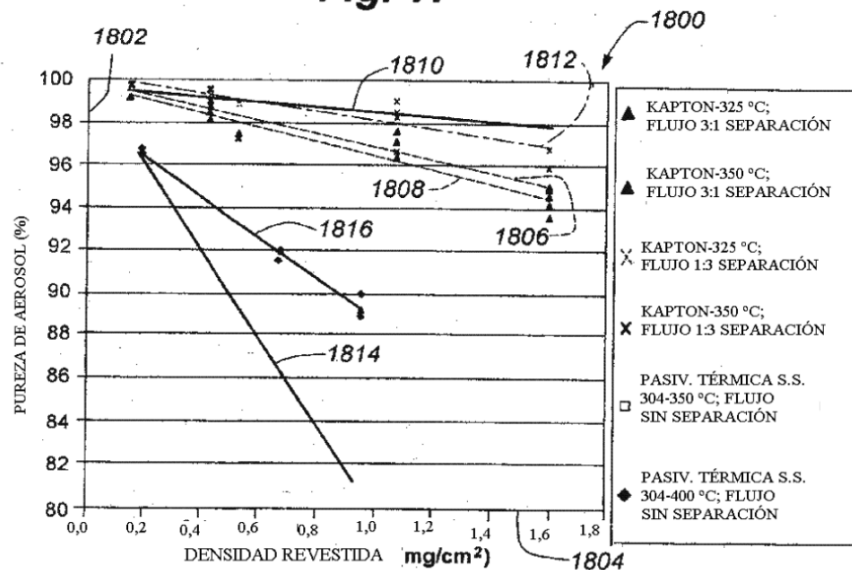


Fig. 18

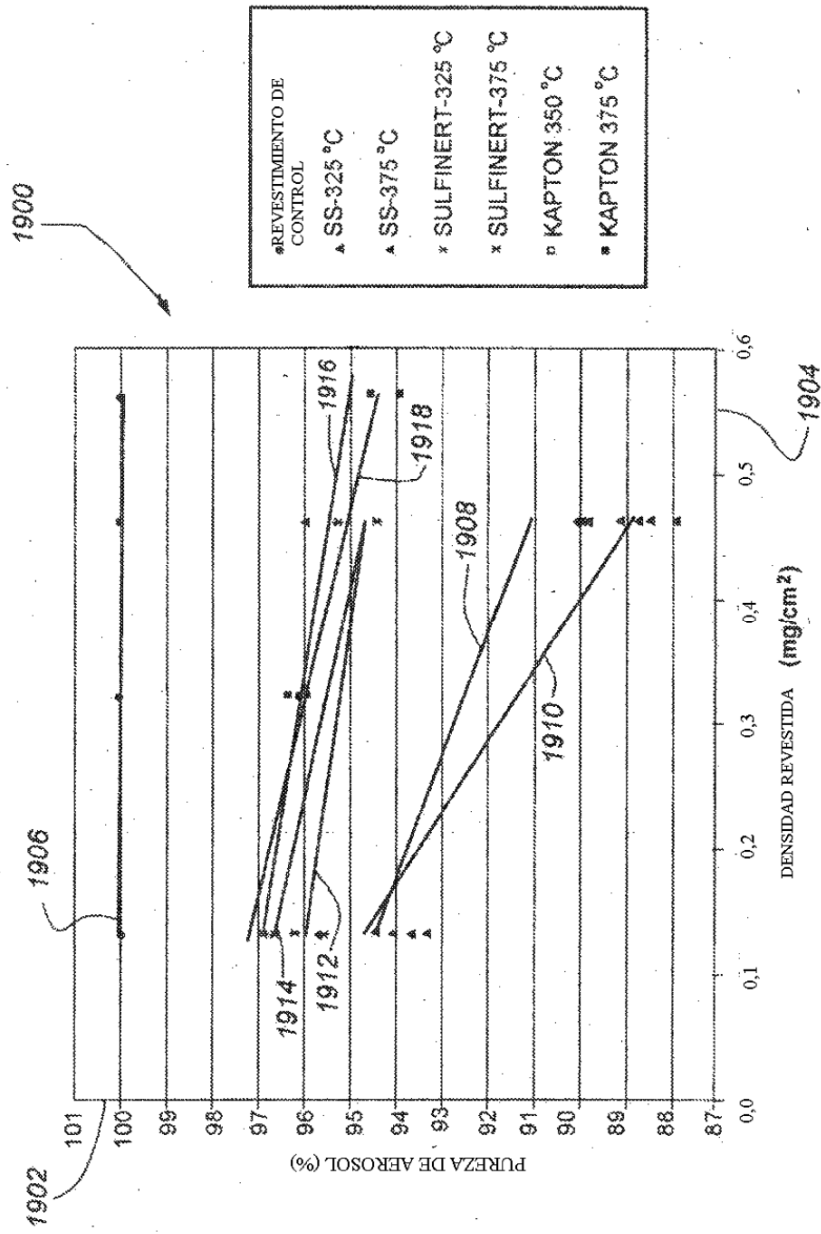
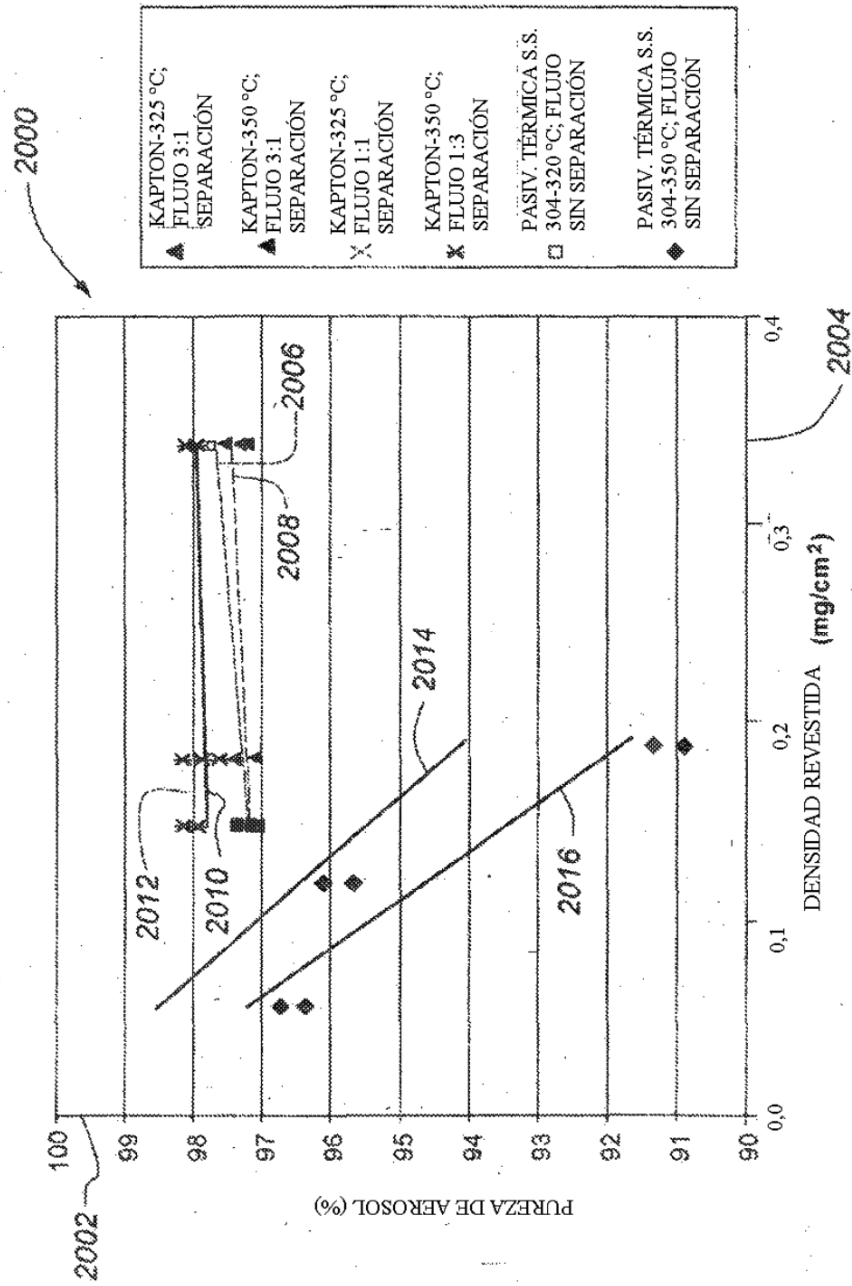
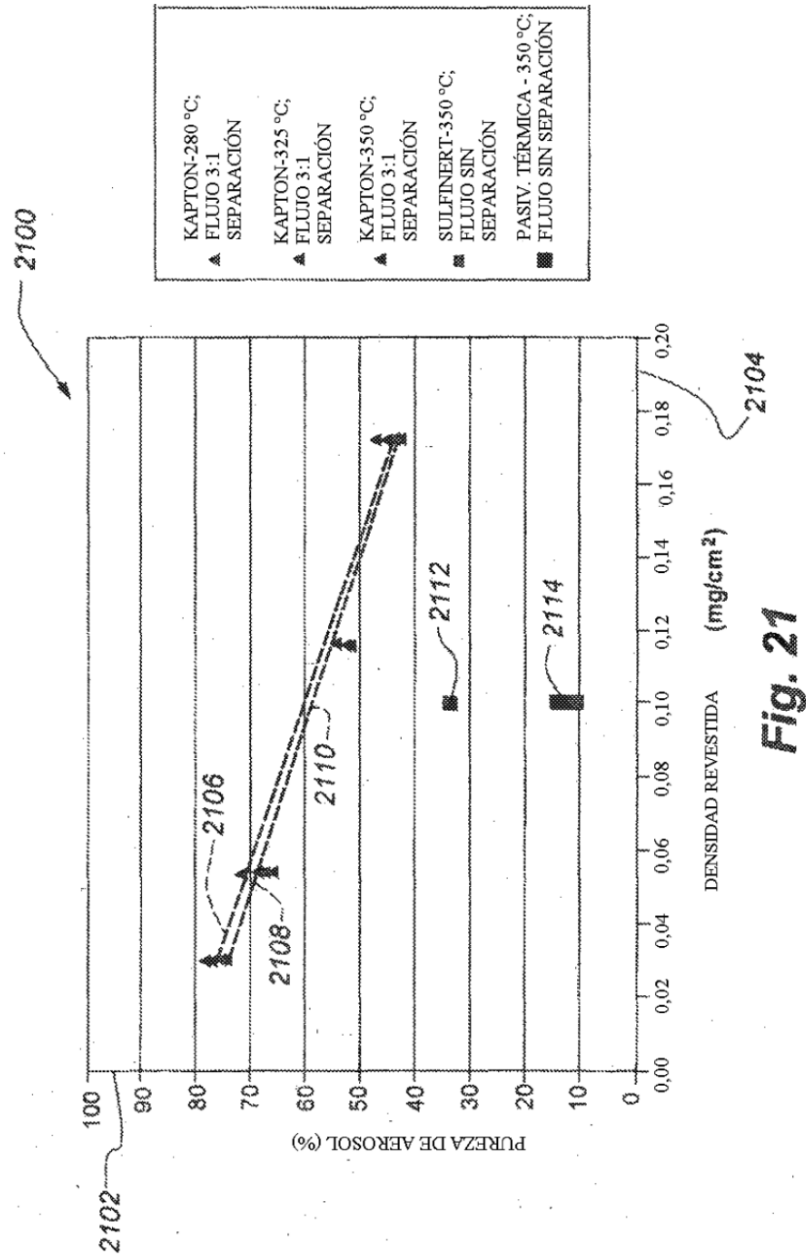


Fig. 19





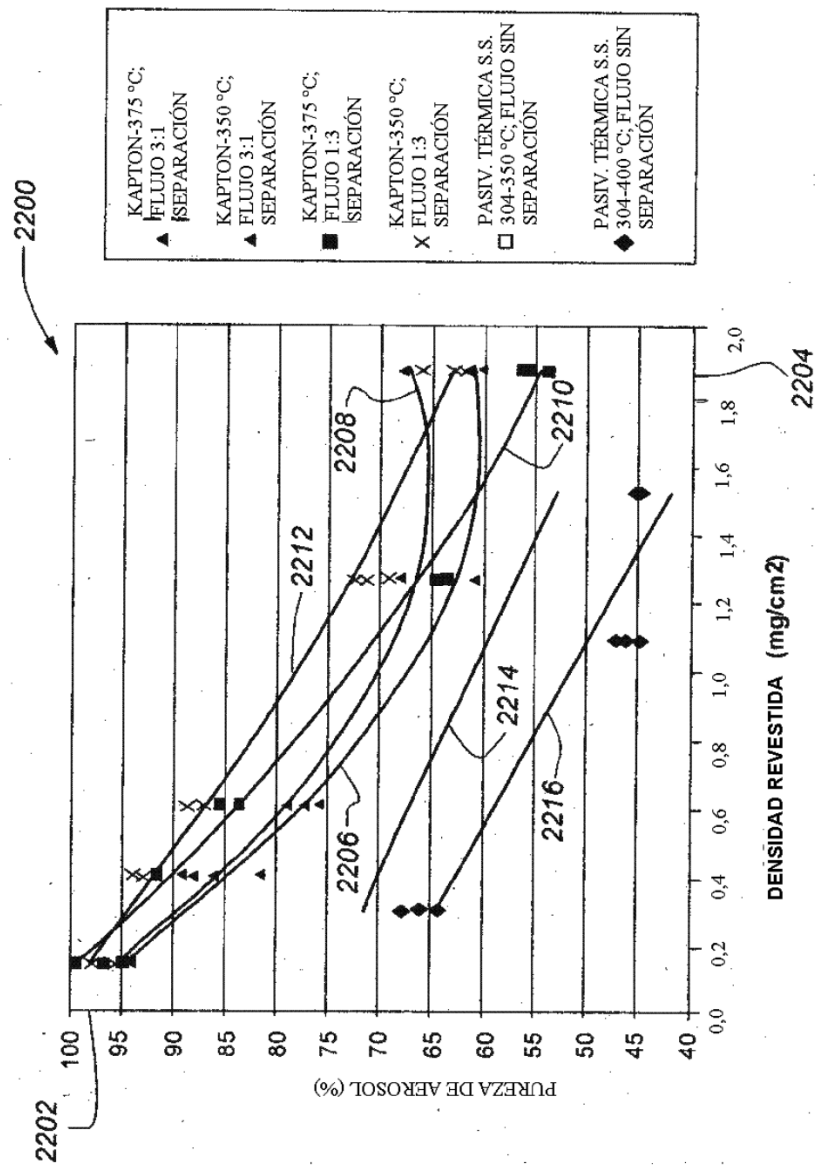


Fig. 22

