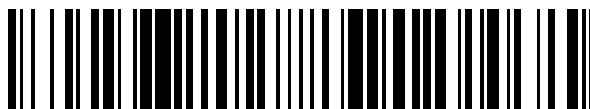


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 031**

51 Int. Cl.:

B01D 9/00 (2006.01)
C30B 7/00 (2006.01)
B01D 1/18 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
F26B 5/06 (2006.01)
F26B 3/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
C30B 1/12 (2006.01)
C30B 29/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2009 PCT/GB2009/050885**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10007447**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2009 E 09785360 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2321022**

54 Título: **Proceso de mejora de la cristalinidad**

30 Prioridad:

18.07.2008 GB 0813114
09.04.2009 GB 0906144
03.06.2009 GB 0909486

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RUECROFT, GRAHAM;
PARIKH, DIPESH y
HIPKISS, DAVID

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

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

ES 2 611 031 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

Proceso de mejora de la cristalinidad

5 Campo de la invención

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

La presente invención también se refiere a la producción de partículas de fármaco activas que sirven para formar una formulación de polvo seco que se va a administrar en el pulmón, por ejemplo, usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI). En particular, la presente invención proporciona las características y el procesamiento preferido de las partículas mediante el que la realización como tal es significativamente mayor que con el DPI convencional, los inhaladores presurizados de dosis medidas (pMDI) y los polvos en suspensión nasales, en particular, los polvos de DPI y pMDI, más concretamente, los polvos de DPI.

20 Antecedentes de la invención

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

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

El control del tamaño del cristal y de la partícula precipitada de principio activo y de otros ingredientes de composiciones es necesario en las industrias en las que la forma del producto final del principio activo de interés está en forma de un polvo fino, tal como en las industrias farmacéutica y agroquímica. La manera en la que se comporta un principio activo en un sistema biológico depende de muchos factores, entre otros, del tamaño de la partícula y de la forma del cristal. Las partículas pequeñas se pueden fabricar mediante procesos tales como la molienda, pero dichos procesos pueden tener un efecto perjudicial sobre las propiedades de los materiales de las partículas molidas. Además, se puede producir una proporción significativa de partículas que sea de una forma inadecuada para un uso final dado. Cuando se muelen las partículas, pueden sufrir modificaciones morfológicas, conduciendo a una transformación polimorfológica superficial no deseada que, a su vez, puede dar lugar a la formación de estructuras amorfas que sean inadecuadas para las aplicaciones del fin final, tales como en una formulación farmacéutica diseñada para la inhalación. Además, la molienda genera un calor considerable que puede hacer inapropiada la molienda del material particulado, por ejemplo, en caso de que el principio activo sea un sólido de baja fusión. Además, el rendimiento físico de las partículas destinadas a su uso en aerosoles puede verse comprometido si se llegan a cargar a un alto nivel como resultado de la molienda.

Las técnicas para la producción de partículas de fármaco pueden incluir la generación de un aerosol de gotitas de una solución del fármaco y el posterior secado por pulverización de las gotitas para solidificar las partículas. El secado por pulverización es uno de los procesos industriales más ampliamente usados que implican la formación y el secado de partículas. Es muy adecuado para la producción continua de sólidos secos en forma de polvo, granulado o aglomerado de, por ejemplo, materias primas líquidas como soluciones, emulsiones o suspensiones bombeables. Por lo tanto, el secado por pulverización es un proceso ideal en el que el producto final debería cumplir los estándares de calidad relativos a parámetros como la distribución del tamaño de partícula, el contenido de humedad residual, la densidad aparente, la forma de las partículas y similares. Una desventaja de las técnicas de secado por pulverización convencionales es que las partículas que se secan tienden a estar en una forma amorfa, quizá tanto como el 100 %, en vez de en una forma particulada cristalina, dado que la solidificación normalmente es rápida y además el procesamiento conduce a un alto grado de aglomeración de los materiales particulados secados. La criodesecación de gotitas de aerosol también se usa en la técnica para obtener partículas, pero, de nuevo, la solidificación normalmente rápida que se produce en general conduce a la generación de partículas amorfas.

El documento WO 2004/073827 describe la preparación de partículas en un proceso denominado SAX, que comprende las etapas de formar una solución de una sustancia deseada en un disolvente adecuado, generando un aerosol a partir de la misma, recoger las gotitas de aerosol en un no disolvente para dicha sustancia y aplicar

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

El documento US2005/0155541A1 desvela un proceso de formación de cristales pequeños, por ejemplo, inferiores a 5 μm , mezclando una solución de una sustancia deseada con un antidisolvente en un mezclador vorticial fluídico y sometiendo la mezcla a ultrasonidos de alta intensidad para producir una suspensión de cristales pequeños. La suspensión se trata para añadir o eliminar ingredientes, y luego, se seca por pulverización usando un atomizador diseñado para crear gotitas pequeñas de modo que cada gotita no contenga más de un cristal.

El documento WO 01/74332 A1 desvela un método de fabricación de una composición que comprende partículas activas que comprenden una sustancia activa, método que comprende las etapas de a) proporcionar una emulsión que tenga una fase dispersada que comprenda una solución de la sustancia activa en un disolvente; y b) inducir la formación, en la emulsión, de partículas sólidas que comprendan la sustancia activa. Las partículas se pueden aislar de la emulsión.

El documento EP 1466595 desvela un aparato para hacer precipitar partículas cristalinas de una sustancia adecuada para la terapia de inhalación que comprende (i) un primer depósito de dicha sustancia disuelta en un disolvente líquido; (ii) un segundo depósito de antidisolvente líquido para dicha sustancia que es miscible con el disolvente líquido; (iii) una cámara de mezcla cilíndrica que tiene un primer y un segundo puerto de entrada tangencial y un puerto de salida axial; (iv) medios de administración de los contenidos del primer y del segundo depósito a la cámara de mezclado en una corriente a través del primer y del segundo puerto de entrada, respectivamente, a un caudal controlado independiente, mezclándose bien las corrientes de líquido de los puertos de entrada y de salida en la cámara de mezclado cilíndrica a través de agitación con forma de vórtice que produce la precipitación de las partículas cristalinas de la sustancia; y (vi) medios para recoger las partículas cristalinas suspendidas en la corriente del líquido descargada desde el puerto de salida de la cámara de mezclado.

El documento US 2003/223939 desvela suspensiones particuladas que tienen un mejor comportamiento de floculación en un vehículo en suspensión tal como un propulsor de hidrofluoroalcano usado en los inhaladores de dosis medidas. La divulgación se refiere a sustancias activas en forma particulada, a métodos de preparación de las mismas, a formulaciones que las contienen y a los usos de dichas sustancias y formulaciones.

El documento EP 1782797 se refiere a un proceso de preparación de compuestos farmacéuticos estériles, proceso que comprende: a) la solubilización del compuesto farmacéutico en agua o en un disolvente inorgánico a una concentración cercana a la saturación; b) esterilizar la filtración de la solución haciéndola pasar a través de un filtro hidrófobo (membrana de 0,22 micrómetros); c) evaporar el disolvente a temperatura constante mientras se somete la solución a ultrasonidos.

Jones *et al.* (*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (2008) 496-507, Elsevier Science Publishers) se refieren a una investigación sobre la relación entre la realización de la inhalación de polvo seco a base de vehículo y los equilibrios de fuerzas de cohesión-adhesión de las formulaciones.

El documento WO 2008/114052 desvela un proceso de preparación de partículas cristalinas de un principio activo en presencia de irradiación ultrasónica que comprende poner en contacto una solución de un soluto en un disolvente en una primera corriente de flujo con un antidisolvente en una segunda corriente de flujo, provocando la mezcla de las mismas, en la que la proporción del caudal del antidisolvente:disolvente es superior a 20:1, y recoger los cristales que se generan.

La inhalación representa una vía muy atractiva, rápida y cómoda para el paciente de administración de fármacos que actúan por vía sistémica, así como para fármacos que están diseñados para actuar localmente en los propios pulmones, tal como en caso de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección. Es particularmente deseable y ventajoso desarrollar tecnologías de administración de fármacos en los pulmones de una manera predecible y reproducible. Los beneficios de la inhalación de fármacos incluyen la rápida velocidad de comienzo; la mejora de la aceptación y observancia al tratamiento por parte del paciente para una vía sistémica no invasiva; la reducción de los efectos secundarios; la prolongación del ciclo de vida del producto; la mejora de la uniformidad de la administración; acceso a nuevas formas de tratamiento, incluyendo mayores dosis, mayor eficacia y precisión de la dirección.

La inhalación de polvo seco (DPI) desempeña un papel importante en el tratamiento de las enfermedades pulmonares. Principalmente, se desarrollaron para resolver los problemas encontrados con el uso de los inhaladores de dosis medidas (MDI), y más tarde, porque están exentas de propulsores y, por lo tanto, dañan menos el medio ambiente. Usando un MDI, el paciente tiene que coordinar la inhalación y el accionamiento del inhalador para que la nube de aerosol pueda alcanzar los pulmones. Los inhaladores de polvo seco (DPI) son accionados por la respiración, de manera que, teóricamente, la nube de aerosol debería alcanzar los pulmones sin problemas. Sin embargo, surgen problemas debido a limitaciones técnicas relativas a la manipulación, la uniformidad del contenido de la dosis y el control de la dosis. Además, el caudal inspiratorio varía entre pacientes, y depende del principio

mecánico del DPI. Los DPI que reducen el caudal inspiratorio, debido considerablemente a una resistencia alta al flujo, son menos adecuados, debido a que la velocidad de deposición en los pulmones de una nube de aerosol depende del caudal inspiratorio.

5 La tecnología de los polvos, sin embargo, para polvos secos y productos de DPI satisfactorios sigue siendo un importante obstáculo técnico. Las formulaciones deben presentar propiedades de flujo adecuadas, no solo para
10 ayudar en la fabricación y medición de los polvos, sino también para proporcionar la resuspensión y la fluidización fiables y predecibles, y para evitar la retención excesiva del polvo dentro del dispositivo dispensador. Las partículas de fármaco o las partículas de material farmacéuticamente activo (también denominadas en el presente documento
15 partículas API) del polvo resuspendido se deben aerosolizar apropiadamente de manera que puedan ser transportadas a la zona diana apropiada en el pulmón. Por lo general, para la deposición en los pulmones, las partículas activas tienen un diámetro inferior a 10 μm , frecuentemente de 0,1 a 7 μm o de 0,1 a 5 μm .

En esta clase de sistema la interacción entre partículas de fármaco a fármaco y de fármaco a vehículo y de partícula
15 a pared son de gran importancia para la administración satisfactoria de fármacos en las profundidades del pulmón. La interacción entre partículas se determina mediante fuerzas de adhesión tales como fuerzas de van der Waals, capilares y culómbicas. La intensidad de estas fuerzas se ve afectada por el tamaño, la forma y la morfología de las partículas. Las partículas esféricas o redondeadas con una superficie rugosa se consideran las mejores para la
20 administración pulmonar de fármacos debido a su pequeña superficie de contacto y mayor distancia de separación entre partículas. La gran distancia de separación reduce las fuerzas de unión y mejora la dispersión del polvo. La creación de partículas para las partículas de fármaco óptimas junto con la creación del dispositivo DPI son esenciales para la administración eficaz de fármacos a través de los pulmones. El documento WO 2006056812
25 informa de la invención relativa a un perfeccionamiento del procesamiento de las partículas que forman una formulación de polvo seco que se administra al pulmón usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI), mediante el que el procesamiento de las partículas de material activo y las partículas de material vehículo se lleva a cabo en presencia de material aditivo para proporcionar una composición de polvo que presenta excelentes propiedades del polvo.

Cuando se producen polvos secos en procesos convencionales, las partículas activas variarán en tamaño y, con
30 frecuencia, dicha variación puede ser considerable. Esto puede dificultar la garantía de que una proporción suficientemente alta de las partículas activas sean del tamaño apropiado para la administración en el sitio correcto. Por lo tanto, se desea tener una formulación de polvo seco en la que la distribución de tamaño de las partículas activas sea tan limitada como sea posible. Por ejemplo, preferentemente, la distribución de partículas es Gaussiana, preferentemente, la distribución de partículas es monomodal. Además, por ejemplo, la desviación estándar
35 geométrica de la distribución de tamaño aerodinámico o volumétrica de las partículas activas es preferentemente no superior a 2, más preferentemente no superior a 1,8, no superior a 1,6, no superior a 1,5, no superior a 1,4 o incluso no superior a 1,2. Esto mejorará la eficacia de la dosis y la reproducibilidad.

El diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) es el diámetro de partícula por debajo del cual el 50 %
40 de las partículas entra en un impactador adecuado para determinar la realización *in vitro* de partículas de fármaco inhaladas, y tiene en cuenta tanto la forma como la densidad. Una muestra con un MMAD de (digamos) 5 μm tendrá el 50 por ciento de la masa total (es decir, no el número total) de partículas con un diámetro superior a 5 μm y el 50 por ciento con un diámetro inferior a 5 μm .

45 Las partículas finas, con un MMAD inferior a 10 μm y más pequeño, tienden a ser cada vez más termodinámicamente inestables, ya que su relación de superficie a volumen aumenta, lo que proporciona una energía libre superficial creciente con este tamaño de partícula decreciente y, por consiguiente, aumenta la tendencia de las partículas a aglomerarse y la concentración del aglomerado. En el inhalador, la aglomeración de las
50 partículas finas y la adherencia de dichas partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan lugar a que las partículas finas salgan del inhalador como aglomerados estables, grandes, o que sean incapaces de salir del inhalador y permanezcan adheridas al interior del inhalador, o incluso obstruyan o bloqueen el inhalador.

La incertidumbre en cuanto a la extensión de la formación de aglomerados estables de las partículas entre cada
55 accionamiento del inhalador, y también entre los diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una baja reproductibilidad de la dosis. Además, la formación de aglomerados significa que el MMAD de las partículas activas puede aumentar considerablemente, no alcanzando los aglomerados de las partículas activas la parte necesaria del pulmón. Estos tamaños de partícula de μm a sub μm necesarios para el administración en las profundidades del pulmón o sistémica conducen al problema de que las partículas activas respirables tienden a ser
60 altamente cohesivas, lo que significa que, en general, presentan una baja fluidez y una baja aerosolización.

Para superar la naturaleza altamente cohesiva de dichas partículas activas respirables, los formuladores han
incluido, en el pasado, partículas de vehículo más grandes de un excipiente inerte en formulaciones en polvo, para
ayudar tanto a la fluidez como a la aerosolización de los fármacos. Estas partículas de vehículo de gran tamaño
65 tienen un efecto beneficioso sobre las formulaciones en polvo, porque en vez de pegarse entre sí, las partículas activas finas tienden a adherirse a las superficies de las partículas de vehículo mayores mientras están en el

dispositivo inhalador. Las partículas activas son liberadas de las superficies de las partículas de vehículo y llegan a dispersarse tras el accionamiento del dispositivo dispensador, dando una suspensión fina que pueda ser inhalada en las vías respiratorias.

5 Aunque la adición de partículas de vehículo relativamente grandes tiende a mejorar las propiedades del polvo, también tiene el efecto de diluir el fármaco, normalmente en un grado tal que el 95 % o más en peso total de la formulación sea vehículo. Se requieren cantidades relativamente grandes de vehículo para tener el efecto deseado sobre las propiedades del polvo, porque es necesario que la mayoría de las partículas activas finas o ultrafinas se adhiera a las superficies de las partículas de vehículo, de lo contrario, la naturaleza cohesiva de las partículas
10 activas aún domina el polvo y da lugar a una mala fluidez. La superficie de las partículas de vehículo disponibles para que se adhieran a las partículas finas se reduce al aumentar el diámetro de las partículas de vehículo. Sin embargo, las propiedades de flujo tienden a empeorar al reducirse el diámetro. Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar un equilibrio adecuado para obtener un polvo de vehículo satisfactorio. Una consideración adicional es que se puede conseguir la segregación si se incluyen demasiado pocas partículas de vehículo, lo que es sumamente
15 indeseable.

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

25 Si no se usa un excipiente vehículo, las partículas de fármaco micronizadas se aglomeran ligeramente solo a través de las fuerzas de Lifshitz-van der Waals. Es importante para la función de dicha formulación que no se formen fuerzas capilares, debido a que los aglomerados de partículas deben desaglomerarse en la corriente de aire. Las fuerzas capilares son normalmente varias veces superiores a, por ejemplo, las fuerzas de Lifshitz-van der Waals y la capacidad de dicho aglomerado para dividirse en las partículas individuales se reduce al aumentar las fuerzas de autoadhesión manteniendo los aglomerados juntos. Dicha aglomeración suelta se puede conseguir usando un
30 proceso de esferonización.

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

Como es evidente, no se desea una fuerza de adhesión muy alta, porque si las unidades de fármaco-vehículo no se pueden dividir en sus componentes individuales a través de la fuerza de la resistencia, se ingieren las unidades de fármaco-vehículo enteras. Una fuerza de adhesión equilibrada potencia la división de las unidades fármaco-vehículo en las partículas de fármaco micronizadas, que se inhalan, y las partículas de vehículo gruesas, que se ingieren. Por otra parte, una fuerza de adhesión demasiado baja entre las partículas de fármaco y de vehículo podría dar lugar a la segregación de las partículas y, por lo tanto, a una mayor variabilidad en la uniformidad del contenido de la dosis. Además, las partículas de fármaco se retiran más fácilmente de las partículas de vehículo durante el contacto
40 gradual con las paredes del dispositivo inhalador, a las que tienden a adherirse firmemente. Por lo tanto, se pierde más fármaco en el dispositivo inhalador.

La técnica anterior explica que la fuerza de adhesión en mezclas de polvo interactivas para inhalación se puede manipular de diversas formas. En primer lugar, se pueden seleccionar las partículas de vehículo de acuerdo con la
45 mediana del tamaño de partícula, la forma y la rugosidad de la superficie, que dará lugar a grandes diferencias en la fuerza de adhesión para un procedimiento de mezclado definido y, por consiguiente, en diferentes propiedades de aerosolización.

Una reducción en la mediana del tamaño de partícula aumenta la fuerza de adhesión entre partículas de fármaco y
50 vehículo. También se encuentran mayores fuerzas de adhesión para las partículas de vehículo conformadas, irregulares o alargadas. Este efecto se puede explicar por un aumento de la fricción durante el mezclado. La rugosidad de la superficie aumentará o reducirá la fuerza de adhesión dependiendo de la magnitud de la rugosidad. Se encontrará un aumento en la fuerza de adhesión para superficies de partícula de vehículo sumamente lisas debido a un aumento de la superficie real de contacto o para superficies de partícula de vehículo muy rugosas, porque en, ese caso, el espaciado más amplio entre las asperezas permite el atrapamiento mecánico de las
55 partículas de fármaco micronizadas.

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

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

El uso de una mezcla interactiva de polvo facilita la manipulación de los fármacos de dosis muy bajas para inhalaciones (por ejemplo, xinafoato de salmeterol: 50 microgramos), para que se puedan proporcionar a dosis unitarias individuales tales como blíster de aluminio (tal como en el dispositivo inhalador Advair Diskus) o cápsulas. Además, el aumento de la homogeneidad y la reducción de la segregación de dichas mezclas es una ventaja para el contenido.

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

Las partículas producidas suelen contener fragmentos irregulares que pueden formar agregados fuertes. Además, el procesamiento de múltiples etapas puede producir pérdidas significativas de materiales durante la producción del polvo y la variabilidad de las propiedades del producto de lote a lote. A diferencia de la molienda, la técnica de secado por pulverización es un proceso continuo de una sola etapa que puede producir directamente partículas farmacéuticas con un tamaño deseado. No se requieren tensioactivos ni otros agentes de solubilización en el proceso. Sin embargo, el historial térmico y la velocidad de secado de cada partícula es difícil de controlar debido a los altos caudales requeridos en el proceso y los parámetros controlables limitados. Por consiguiente, las partículas producidas normalmente son amorfas y, por tanto, sensibles a las variaciones de temperatura y de humedad que pueden causar cambios estructurales y la sinterización de las partículas durante el almacenamiento del polvo.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para aumentar la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos del 100 % cristalino, que comprende poner en contacto dicho material sólido con un disolvente en el que el material sólido sea insoluble o poco soluble; y aplicar ultrasonidos al material sólido cuando esté en contacto con dicho disolvente.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporcionan partículas que comprenden al menos una sustancia que se puede obtener mediante el proceso descrito en el presente documento. También se proporcionan formulaciones que tienen partículas que comprenden al menos una sustancia particulada que se puede obtener mediante el proceso descrito en el presente documento.

Dichas partículas y formulaciones que las contienen son particularmente útiles en la producción de formulaciones de medicamentos inhalables. Dichas partículas y formulaciones que comprenden dichas partículas presentan un sorprendente rendimiento *in vitro* en comparación con las partículas preparadas convencionalmente. Dicho aumento significativo del rendimiento se cuantifica por el aumento proporcional de la fracción de partículas finas (FPF, el %

relativo a la dosis administrada, definido como la suma de todas las fases de un borboteador y la garganta). Estas partículas tienen excelentes características de rendimiento para la formulación de fármacos en DPI. Estas partículas también presentan un rendimiento sorprendente *in vivo* en comparación con las partículas convencionales, con respecto a la velocidad de disolución y las FPF administradas en los pulmones.

De aquí en adelante, un disolvente en el que el material sólido es insoluble o poco soluble se denominará no disolvente. Como se usa en el presente documento, un no disolvente es aquel en el que el material sólido es soluble en una cantidad inferior a 0,1 mg por ml a 25 °C, preferentemente inferior a 0,05 mg por ml a 25 °C, preferentemente inferior a 0,01 mg por ml a 25 °C.

Por el contrario, como se usa en el presente documento, un disolvente es aquel en el que el material sólido es soluble en una cantidad superior a 0,1 mg por ml a 25 °C, preferentemente superior a 0,5 mg por ml a 25 °C, preferentemente superior a 1 mg por ml a 25 °C, preferentemente superior a 5 mg por ml a 25 °C, preferentemente superior a 10 mg por ml a 25 °C.

Preferentemente, el material sólido utilizado en la presente invención es un material sólido particulado. Las partículas tienen preferentemente un MMAD de hasta aproximadamente 10 μm , preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10 μm , preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5 μm y lo más preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 2 μm , por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm o aproximadamente 1 μm y similares.

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

Se dispone de una serie de métodos para determinar la distribución del tamaño de las partículas respirables y (en una menor extensión) la distribución de partículas inhalables; para una indicación del tamaño de partícula se puede calcular el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) y la desviación estándar geométrica (GSD). El MMAD es una cifra estadísticamente derivada para una muestra de partículas: por ejemplo, un MMAD de 5 μm significa que el 50 % de la masa de muestra total estará presente en las partículas que tienen diámetros aerodinámicos inferiores a 5 μm y que el 50 % de la masa de muestra total estará presente en las partículas que tienen un diámetro aerodinámico superior a 5 μm .

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

El tamaño de partícula se puede medir mediante técnicas de difracción láser: se irradia luz de un láser en una nube de partículas, que están suspendidas en un gas transparente tal como aire. Las partículas dispersan la luz; dispersando las partículas más pequeñas la luz a ángulos mayores que las partículas más grandes. La luz dispersada se puede medir mediante una serie de fotodetectores colocados a diferentes ángulos. Esto se conoce como el patrón de difracción para la muestra. El patrón de difracción se puede usar para medir el tamaño de las partículas usando una teoría de dispersión de la luz bien documentada. Se asume que las partículas son esféricas, pero unas pocas partículas son realmente esféricas. Los diámetros de partícula se calculan a partir del volumen medido de la partícula, pero se asume una esfera de volumen equivalente.

Preferentemente, el material sólido utilizado en la presente invención se obtiene a partir de un proceso seleccionado del grupo que consiste en micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración, precipitación rápida, criodesecación, liofilización, expansión rápida de soluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos. Lo más preferentemente, el material sólido utilizado en la presente invención se obtiene mediante un proceso de secado por pulverización. Se pueden usar técnicas de secado por pulverización convencionales. Preferentemente, no se usa el proceso SAX, tal como el desvelado en el documento WO 2004/073827.

Preferentemente, antes de la aplicación de uno de los procesos anteriores, el material sólido es esencialmente amorfo, por ejemplo, menos del 50 % cristalino, más preferentemente menos del 40 % cristalino, más preferentemente menos del 25 % cristalino, más preferentemente menos del 10 % cristalino, más preferentemente

menos del 5 % cristalino, por ejemplo, menos del 1 % cristalino.

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

Se puede usar una serie de técnicas para determinar el contenido cristalino. Por ejemplo, la PXRD (difracción de rayos X en polvo) es una técnica para buscar patrones de difracción de rayos X en materiales sólidos. Las partículas cristalinas tienen distintos patrones de "identificación genética" para un determinado polimorfo. Por el contrario, los compuestos amorfos presentan pocos o ningún patrón de diagnóstico, y aparecen simplemente como un montículo ancho o ruido. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) también revela un punto de fusión limpio y la medición del calor de fusión que puede igualarse al nivel de cristalinidad en una muestra determinada. Los materiales amorfos muestran un comportamiento no uniforme en el perfil de DSC. La DSC de los materiales cristalinos ilustra una endotermy brusca que indica la naturaleza cristalina. La sorción dinámica de vapores (DVS) proporciona un método rápido y continuo para medir la isotermy y el comportamiento de absorción de humedad de los materiales cristalinos y amorfos. Junto con la DSC, se puede usar para medir la estabilidad de los productos. Finalmente, el análisis de Raman puede proporcionar una indicación de material cristalino y, de hecho, distinguir entre los diferentes polimorfos. Los materiales amorfos no tienen los mismos patrones de diagnóstico y, por tanto, son distinguibles de las fases cristalinas. Para los fines de la presente solicitud, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) es el método preferido de medición de la cristalinidad. Se pueden realizar experimentos de DSC con una serie de aparatos comerciales incluyendo DSC Q2000 V24.2 build 107 de TA Instruments, siendo este último el instrumento preferido para medir la DCS de acuerdo con la presente invención. Por lo general, se carga una cantidad exacta de material en el recipiente de muestra del instrumento de DSC, y se somete a un desnivel de calentamiento de hasta 100 °C/min a aproximadamente 275 °C. La endotermy del punto de fusión y la integral del flujo de calor, como una medida del calor de fusión, es una medición cualitativa y cuantitativa respectivamente de cristalinidad. En particular, para un material sólido dado, la DSC proporciona una comparación directa de dos muestras del mismo y muestra con claridad si una es más o menos cristalina que la otra.

Además o como alternativa, antes de la aplicación del presente proceso, el material sólido puede comprender un material cristalino metaestable.

Para cualquier material particular, el experto puede determinar fácilmente si un material sólido es insoluble o poco soluble en el mismo. Por ejemplo, la cromatografía líquida de alta realización (HPLC) o la cromatografía líquida de gases (GLC) permiten determinar el nivel de sustancia solubilizada en una muestra líquida cuando se satura, mediante el análisis de muestras claras, haciendo referencia frente a soluciones de concentración conocida. El primer método se usa más normalmente para productos farmacéuticos, mientras que el último se usa cuando el material que se está analizando es suficientemente volátil para ser vaporizado a temperaturas de hasta 300 °C, lo que excluye la mayoría de los productos farmacéuticos. Preferentemente, se usa agua como el no disolvente para los materiales poco hidrosolubles. Para los materiales hidrosolubles, se usan preferentemente hidrocarburos no disolventes, por ejemplo, heptano. Los no disolventes adicionales para materiales hidrosolubles pueden incluir éteres (*terc*-butiléter metílico), alcoholes (etanol) y cetonas (butanona) cuando sea apropiado.

El ultrasonido se aplica preferentemente durante un período de tiempo y temperatura adecuados, requeridos para convertir al menos una parte del material amorfo en material cristalino o para convertir un material metaestable en un material más estable. Por ejemplo, el proceso se lleva a cabo preferentemente durante un período superior a 0,1 ms, más preferentemente superior a 1 ms, más preferentemente superior a 1 minuto, por ejemplo, entre 1 segundo y 24 horas, más preferentemente entre 1 minuto y 6 horas, más preferentemente entre 5 minutos y 1 hora.

Preferentemente, el material sólido usado en la presente invención es seco. Esto significa que, preferentemente, está esencialmente exento de disolvente, incluyendo no disolventes, agua y disolventes orgánicos. Esto quiere decir que el material sólido está esencialmente exento de agua o disolvente libre. "Esencialmente exento de disolvente" pretende significar que el material sólido contiene menos del 5 % en peso de disolvente, más preferentemente menos del 4 %, más preferentemente menos del 3 %, más preferentemente menos del 2 %, más preferentemente menos del 1 %, más preferentemente menos del 0,5 %, más preferentemente menos del 0,1 % en peso de disolvente.

Los materiales sólidos que contienen agua de hidratación y solvatos moleculares pueden estar esencialmente exentos de disolventes, puesto que solo contienen la cantidad previamente requerida de agua o disolvente necesaria para la incorporación a la celda unidad del cristal. De otro modo, están esencialmente exentos de agua o disolvente libre.

El proceso de la presente invención encuentra una utilidad particular en el procesamiento de partículas secadas por pulverización, que comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consiste en un principio activo

farmacéutico, un principio activo agroquímico, un excipiente farmacéutico, un excipiente agroquímico y mezclas apropiadas de dos o más de los mismos. "Apropiadas" pretende significar que el principio activo farmacéutico se puede combinar con otro principio activo farmacéutico y/o uno o varios excipientes farmacéuticos, pero normalmente no se combinaría un principio activo farmacéutico con un excipiente agroquímico, por ejemplo.

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

- (i) formar una solución de al menos un material sólido en un disolvente;
- 10 (ii) someter la solución a un proceso seleccionado del grupo que consiste en precipitación rápida, criodesecación, liofilización, la expansión rápida de las soluciones supercríticas, el secado por pulverización o mezclas de los mismos, en el que dicho material sólido disuelto se convierte en un material sólido esencialmente seco;
- (iii) opcionalmente, aislar el material sólido de los componentes líquidos y/o gaseosos del proceso de la etapa (ii);
- (iv) tratar dicho material sólido seco de la etapa (ii) o la etapa (iii) con un no disolvente para el mismo;
- 15 (v) aplicar ultrasonidos en el material sólido de la etapa (iv) cuando se encuentra en contacto con dicho no disolvente; y
- (vi) opcionalmente, separar y/o secar el material sólido resultante de la etapa (v).

20 En dicho proceso, la etapa (ii) comprende preferentemente el secado por pulverización de la solución del material sólido. Se puede usar el secado por pulverización convencional. En el proceso de secado por pulverización, el material sólido producido normalmente es esencialmente amorfo.

Preferentemente, tras la aplicación de la etapa (ii), el material que va a la etapa (iii) es esencialmente amorfo, por ejemplo, menos del 50 % cristalino, más preferentemente menos del 40 % cristalino, más preferentemente menos del 25 % cristalino, más preferentemente menos del 10 % cristalino, más preferentemente menos del 5 % cristalino, por ejemplo, menos del 1 % cristalino.

30 En la etapa (iv) el término "tratar" significa exponer el material sólido seco a un no disolvente. Esto puede tener lugar en el mismo o en un recipiente separado al usado para recoger el material producido mediante la etapa (ii). Preferentemente, la cantidad de no disolvente es superior a la cantidad de material sólido. Por ejemplo, la proporción en peso de material sólido con respecto al no disolvente en la etapa (iv) está preferentemente en el intervalo de 1:100, más preferentemente de 1:10, por ejemplo 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, etc.

35 Preferentemente, el material sólido producido por la etapa (ii) y/o la etapa (iii) es esencialmente seco. Esto significa que preferentemente la totalidad (100 %) del material sólido que entra en la etapa (iv) del proceso, preferentemente, está esencialmente exento de disolvente, incluyendo agua y disolventes orgánicos (estando la expresión "esencialmente exento de disolvente" definida anteriormente).

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

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

50 El no disolvente (por ejemplo, el de la etapa (iv) del proceso), preferentemente, está esencialmente exento de agua libre (es decir, el agua que ya no se ha unido al material sólido para formar un hidrato o similar) cuando se desea un cristal anhidro, y que también está exento de cualquier disolvente en el que el material sólido sea esencialmente soluble. El no disolvente puede ser agua cuando el material sólido sea esencialmente insoluble en el mismo.

Aunque no es una lista exhaustiva, en la Tabla 1, se muestran algunos ejemplos de combinaciones de disolventes y de no disolventes.

Tabla 1

Disolvente (también posible no disolvente)	No disolvente (también posible disolvente)
Metanol	Agua
Acetona	Agua
Etanol	Agua
Etanol	Ciclohexano
Metanol	Ciclohexano

Disolvente (también posible no disolvente)	No disolvente (también posible disolvente)
Etanol	2-Propanol
Metanol	2-Propanol
Acetona	Isooctano
Acetato de etilo	Heptano
Diclorometano	Heptano
Acetona	Heptano

Otros no disolventes adecuados para la preparación de partículas de la presente invención incluyen líquidos de hidrofluoroalcanos seleccionados del grupo que consiste en 1,1-difluoroetano, 1,1,1-trifluoroetano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, pentafluoroetano, 1,1,1,3,3-pentafluoropropano, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,3,3-pentafluorobutano y 1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-decafluoropentano. El uso de dichos no disolventes puede facilitar la formulación directa para su uso en PMDI. En otra realización, se pueden usar compuestos fluorados menos volátiles tales como perfluorodecalina como no disolvente.

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

Durante el proceso de la invención, la temperatura del no disolvente se encuentra preferentemente entre -10 °C y +120 °C, sujeta al no disolvente que queda en forma líquida. Preferentemente, la temperatura del no disolvente se encuentra preferentemente entre 0 °C y 80 °C, más preferentemente de 20 °C a 60 °C.

Preferentemente, el proceso anterior es secuencial y las etapas (iv) y (v) tienen lugar inmediatamente después de la etapa (ii) (o inmediatamente después de la etapa opcional (iii) cuando tiene lugar). La expresión "inmediatamente después", preferentemente, pretende significar que las partículas secadas por pulverización de la etapa (ii) (o de la etapa (iii) cuando tiene lugar) se procesan en las etapas (iv) y (v) en el transcurso 1 hora de realización de la etapa (ii), preferentemente en el transcurso de 30 minutos, preferentemente de 5 minutos, preferentemente de 1 minuto de realización de la etapa (ii). Preferentemente, "inmediatamente" significa sin ninguna etapa intermedia. Preferentemente, el proceso anterior es un proceso continuo. Por ejemplo, el proceso puede ser alimentado de manera continua con un material sin procesar y el material procesado se puede retirar de manera continua o gradualmente. Como alternativa, el proceso puede ser un proceso de tipo discontinuo, en el que el proceso se alimenta de modo discontinuo con material sin procesar y el material procesado se puede retirar en lotes.

Como alternativa, la etapa (ii) y la etapa (iii) se pueden llevar a cabo antes de la etapa (iv), tal como 6 meses antes, más preferentemente 3 meses antes, más preferentemente 1 mes antes, más preferentemente 1 semana antes, más preferentemente 1 día antes de la etapa (iv).

El material sólido resultante de la etapa (v) se puede denominar de aquí en adelante "partículas activas".

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

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

(b) tratar dicho material sólido de la etapa (a) con un no disolvente del mismo;

(c) aplicar ultrasonidos al material sólido de la etapa (b) cuando está en contacto con dicho no disolvente; y

(d) opcionalmente, separar y/o secar el material sólido resultante de la etapa (c).

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

En la etapa (b), el término "tratar" significa exponer el material sólido seco a un no disolvente. Esto puede tener lugar en el mismo o en un recipiente separado al usado para recoger el material producido mediante la etapa (a). Preferentemente, la cantidad de no disolvente es superior a la cantidad de material sólido. Por ejemplo, la proporción en peso del material sólido con respecto al no disolvente en la etapa (b) está preferentemente en el intervalo de 1:100, más preferentemente 1:10, por ejemplo 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, etc.

La etapa (b) puede ocurrir inmediatamente después de la etapa (a) en la que "inmediatamente después" es como se ha definido anteriormente. Como alternativa, la etapa (a) puede llevarse a cabo antes de la etapa (b), tal como 6 meses antes, preferentemente 3 meses antes, más preferentemente 1 mes antes, más preferentemente 1 semana antes de la etapa (b).

5 Para que las formulaciones alcancen las profundidades del pulmón o el torrente circulatorio a través de la inhalación, el agente activo de la formulación debe estar en forma de partículas muy finas, por ejemplo, con un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) inferior a 10 μm . Está bien establecido que es probable que las partículas que tienen un MMAD superior a 10 μm impacten en las paredes de la garganta y que, en general, no
10 lleguen al pulmón. Las partículas que tienen un MMAD en la región de 5 a 2 μm se depositarán, en general, en los bronquiolos respiratorios, mientras que es probable que las partículas con un MMAD en el intervalo de 3 a 0,05 μm se depositen en los alvéolos y sean absorbidas en el torrente circulatorio.

15 Lo ideal es que las partículas activas de una formulación de polvo seco deberían tener un MMAD no superior a 10 μm , preferentemente no superior a 5 μm , más preferentemente no superior a 3 μm , más preferentemente no superior a 2,5 μm , más preferentemente no superior a 2,0 μm , más preferentemente no superior a 1,5 μm o preferentemente no superior a 1,0 μm .

20 Es de mayor importancia la composición de una inhalación de polvo seco. En un inhalador de polvo seco (DPI), se puede usar una mezcla de partículas activas (1-5 μm) y partículas de vehículo gruesas tales como lactosa (50-500 μm) para obtener una descarga de partículas de fármaco eficaz.

25 Las partículas secadas por pulverización presentan preferentemente un MMAD de hasta aproximadamente 10 μm , preferentemente de 100 nm a 10 μm , preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5 μm y lo más preferentemente de 100 nm a aproximadamente 2 μm , por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 1 μm y similar.

30 El producto final del proceso, las partículas activas, también pueden tener un MMAD de hasta aproximadamente 10 μm , preferentemente de 100 nm a 10 μm , preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 5 μm y lo más preferentemente de 100 nm a aproximadamente 2 μm , por ejemplo, aproximadamente 110 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 1 μm y similar.

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

40 Además de aumentar la cristalinidad del material sólido producido mediante el proceso de la presente invención, también se puede usar la aplicación del ultrasonido para reducir la cantidad de material particulado aglomerado. Preferentemente, dicha reducción de la aglomeración tiene lugar al mismo tiempo que la etapa (v) o (c) a las que se hace referencia anteriormente.

45 Dependiendo de la clase de la forma cristalina amorfa, parcialmente amorfa o metaestable del material sólido en contacto con no disolvente que se somete a irradiación ultrasónica, la partícula se puede transformar en una forma estable más pequeña y/o más estable de sí misma. Por ejemplo, un principio activo se puede transformar en una forma cristalina más estable o la partícula antes de la irradiación ultrasónica debería ser de un material que estuviera presente en una forma amorfa inestable, se puede transformar en una forma amorfa más estable. Cualquiera que sea la forma que tenga la partícula en contacto con el no disolvente en la aplicación de irradiación de ultrasonidos como se resume en el presente documento, las propiedades de la partícula se modifican, dando lugar a la formación de partículas más estables que se pueden usar en un producto farmacéutico u otra aplicación tal como una
50 aplicación agroquímica de una manera más eficaz. Preferentemente, las partículas obtenidas a partir del proceso son altamente cristalinas y estables.

55 Una vez que se ha aplicado la etapa de irradiación de ultrasonidos, se puede llevar a cabo el aislamiento de los cristales de la suspensión particulada mediante cualquier medio convencional tal como mediante filtración, centrifugación, secado por pulverización, extracción con dióxido de carbono supercrítico, evaporación simple, o mezclas de dos o más de dichas técnicas. Por lo general, los cristales se aíslan usando métodos evaporativos convencionales.

60 Mediante la manipulación de las condiciones de secado por pulverización y el régimen de tratamiento de ultrasonidos en el proceso de la presente invención, los inventores ahora han hecho posible proporcionar cristales o cuerpos amorfos que tienen características predeterminadas. Mediante el tratamiento de un material secado por pulverización con ultrasonidos durante un período de tiempo y a temperatura predeterminados, se pueden obtener de manera reproducible ciertas características. Estas características pueden incluir morfología de la partícula, energía libre superficial, distribución del tamaño de partícula, polimorfo deseado y en términos de fluidez de las
65 partículas aisladas, propiedades electrostáticas y cohesivas/adhesivas reducidas.

El material sólido, preferentemente material sólido particulado que se somete al proceso de la invención es preferentemente un principio activo o un precursor deseado del mismo, tal como un fármaco o profármaco o un producto agroquímico de interés que es capaz de formar cristales o sufrir modificaciones en la morfología que generan una forma más estable de la partícula. Por lo general, dichas partículas modificadas poseen propiedades físicas que las hacen más susceptibles al uso en un contexto deseado, tal como en vehículos de administración de fármacos convencionales o, por supuesto, en vehículos de administración de fármacos que pueden estar diseñados específicamente para al menos una partícula modificada dada. Como se alude en el presente documento, puede haber más de una partícula de interés comprendida en la solución inicial preparada para el secado por pulverización convencional (o la solución inicial o material sólido de cualquiera de las otras técnicas del proceso referidas en el presente documento), tales como una mezcla de dos o más partículas de interés. En dicho contexto, pueden estar presentes dos o más principios activos de interés o una combinación de al menos un profármaco y al menos un fármaco, o dos o más fármacos, o dos o más productos agroquímicos, en la solución inicial como solutos o como el material sólido inicial, dependiendo del tratamiento de ultrasonidos posterior del uso final deseado. Las partículas adecuadas que son capaces de cristalizarse en las condiciones del proceso de la invención incluyen principios activos o fármacos que pueden conformarse en partículas cristalinas mediante el proceso de la presente invención tales como: corticosteroides, agonistas β_2 , anticolinérgicos, antagonistas de leucotrieno, proteínas o péptidos inhalables, furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triamcinolona; salbutamol; albuterol; terbutalina; salmeterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato de sodio; nedocromil sódico; zafirlukast; pranlukast; formoterol; eformoterol; bambuterol; fenoterol; clenbuterol; procaterol; broxaterol; (22R)-6a,9a-difluoro-11b,21-dihidroxi-16a,17a-propilmetilenodioxi-4-pregnen-3,20-diona; TA-2005; tipredano; insulina; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroideas y factor estimulante de colonias de granulocitos.

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

La formación de cocristales farmacéuticos implica la incorporación de un producto farmacéutico activo dado con otra molécula farmacéuticamente aceptable en la red cristalina. La fase cristalina de múltiples componentes resultante mantendrá la actividad intrínseca del producto farmacéutico activo precursor al tiempo que poseerá un perfil fisicoquímico distinto.

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

En una realización, el primer cocrystal comprende una o más moléculas que tienen al menos una fracción formadora de sintón seleccionada del siguiente grupo: éter, tioéter, alcohol, carbonilo, tiol, aldehído, cetona, tiocetona, éster de nitrato, éster de fosfato, éster de tiofosfato, éster, tioéster, éster de sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido fosfínico, ácido sulfónico, sulfonamida, amida, amina primaria, amina secundaria, amoníaco, amina terciaria, imina, tiocianato, cianamida, oxima, nitrilo, diazo, organohaluro, nitro, anillo heterocíclico que contiene S (tal como tiofeno), anillo heterocíclico que contiene N (tal como pirrol, imidazol o piridina), anillo heterocíclico que contiene O (tal como furano, epóxido o peróxido) y fracciones de ácido hidroxámico.

En realizaciones adicionales, el huésped puede estar presente, por ejemplo, para formar el cocrystal con el principio activo o precursor deseado del mismo. Se considera que se puede incluir uno o más huéspedes en un cocrystal. Por consiguiente, no es necesario que el huésped tenga una actividad por sí mismo, aunque puede tener alguna actividad que no inhiba mucho la actividad deseada del agente activo. Un huésped no activo puede ser un compuesto en el que no se haya demostrado actividad farmacológica beneficiosa y que sea de forma apreciable biológicamente no tóxico o farmacológicamente benigno. En algunas situaciones, el huésped puede tener la misma actividad que, o una actividad complementaria a, la del agente activo. El huésped puede ser otro principio activo o precursor deseado del mismo. Por ejemplo, algunos huéspedes pueden facilitar el efecto terapéutico de un principio activo o precursor deseado del mismo. Para las formulaciones farmacéuticas, el huésped puede ser cualquier molécula farmacéuticamente aceptable que forme un cocrystal con el principio activo o precursor deseado o su sal.

El huésped o formador de cocrystal puede ser un ácido y comportarse en ambos de una manera neutra, pero con interacciones no covalentes (principalmente, enlace de hidrógeno), tal como en el caso del ácido oxálico u otros ácidos carboxílicos adecuados cuando se preparan como un cocrystal con cafeína y como un donante de protones en el caso de la formación de sales iónicas tal como en la reacción o el intercambio de protones con una amina, por ejemplo. De manera similar, el ácido benzoico y el ácido succínico se comportan de una manera neutra (sin intercambio de protones formal) cuando se forma un cocrystal con clorhidrato de fluoxetina o de una manera de intercambio de protones para formar sales iónicas tales como benzoato de sodio o succinato de sodio. Estos compuestos pueden ser huéspedes iónicos en sí mismos. Los huéspedes neutros son preferentemente huéspedes

no iónicos. Los huéspedes iónicos son compuestos o complejos que tienen enlace iónico. El huésped puede ser un ácido que forme enlaces de hidrógeno con el cloruro (u otro anión). Los huéspedes iónicos son compuestos o complejos que tienen carácter iónico, como se ilustra mediante la interacción iónica y la atracción. El huésped puede ser un ácido que forme enlaces de hidrógeno con el ingrediente farmacéutico. Por ejemplo, los huéspedes adecuados que son ácidos incluyen (pero sin limitación): ácido ascórbico, ácido glucoheptónico, ácido sebácico, ácido algínico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxo-5-glutárico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nicotínico, ácido piroglutámico y ácido 4-acetamidobenzoico. Los solutos y los principios activos enumerados en la memoria descriptiva incluyen la sal y/o los solvatos de los mismos. En el documento WO 2005/089375, se describen cocristales.

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

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

Los medicamentos particularmente adecuados para la preparación con partículas obtenidas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores y antiinflamatorios esteroideos de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como el asma mediante el tratamiento por inhalación, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, en forma de la sal de sodio), salbutamol (por ejemplo, en forma de la base libre o la sal de sulfato), salmeterol (por ejemplo, en forma de la sal de xinafoato), terbutalina (por ejemplo, en forma de la sal de sulfato), reproterol (por ejemplo, en forma de la sal de clorhidrato), dipropionato de beclometasona (por ejemplo, en forma del monohidrato), propionato de fluticasona, (-)-4-amino-3,5-dicloro- α [[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol, bromuro de glicopirronio, darotropio, acilidinio, tiotropio (por ejemplo, en forma de la sal de bromuro), teofilina, arofilina, zarfirlukast, montelukast, carmoterol (por ejemplo, en forma de la sal de clorhidrato), formoterol (por ejemplo, en forma de la sal de fumarato) o indacaterol, y sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos.

De nuevo, el experto en la materia apreciará que las partículas fabricadas mediante el proceso de la invención pueden contener una combinación de dos o más principios activos como se alude en el presente documento. Los principios activos se pueden seleccionar de combinaciones adecuadas de los principios activos mencionados anteriormente. Así pues, las combinaciones adecuadas de agentes broncodilatadores incluyen efedrina y teofilina, fenoterol y ipratropio e isoetarina y fenilefrina.

Otras combinaciones adecuadas de partículas de principios activos preparadas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen combinaciones de corticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona, con agonistas β_2 , tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol, y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, especialmente sales incluyendo sulfatos.

Otras combinaciones adecuadas de partículas de principios activos preparadas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen combinaciones tales como formoterol y fluticasona; beclometasona y formoterol; formoterol y mometasona; indacaterol y mometasona; bromuro de ipratropio y albuterol; salbutamol y albuterol; bromuro de tiotropio y formoterol; bromuro de glicopirronio e indacaterol; formoterol y ciclesonida; beclometasona/salmeterol.

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

Otros ejemplos de partículas que se pueden obtener mediante el proceso de la invención pueden incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil o un hidrato de carbono, por ejemplo, heparina.

Las partículas preparadas mediante el proceso de la invención pueden comprender un principio activo adecuado

para la inhalación y puede ser un agente farmacológicamente activo para uso sistémico. Por ejemplo, dichas partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como desoxirribonucleasa (DNasa), leucotinas o insulina (incluyendo proinsulinas), ciclosporina, interleucinas, citocinas, anticitocinas y receptores de citocinas, vacunas, hormona del crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina y calcitonina.

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

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

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticas aceptables aprobadas por la FDA (*International J. Farm.* 1986, 33, 201 217; *J. Farm. Sci.*, 1977, Enero, 66 (1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Como es evidente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos o básicos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos convencionales tales como haciendo reaccionar la base o el ácido libre con al menos una cantidad estequiométrica del ácido o la base que forma la sal deseada.

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

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

Cuando las partículas del/de los principio/s activo/s preparados mediante el proceso de la presente invención son agroquímicamente activos, el principio activo puede ser, por ejemplo, un regulador del crecimiento vegetal, herbicida y/o plaguicida, por ejemplo, insecticida, fungicida, acaricida, nematocida, miticida, rodenticida, bactericida, molusquicida o repelente de aves.

Los ejemplos de principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua de acuerdo con el proceso de la invención incluyen insecticidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como metomilo, carbarilo, carbofurano o aldicarb; tiofosfatos orgánicos tales como EPN, isofenós, isoxationa, clorpirifós o clorfenós; fosfatos orgánicos tales como terbufós, monocrotofós o teraclorvinfós; productos orgánicos perclorados tales como metoxiclor; piretroides sintéticos tales como fenvalerato; carbamatos de nematocida tales como herbicidas de oxamilo, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en triazinas tales como metribuzina, hexaxinona o atrazina; sulfonilureas tales como 2-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)aminocarbonil]-bencenosulfonamida; uracilos (pirimidinas) tales como lenacilo, bromacilo o terbacilo; ureas tales como linuron, diuron, siduron o neburon; acetanilidas tales como alaclor o metolaclo; tiocarbamatos tales como bentiocarb (SATURN), triallato; oxadiazolonas tales como oxadiazona; ácidos fenoxiacéticos tales como 2,4-D; difeniléteres tales como fluazifopbutilo, acifluorfen, bifeno x u oxifluorfen; dinitro-anilinas tales como trifluralina; fosfonatos de glicina tales como sales y ésteres de glifosato; dihalobenzonitrilos tales como bromoxinilo o ioxinilo; fungicidas, por ejemplo, seleccionadas del grupo que consiste en oximas de nitrilo tales como cimoxanil (curzato); imidazoles tales como benomil, carbendazim o tiofanato-metilo; triazoles tales como triadimefón; sulfenamidas tales como captano; ditiocarbamatos tales como maneb, mancozeb o tiram; aromáticos clorados tales como cloroneb; dicloro-anilinas tales como iprodiona; aficidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en carbamatos tales como

pirimicarb; miticidas, por ejemplo, seleccionadas del grupo que consiste en propinilsulfitos tales como propargita; triazapentadienas tales como amitraz; aromáticos clorinados tales como clorobenzilato o tetradifano; y dinitrofenoles tales como binapacril.

- 5 Los principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua pueden estar compuestos de las partículas producidas de acuerdo con la presente invención como una mezcla de varios ingredientes. Los principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua especialmente preferidos son atrazina, cimoxanil, clorotalanil, ciproconazol y tebuconazol.

- 10 Se apreciará que el no disolvente y el disolvente se deben seleccionar como adecuados para un determinado ingrediente activo o precursor activo del mismo. Los corticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona se pueden disolver en diclorometano o metanol, y tratarse con ultrasonidos en no disolventes tales como heptano. Los β_2 -agonistas tales como xinafoato de salmeterol y fumarato de formoterol, se pueden disolver en metanol y tratarse con ultrasonidos en no disolventes tales como acetona, acetato de etilo o heptano.

- Tras una etapa de separación convencional, tal como separación ciclónica, se pone la partícula secada en contacto con un no disolvente, y luego se somete a irradiación de ultrasonidos para formar cristales o para hibridar y/o estabilizar estructuras amorfas de un MMAD deseado como se ha descrito anteriormente. Las partículas se someten a las proximidades de funcionamiento de la sonda de ultrasonidos si se usa o de un transductor de energía de ultrasonidos, tal como un conjunto de transductor de energía de ultrasonidos envuelto, si se emplea dicha configuración. En el documento WO 00/35579, se documenta un ejemplo adecuado de dicho dispositivo. La energía de ultrasonidos se puede aplicar de manera continua o de una manera discontinua, tal como mediante aplicación pulsada. Se puede usar cualquier fuente adecuada de irradiación de ultrasonidos. Se puede insertar, por ejemplo, una sonda de ultrasonidos en un recipiente de mezcla, tal como una celda de flujo continuo de ultrasonidos, un emisor de ultrasonidos puede estar contenido en el recipiente de mezcla o el recipiente de mezcla puede estar alojado en un baño de ultrasonidos o puede tener un transductor de ultrasonidos fijado a las paredes externas del recipiente de mezcla. La amplitud y la frecuencia de las ondas de ultrasonidos afectan a la velocidad de nucleación y al crecimiento del cristal. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos puede ser, por ejemplo, de 16 kHz a 1 MHz, preferentemente de 10-500 kHz, más preferentemente de 10-100 kHz tal como a 10, a 20, 40, 60, 80 o 100 kHz o a cualquier frecuencia intermedia, tal como, 30 kHz o 50 kHz.

- La irradiación de ultrasonido se emplea a una amplitud o densidad de potencia que sea apropiada para la producción de cristales del tamaño deseado, para una aplicación predeterminada. Para los sistemas de sonda de laboratorio con una cara emisora de, por ejemplo, 80 cm², la amplitud seleccionada puede ser de aproximadamente 1 a 30 μ m, normalmente de 3 a 20 μ m, preferentemente de 5 a 10 μ m, por ejemplo, 6 μ m. Las sondas que tienen una superficie de la cara de la sonda de 8 cm² y un requerimiento de energía de desde 5 a 80 W, proporcionan una densidad de potencia de aproximadamente 0,6 a 12,5 W/cm² usando una amplitud de 2-15 μ m. En sistemas de mayor tamaño, preferentemente tales como los incorporados en el documento WO 03/101577, que comprenden transductores unidos en la celda de flujo, por ejemplo, una celda de flujo de 6 litros, la densidad de potencia para los transductores empleados puede ser de 10 a 100 W/l, preferentemente de 30 a 80 W/l y, más preferentemente, de 50 a 75 W/l, por ejemplo 60 W/l o 70 W/l. La presente invención es particularmente adecuada para la producción a escala industrial.

- 45 El tiempo de permanencia de los componentes mezclados en la celda de flujo ultrasónica puede ser preferentemente superior a 0,1 ms, más preferentemente superior a 1 ms, más preferentemente superior a 1 minuto, por ejemplo entre 1 segundo y 24 horas, más preferentemente entre 1 minuto y 6 horas, más preferentemente entre 5 minutos y 1 hora.

- 50 Los cristales generados se pueden reunir o recoger de la cámara discontinua mediante la extracción de los cristales usando medios convencionales en la técnica o como una suspensión acuosa.

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

- En una realización, el material sólido es un corticosteroide y, preferentemente, es cualquier corticosteroide insoluble o poco soluble en agua de acuerdo con la definición de solubilidad dada en la Farmacopea Europea, 4^a edición, 2002, que se puede utilizar por inhalación para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias. Preferentemente, el corticosteroide tiene una única dosis terapéutica superior a 50 μ g, preferentemente igual o

superior a 80 μg , más preferentemente igual a superior a 100 μg .

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

Preferentemente, las partículas activas de la invención tienen un diámetro volumétrico inferior a 10 μm , más preferentemente al menos el 90 % en peso de las partículas de principio activo de una composición dada tiene un diámetro igual a o inferior a 10 μm determinado midiendo el diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico, por difracción láser como se ha descrito anteriormente, preferentemente usando un Malvern o aparato equivalente. Los parámetros tenidos en cuenta son los diámetros volumétricos (DV) en micrómetros del 10 %, 50 % y 90 % de las partículas expresados como d(10), d(50) y d(90), respectivamente, que corresponden al diámetro másico suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas.

Preferentemente, no más del 10 % en peso de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico d(10) inferior a 0,8 μm , preferentemente no más del 50 % en peso de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico d(50) inferior a 2,0 μm , preferentemente al menos el 90 % en peso de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico d(90) igual o inferior a 10 μm . Preferentemente, el 100 % en peso de dichas partículas tiene un diámetro volumétrico igual o inferior a 10 μm .

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

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

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

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

Ventajosamente, dicha formulación en polvo para inhalación puede comprender las partículas de acuerdo con la invención y partículas gruesas de un excipiente fisiológicamente aceptable, de aquí en adelante "partículas de vehículo", por ejemplo, partículas que tienen un diámetro de partícula de la mediana de la masa (MMD) superior a 50 μm y preferentemente el MMD está comprendido entre 50 μm y 500 μm , más preferentemente entre 150 y 400 μm , incluso más preferentemente entre 210 y 355 μm . En otra realización, las partículas gruesas tienen un MMD comprendido entre 90 y 150 μm . El MMD es el diámetro de partícula que divide la distribución de frecuencia por la mitad; el cincuenta por ciento de la masa del aerosol tiene partículas con un diámetro mayor y el cincuenta por ciento de la masa del aerosol tiene partículas con un diámetro menor.

Preferentemente, al menos el 50 % en peso de las partículas de vehículo tiene un diámetro inferior a 500 μm , más preferentemente al menos el 80 % en peso de las partículas de vehículo tiene un diámetro inferior a 500 μm , más preferentemente al menos el 90 % en peso de las partículas de vehículo tiene un diámetro inferior a 500 μm , más preferentemente el 100 % en peso de las partículas de vehículo tiene un diámetro inferior a 500 μm .

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

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

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

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

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

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

Para la administración por inhalación, los principios activos en forma particulados de acuerdo con el presente proceso se formulan preferentemente con partículas de vehículo. Dicho principio activo puede estar presente en el 0,1 %-90 % en peso de la formulación, preferentemente 0,25 %-50 %, más preferentemente 1-25 % en peso de la formulación. Preferentemente, las partículas de vehículo pueden estar presentes en una cantidad de 10-99,9 % en peso de la formulación, más preferentemente 50 %-99,75 %, más preferentemente 75-99 % en peso de la formulación.

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

Mediante microscopía electrónica de barrido (MEB), se puede observar claramente que dichas partículas activas son significativamente distintas en comparación con la imagen MEB de los materiales de partida. También se puede apreciar que las partículas de la invención presentan una forma esferoidal más uniforme y regular, y no parecen estar tan fracturadas e irregulares como los materiales de partida, estando también presente una cantidad menor de partículas finas. Sin estar limitados por la teoría, se cree que dicha diferencia en la morfología de la superficie contribuye a explicar la menor tendencia de agregación de las partículas de la invención y, por lo tanto, sus excelentes propiedades de dispersión.

Las partículas de principio activo producidas de acuerdo con la presente invención son preferentemente esencialmente esferoidales. Esto no excluye las partículas con superficies rugosas. Preferentemente, las partículas producidas de acuerdo con la presente invención tienen una relación media de su diámetro mayor a su diámetro menor de 1,3 a 1:1, más preferentemente de 1,25 a 1:1, más preferentemente, de 1,2 a 1,01:1, más preferentemente de 1,15 a 1,02:1, más preferentemente, de 1,1 a 1,3:1, más preferentemente de 1,075 a 1,05:1. Así pues, se puede observar que las partículas de la presente invención son esencialmente esferoidales.

Se dispone de una serie de instrumentos de análisis del tamaño y de la forma de las partículas, tales como el sensor de análisis de imágenes Sympatec QICPIC, que combina el análisis del tamaño y de la forma de las partículas. Esta técnica con el tiempo de exposición sumamente corto inferior a 1 ns permite el uso de unidades de dispersión para proporcionar imágenes claras también de partículas más rápidas con una velocidad de hasta 100 m/s. Esto garantiza una dispersión adecuada de los polvos finos y cohesivos aglomerados. Se pueden medir los tamaños de partícula de entre 1 μm y 20 μm . Los datos de medición primarios se almacenan en 30.000 clases primarias y se pueden evaluar en formatos definibles individualmente. El conjunto previamente definido de clases de tamaño permite una adopción fácil de las especificaciones de medición existentes. Un módulo de compresión de datos de alto rendimiento soporta la adquisición de hasta 500 imágenes por segundo. Las partículas de menos de 1 μm se pueden medir mediante técnicas de difracción láser, tales como difracción Malvern o Sympatec como se ha descrito anteriormente, preferentemente la difracción láser Malvern.

Es bien conocido que la fuerza requerida para aerosolizar una partícula de fármaco API adherida es directamente proporcional a la suma de las energías superficiales de las superficies contiguas, e inversamente proporcional al área de contacto proyectada. Por lo tanto, las metodologías más comunes para mejorar la eficiencia de la aerosolización en DPI es reducir la energía libre superficial de las superficies de contacto o modificar la forma de las partículas para limitar la superficie de contacto. El área superficial no está determinado únicamente por el tamaño y la forma de las partículas; la morfología de la superficie también contribuye al área superficial: las partículas onduladas (es decir, rugosas) tienen más área superficial que las partículas lisas que ocupan el mismo volumen.

Las partículas de fármaco preparadas mediante el método de la presente invención se pueden definir por la morfología superficial específica. Las fuerzas intercorpúsculares se pueden modular para mejorar la deposición pulmonar. Lo ideal es que la superficie de contacto y, por lo tanto, las fuerzas deben ajustarse a un nivel que proporcione suficiente adhesión entre fármaco y vehículo para proporcionar una formulación estable, permitiendo, sin embargo, una fácil separación tras la inhalación. Se puede dilucidar la influencia de la ondulación superficial en la

fracción de partículas finas.

Se ha observado que las partículas de vehículo de lactosa de superficie lisa aumentan la fracción de partículas finas y la dispersabilidad del fármaco micronizado, mientras que otros estudios han mostrado que las partículas de soporte onduladas aumentaron la fracción de partículas finas. Estos resultados aparentemente contradictorios pueden explicarse por el postulado de que el equilibrio de fuerzas superficiales depende de diversas variables, no solo de la estructura de la superficie.

Para las partículas que se describen a modo de ejemplo, las mediciones del área superficial y de la morfología revelan que el área superficial está altamente correlacionada con las interacciones entre las partículas. La determinación del área superficial del polvo consiste en medir el volumen de gas adsorbido a la superficie del polvo a una presión dada. Durante las últimas décadas, han surgido nuevas técnicas para el estudio de las superficies.

El área superficial de las partículas de la presente invención se determinó mediante el analizador del área superficial acelerada y de la porosimetría (modelo ASAP 2000, Micromeritics, Norcross, GA) usando nitrógeno como gas adsorbato. Los materiales en polvo (0,3 a 0,7 g) se desgasificaron durante aproximadamente 24 h bajo nitrógeno a 45 °C para eliminar los gases y vapores preadsorbidos de la superficie de las muestras. El área superficial se determinó mediante el método de múltiples puntos de Brunauer, Emmett y Teller (BET) usando los datos de adsorción en el intervalo de presiones relativas (P/Po) de 0,07 a 0,22.

Preferentemente, las partículas de la presente invención tendrán un área superficial en el intervalo de 6 a 22 m²/g, preferentemente de 9 a 18 m²/g, más preferentemente 10 a 13 m²/g, más preferentemente de aproximadamente 12 m²/g.

La cromatografía inversa de gases (IGC) es una técnica en fase gaseosa para caracterizar las propiedades de superficie y volumen de los materiales sólidos. Los principios de la IGC son muy sencillos, siendo la inversa de un experimento de cromatografía de gases (GC) convencional. Se empaqueta una columna cilíndrica de manera uniforme con el material sólido de interés, normalmente un polvo, una fibra o una película, y se estudian el tiempo de retención y la forma del pico de elución para una serie de gases no polares y polares bien caracterizados. Se inyecta un pulso o una concentración constante de gas en sentido descendente de la columna a un caudal de gas vehículo fijo, y se mide el tiempo que tarda el pulso o el frente de concentración en eluirse de la columna mediante un detector. Una serie de mediciones mediante IGC con moléculas de sonda en fase gaseosa diferentes permite entonces el acceso a un amplio intervalo. La IGC se usa para medir la energía superficial, así como para estudiar los pequeños cambios producidos en las características de la superficie debidos al procesamiento.

Se usó la IGC para medir la energía superficial de las partículas de la presente invención. La IGC puede llevarse a cabo con dos conjuntos de condiciones. A la dilución finita, se pueden derivar las isothermas de adsorción de los perfiles de picos y usarse para calcular las distribuciones de energía de adsorción. En segundo lugar, a la dilución infinita, se inyectan cantidades de soluto cerca del límite de detección del instrumento y, en este caso, las interacciones soluto-soluto son bajas, y solo las interacciones soluto-sorbente influyen en el tiempo de retención medido. Esto puede producir tanto la interacción dispersiva como específica entre la molécula de sonda (gas) y el polvo estacionario. Las partículas de la invención se caracterizan por tener una distribución isoenergética de energía superficial tal como se muestra claramente en la Figura 21. La energía superficial es muy similar y casi idéntica tanto en la dilución finita como en la infinita para las partículas preparadas mediante el método preferido de la presente invención, mientras que las partículas micronizadas típicas muestran variaciones espectaculares en la dilución finita e infinita.

Se puede usar la microscopía de fuerza atómica (AFM) para medir el equilibrio cohesivo-adhesivo, y funciona mediante la medición de la altura, con la punta de la sonda puesta en contacto con la superficie de la muestra (microscopía de fuerza atómica en modo de contacto) o muy cerca de la superficie de la muestra (microscopía de fuerza atómica en modo de no contacto o punteo). Se une la punta de la sonda a un soporte elástico que se desvía de forma proporcional a la fuerza experimentada por la punta. El microscopio de fuerza atómica rastrea-escanea la muestra, produciendo una matriz de puntos de datos, de la que se pueden extraer mediciones cuantitativas de la altura y de la rugosidad. La microscopía de fuerza atómica en modo de punteo genera imágenes eficazmente de los cristales de varios compuestos orgánicos, incluyendo los fármacos y las propiedades adhesivas de la lactosa de las partículas de vehículo. La microscopía de sonda coloidal (CPM) se usa habitualmente para medir la adhesión de partícula-partícula entre las partículas microcristalinas.

Se cuantificó el grado de ondulación y la morfología de la superficie de las muestras usando la AFM. Las mediciones de la topografía y de la rugosidad superficial de las partículas de la presente invención se investigaron usando un controlador Nanoscope IIIa, un AFM multimodal y un escáner de tipo J (todos de DI, Santa Barbara, CA, EE.UU.). Todas las imágenes topográficas de la superficie obtenidas mediante AFM se registraron en la operación del modo de punteo, en la que, las imágenes se realizaron usando puntas TESP Olympus (DI, Cambridge, Reino Unido) a una velocidad de barrido de 1 Hz. Las mediciones de la rugosidad superficial se analizaron en una superficie de 1 μm x 1 μm. Para cuantificar las variaciones en las propiedades superficiales de las superficies de los cristales, se calcularon la medición de la rugosidad superficial cuadrática media (Rq) y la rugosidad superficial media (Ra) de las

desviaciones de la altura de las asperezas superficiales.

Antes de las mediciones de fuerza, se fijaron las partículas para cada lote de muestras a soportes sin punta convencionales en forma de V con constantes de resorte predefinidas (DNP-020, DL, CA, EE.UU.) usando un pegamento de resina epoxi (Araldite, Cambridge, RU). Se prepararon tres puntas para cada muestra, y todas las sondas se examinaron con un microscopio óptico (aumento de 50) para garantizar la integridad de la partícula unida, antes de dejar que la capa fina de pegamento se secase.

Se cargó el sustrato en la fase de escáner de AFM, que se encierra en una cámara ambiental a medida, en la que se mantuvieron las condiciones ambientales a una temperatura constante de 25 °C ($\pm 1,5$ °C) y la humedad relativa del 35 % (± 3 %). Se midieron las fuerzas de interacción mediante el registro de la deflexión del soporte de AFM en función del desplazamiento del sustrato (z) mediante la aplicación de la ley de Hooke ($F = -kz$). Se realizaron curvas de fuerza individuales ($n = 1.024$) en una superficie de 10 μm x 10 μm , con una velocidad de barrido de 4 Hz y una carga de compresión de 40 nN. Los parámetros se mantuvieron constantes.

Las partículas de la invención se caracterizan por tener superficies esencialmente onduladas como se muestra en la Figura 22. Preferentemente, las partículas de la presente invención tienen ondulaciones superficiales a escala nanométrica. Preferentemente, el valor de R_q es de entre 10 y 100 nm, más preferentemente entre 20 y 90 nm. Preferentemente, el valor de R_a es de entre 10 y 100 nm, más preferentemente de entre 20 y 90 nm.

La metodología de equilibrio cohesivo-adhesivo (CAB) de la técnica de sonda coloidal de AFM es un desarrollo que permite la cuantificación directa de la naturaleza de cohesión y adhesión - "el equilibrio de fuerzas" de un API dentro de una formulación. Es un instrumento de detección disponible en el mercado en la determinación de las interacciones de las fuerzas cohesiva/adhesiva entre los componentes potenciales de una formulación usando una cantidad en miligramos o inferior de material.

La metodología de CAB mide las fuerzas de interacción entre las partículas de API, montadas como sondas coloidales de AFM, y las superficies cristalinas bien definidas de los API y los sustratos portadores. Una gráfica de CAB generada a partir de la interacción de una serie de sondas permite una medición característica de la naturaleza cohesiva del API, en relación con su propensión adhesiva con un material excipiente que se vaya a cuantificar. El desarrollo de la metodología de CAB ha superado una serie de limitaciones asociadas con las metodologías convencionales de las sondas coloidales de AFM, incluyendo las cuestiones relativas a la validación instrumental y la necesidad de determinar la verdadera superficie de contacto de las superficies que interactúan. Un valor de CAB de 1 indica que las fuerzas de adhesión de partícula-vehículo son iguales a las fuerzas de cohesión de partícula-partícula. Una proporción de CAB < 1 indica que todas las demás variables son iguales, el fármaco es más adhesivo al vehículo que cohesivo consigo mismo, y por tanto, se podría esperar la formación de una mezcla estable, ordenada tras la combinación. Sin embargo, una proporción de CAB > 1 indica que el fármaco es más cohesivo consigo mismo que adhesivo con el vehículo, lo que sugiere que, tras la combinación, se podría producir una mezcla menos uniforme, que contendría aglomerados de fármaco. Las combinaciones de fármaco-vehículo con una proporción de CAB superior, tal como > 1 , generan una mayor fracción de partículas finas (FPF) tras la aerosolización, a pesar de la diferencia de potencial entre los vehículos en términos de tamaño, forma, rugosidad y fluidez. Las combinaciones de fármaco-vehículo con una proporción de CAB inferior, tal como < 1 generan una mayor cohesión de la partícula activa al vehículo, por lo tanto, es más probable que la partícula activa permanezca sujeta al vehículo. Esto significa que en una composición inhalada, la partícula activa que permanece unida a la partícula de vehículo puede no alcanzar el pulmón y puede depositarse en la garganta o en la lengua. Preferentemente, las partículas producidas de acuerdo con la presente invención tienen una cohesión mucho más baja que las partículas preparadas mediante otros métodos incluyendo la micronización y la molienda. Con respecto a una medida de la cohesión, ya que todos los sustratos serán diferentes con respecto a sus propiedades cohesivas y adhesivas, la proporción de CAB es un valor adimensional que es una medida más útil para la comparación. Preferentemente, las partículas producidas de acuerdo con la presente invención tienen proporciones de CAB con las partículas de vehículo de 0,8 a 1,3, más preferentemente de 0,9 a 1,2, más preferentemente, de 1,0 a 1,1. Se trata de un delicado equilibrio entre la cohesión del fármaco consigo mismo y la adhesión del fármaco con el vehículo.

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

La distribución del tamaño de partícula de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención se puede medir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando un impactador de próxima generación (NGI) con preseparador, por ejemplo, por impacto de cascada o mediante el proceso analítico de "doble borboteador". Como se usa en el presente documento, la referencia al ensayo de "doble borboteador" significa la "determinación de la

deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" como se define en la Farmacopea Británica 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Dichos métodos implican cargar el preseparator con fase móvil de HPLC y recubrir los vasos del NGI con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar los rebotes de las partículas. Por lo general, se descargan cuatro cápsulas individuales de la misma formulación en el NGI en las condiciones prescritas. Tras la aerosolización, se desmonta el aparato NGI y el inhalador, se lavan las cápsulas y cada parte del NGI en volúmenes conocidos de fase móvil de HPLC. A continuación, se puede determinar la masa de fármaco depositada en cada parte del NGI mediante HPLC. La FPD determinada representa la masa de fármaco recogida en las fases 3 - 8 del NGI. También se determina la dosis emitida de FPF. También se valora la eficiencia de la aerosolización determinada mediante el porcentaje de la fracción de partículas finas (% FPF) o la fracción respirable.

Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Como se usa en el presente documento, la referencia a la "fracción respirable" significa la cantidad de principio activo recogida en la cámara inferior en el NGI por accionamiento expresada como un porcentaje de la cantidad total de principio activo administrada por accionamiento usando el método descrito anteriormente. Las formulaciones de acuerdo con la invención han resultado tener una fracción respirable del 10-30 % en peso o superior de la dosis emitida del medicamento, preferentemente del 14 al 26 %, por ejemplo, del aproximadamente 15,9 % y aproximadamente el 25,9 % según lo ilustrado por los Ejemplos 2 y 3 (mostrados en las Figuras 13 y 19). Para el Ejemplo 1 (budesonida), el Ejemplo 2 (propionato de fluticasona) y el Ejemplo 8 (bromhidrato de fenoterol), se produjo un aumento del 53 %, 50-60 % y 30-50 %, respectivamente en FPF para las partículas de la presente invención en comparación con la técnica anterior.

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

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden cargar en botes adecuados para suministrar formulaciones de aerosol farmacéuticas. Los botes comprenden, en general, un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propulsor usado tal como un bote de plástico o bote de vidrio recubierto de plástico o preferentemente una lata de metal, por ejemplo, una lata de aluminio que se pueda anodizar opcionalmente, recubrir de laca y/o recubrir de plástico, recipiente que se cierra con una válvula dosificadora. Las válvulas dosificadoras se diseñan para suministrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento e tienen incorporada una junta para evitar la fuga de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negro y blanco, caucho de butilo y neopreno.

Las válvulas adecuadas se encuentran disponibles en el mercado en fabricantes conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, en Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, RU (por ejemplo, BK300, BK356) y 3M-Neotechnic Ltd, RU (por ejemplo, SpraymiserW).

Se pueden emplear los métodos de fabricación a granel convencionales y la maquinaria conocidos por los expertos en la materia de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos.

Por lo general, en los lotes preparados para su uso farmacéutico, cada bote lleno se pesa, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento previo al ensayo de la liberación.

Cada bote lleno se dota convenientemente de un dispositivo de canalización adecuado antes de su uso para formar un inhalador de dosis medidas para la administración del medicamento en los pulmones o en la cavidad nasal de un paciente. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono a través del cual se puede suministrar medicamento desde el bote lleno a través de la válvula dosificadora en la nariz o boca de un paciente, por ejemplo, un accionador de boquilla. Los inhaladores de dosis medidas se diseñan para suministrar una dosis unitaria fija de medicamento por accionamiento o "inhalación", por ejemplo, en el intervalo de 10 a 5.000 microgramos de medicamento por inhalación. La administración de medicamento puede estar indicada para el tratamiento de síntomas leves, moderados o graves, agudos o crónicos o para el tratamiento profiláctico. Se apreciará que la dosis exacta administrada dependerá de la edad y del estado del paciente, del medicamento particulado que se use en particular y de la frecuencia de administración y, por último, según el criterio del médico presente. Cuando se emplean combinaciones de medicamentos, la dosis de cada componente de la combinación, en general, será la empleada para cada componente cuando se use solo. Por lo general, la administración puede ser una o más veces, por ejemplo de 1 a 8 veces al día, dando, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 descargas cada vez.

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

- 5 Así pues, por ejemplo, cada accionamiento de la válvula puede suministrar 25 µg de salmeterol, 100 µg de salbutamol, 25, 50, 125 o 250 µg de propionato de fluticasona o 50, 100, 200 o 250 µg de dipropionato de beclometasona. Por lo general, cada bote lleno para su uso en un inhalador de dosis medidas contiene 100, 160 o 240 dosis medidas o descargas de medicamento.
- 10 Los botes llenos y los inhaladores de dosis medidas descritos en el presente documento comprenden aspectos adicionales de la presente invención.

La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos y a las figuras que se adjuntan. Se ha de entender que, bajo ningún concepto, los ejemplos y las figuras se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Breve descripción de las figuras

- 20 El proceso de la invención se puede llevar a cabo usando un equipo convencional como se muestra en las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 muestra la budesonida secada por pulverización de manera convencional (con tratamiento de ultrasonidos).

- 25 La Figura 2 muestra la budesonida secada por pulverización con tratamiento de ultrasonidos de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 muestra una DSC de budesonida secada por pulverización de manera convencional.

La Figura 4 muestra una DSC de budesonida secada por pulverización con tratamiento de ultrasonidos de polvo seco de la presente invención.

- 30 La Figura 5 muestra una representación esquemática de un equipo de secado por pulverización convencional en el que se ha reemplazado la cámara de recogida de sólido seco por una celda de ultrasonidos que tiene una sonda ultrasónica se insertada en la celda.

La Figura 6 muestra un aparato transductor unido de una configuración similar a la de la Figura 5.

La Figura 7 muestra un aparato transductor múltiple de una configuración similar a la de las Figuras 5 y 6. En este caso, los múltiples transductores están montados circunferencialmente alrededor de un conducto cilíndrico.

- 35 La Figura 8 muestra un aparato transductor múltiple similar al de la Figura 7 en la que el aparato transductor múltiple está configurado en un bucle de recirculación.

La Figura 9 presenta una muestra de propionato de fluticasona preparada por aerosolización (de acuerdo con la invención).

- 40 La Figura 10 presenta una muestra de propionato de fluticasona preparada por aerosolización (de acuerdo con la invención).

La Figura 11 presenta una muestra de propionato de fluticasona preparada por dispersión y precipitación con ultrasonidos.

La Figura 12 presenta una muestra de propionato de fluticasona micronizado/molido.

La Figura 13 muestra la eficiencia de aerosolización de diversas muestras.

- 45 La Figura 14 muestra una representación de gráfico de barras de la fracción de partículas finas.

La Figura 15 muestra la eficiencia de aerosolización en comparación con Flixotide de GSK.

La Figura 16 muestra partículas de bromhidrato de fenoterol tras el tratamiento con ultrasonidos.

La Figura 17 muestra bromhidrato de fenoterol micronizado.

- 50 La Figura 18 muestra los datos de distribución de tamaño de partículas GR005/180/A4 y GR005/179/C, que son partículas preparadas mediante la presente invención.

La Figura 19 muestra los datos comparativos de la fracción fina de partículas (FPF) usando el dispositivo de inhalación.

La Figura 20 muestra los datos comparativos de la fracción fina de partículas (FPF) usando el banco de ensayos de inhalación patentado.

- 55 La Figura 21 muestra las medidas de energía superficial con IGC a una dilución finita e infinita.

La Figura 22 muestra los perfiles de topología de AFM para la budesonida micronizada y las partículas de la presente invención.

La Figura 23 muestra la eficiencia de aerosolización de diversas muestras de FP tras un almacenamiento de 1 y 3 meses.

- 60 La Figura 24 muestra una gráfica de barras que compara la eficiencia de aerosolización de diversas muestras de FP tras un almacenamiento de 1 y 3 meses.

La Figura 25 muestra un gráfico de distribución de la fracción de partículas para diversas etapas de un impactador de próxima generación.

La Figura 26 muestra la fracción de partículas finas de diversas muestras de propionato de fluticasona tras un almacenamiento de 1 mes.

- 65 La Figura 27 muestra una representación de gráfico de barras de la fracción de partículas finas.

La Figura 28 muestra partículas de propionato de fluticasona (90 % en peso) fabricada por la presente invención en combinación con partículas de xinafoato de salmeterol (10 % en peso).

La Figura 29 muestra el equilibrio cohesivo-adhesivo del propionato de fluticasona con lactosa.

La Figura 30 muestra la excelente homogeneidad de las partículas de FP de la presente invención cuando se combinan con SX micronizado.

La Figura 31 muestra la FPFLD para FP diseñada de acuerdo con la presente invención cuando se combina con SX micronizado en comparación con Advair.

La Figura 32 muestra gráficos del contorno por AFM para la rugosidad de la superficie de la muestra 3 de FP.

La Figura 33 muestra gráficos del contorno por AFM para la rugosidad de la superficie de la muestra 4 de FP.

Descripción detallada de la invención

Haciendo referencia a las Figuras 3 y 4, si se comparan los rastros de la DSC para los dos lotes, no hay una indicación clara de que la aplicación de ultrasonidos en partículas secadas por pulverización modifique las características físicas de las partículas. La reacción exotérmica (pico positivo) a 120 °C indica la transformación del estado amorfo a cristalino en el aparato de DSC. En general, hay una clara mejora en el estado cristalino característico del material procesado.

Volviendo a la Figura 5, el secado por pulverización con un aparato de ultrasonidos comprende una cámara 1 de alimentación de líquido, un atomizador de secado por pulverización y una entrada 2 de gas calentado, una cámara 3 de evaporación, un separador ciclónico 4, una cámara 5 de tratamiento ultrasónico continuo, (rodeada por una camisa térmica 6). El polvo secado por pulverización tratado de manera convencional se deposita directamente en una cámara 5 de celda de flujo de ultrasonidos. Al mismo tiempo, se bombea una carga continua de no disolvente 7 a través de una bomba 8, a un caudal adecuado equilibrado por el caudal de la suspensión de partículas 9, para su posterior procesamiento mediante filtración o secado. La sonda ultrasónica 10 irradia la mezcla con energía ultrasónica, y la mezcla fluye a través de una salida 11. El vapor de disolvente, las partículas ultrafinas y los gases 12 son expulsados a través del filtro 13. La radiación de ultrasonidos prosigue durante el tiempo necesario hasta obtenerse el tamaño y la cristalinidad de las partículas que se deseen. Naturalmente, la corriente de alimentación al secador de pulverización se equilibra con la velocidad a la que se retira la suspensión de partículas. Los caudales se controlan de modo que el tiempo de permanencia en la cámara 5 de celda de flujo de ultrasonidos sea, por ejemplo, de 10 s a 1 h. La cavitación localizada que se produce a escala microscópica potencia los cambios en la temperatura del fluido y la presión que induce los efectos del estado sólido anteriormente mencionados. Mediante el ajuste de la potencia de los ultrasonidos, y el tiempo de permanencia en la cámara 5, se pueden controlar el tamaño y la morfología de las partículas. El ultrasonido tiene el beneficio adicional de que cualquier cristal que se deposite dentro de la cámara 5, tiende a retirarse de las superficies.

Haciendo referencia a la Figura 6, el secado por pulverización con un aparato de ultrasonidos es de una configuración similar al de la Figura 5, a excepción de que la cámara 21 tiene un solo transductor 22 de ultrasonidos unido situado en la superficie externa de la misma. El transductor 22 insonoriza todo el volumen de la cámara 21 con intensidad suficiente para provocar la dispersión, la desaglomeración y la conversión del estado amorfo al cristalino o del estado metaestable al cristalino estable, y mediante el ajuste de la potencia de los ultrasonidos y del tiempo de permanencia en la cámara 21, se pueden controlar, por tanto, el tamaño y la morfología de las partículas. El ultrasonido tiene el beneficio adicional de que cualquier cristal que se deposite dentro de la cámara 21, tiende a retirarse de las superficies.

Haciendo referencia a la Figura 7, el secado por pulverización con un aparato de ultrasonidos es de una configuración similar al de las Figuras 5 y 6, a excepción de que la cámara 31 tiene transductores 32 de ultrasonidos envueltos situados en la superficie externa de la misma. Los transductores 32 de ultrasonidos envueltos insonorizan todo el volumen de la cámara 31 con intensidad suficiente para provocar la dispersión, la desaglomeración y la conversión del estado amorfo al cristalino o del estado metaestable al cristalino estable, y mediante el ajuste de la potencia de los ultrasonidos y del tiempo de permanencia en la cámara 31, se pueden controlar, por tanto, el tamaño y la morfología de las partículas. El ultrasonido tiene el beneficio adicional de que cualquier cristal que se deposite dentro de la cámara 31, tiende a retirarse de las superficies.

Haciendo referencia a la Figura 8, esta muestra un aparato de secado por pulverización con un aparato de ultrasonidos de una configuración similar a la de la Figura 7, a excepción de que la cámara 31 está unida a un recipiente 41 de recogida de partículas primarias, dotado de una camisa de termorregulación 43 y un impulsor agitador opcional 44, a través de la bomba 42, creándose así un sistema de procesamiento de bucle cerrado continuo. Los ultrasonidos se aplican con intensidad suficiente para provocar la dispersión, la desaglomeración y la conversión del estado amorfo al cristalino o del estado metaestable al cristalino estable, y mediante el ajuste de la potencia de los ultrasonidos y del tiempo de permanencia en el bucle 31, 41, 42 de procesamiento de recirculación, se pueden controlar, por tanto, el tamaño y la morfología de las partículas.

El experto en la materia apreciará que la camisa térmica está diseñada para ayudar a mantener la temperatura del no disolvente a una temperatura deseada, en función del diseño.

La expresión "que comprende" significa "que incluye", así como "que consiste en", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

A menos que se defina de otro modo, el término "esencialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "esencialmente exenta" de Y puede estar completamente exenta de Y. Cuando sea necesario, el término "esencialmente" se puede omitir de la definición de la invención.

"Opcional" u "opcionalmente" significan que el caso o las circunstancias descritos detrás pueden tener lugar o no, y que la descripción incluye los ejemplos en los que dicho caso o dichas circunstancias tienen lugar y los ejemplos en los que no tienen lugar.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se disolvió budesonida (5 g) en 100 ml de diclorometano. Las muestras de polvo de budesonida recogidas en la cámara de ultrasonidos se produjeron usando un secador por pulverización de laboratorio Büchi 290 (Büchi, Suiza). Se atomizó la solución usando nitrógeno a 700 kPa (7 bar) fluyendo aproximadamente a 10 l/min (litros/minuto). Se configuró el aspirador al 100 % y el caudal de solución a 10 l/min. La temperatura del gas que fijó a 120 °C. Las partículas de budesonida se recogieron de la cámara de ultrasonidos conectada al extremo del separador ciclónico de alto rendimiento. Para la aplicación de los ultrasonidos en las partículas secadas por pulverización, se llenó la cámara de ultrasonidos de recogida con heptano termorregulado a 25 °C y se dotó de una sonda ultrasónica con resonancia a 20 kHz. Se aplicaron ultrasonidos a 20 W de potencia, entre 30 minutos y 1 hora. Se secó la suspensión de partículas resultante por pulverización, y se caracterizaron las partículas mediante microscopía óptica y DSC (calorimetría diferencial de barrido). El tamaño de las partículas resultó estar, por lo general, en el intervalo de 1 a 7 µm.

Los D(10), D(50) y D(90) para dos muestras representativas fueron de 1,21, 3,03 y 4,63 µm y de 1,05, 2,99 y 3,76 µm, respectivamente, determinados mediante difracción láser HELOS Sympatec.

Calorimetría diferencial de barrido

Se realizaron experimentos de DSC con un DSC Q2000 V24.2 build 107 (TA Instruments, RU). Se pesaron aproximadamente 3 mg de material en el recipiente de muestras de la DSC, y se sometieron a una rampa de calentamiento de 100 °C/min, calentando hasta 275 °C. Las mediciones de DSC se llevaron a cabo usando las siguientes etapas.

- Serie 9 (material secado por pulverización no tratado con ultrasonidos de acuerdo con la presente invención).
- Instrumento DSC Q2000 V24.2 Build 107
- Celda RC convencional de módulo DSC
- Muestra px02-262- secada por pulverización
- Tamaño de 2,140 mg
- Método de calentamiento rápido expt 100 °C-min

°Se calienta la muestra pesada a la velocidad de 100 °C/min hasta 275 °C.

- Serie 10 (material tratado con ultrasonidos de acuerdo con el proceso de la presente invención).
- Instrumento DSC Q2000 V24.2 Build 107
- Celda RC convencional de módulo DSC
- Muestra px02-262- tras ultrasonidos
- Tamaño de 3,590 mg
- Método de calentamiento rápido expt 100 °C-min

°Se calienta la muestra pesada a la velocidad de 100 °C/min hasta 275 °C.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 muestra las ventajas de las partículas producidas de acuerdo con la presente invención.

Se evaluó la eficiencia de la aerosolización de tres lotes de propionato de fluticasona (FP) creado, producido mediante diversos procesamientos en formulaciones binarias de inhalador de polvo seco (DPI). Los lotes estudiados incluyen:

La muestra 2 se preparó mediante el método de aerosolización ilustrado en la presente invención como se muestra en la Figura 9 de MEB. Se disolvió propionato de fluticasona (4 g) en 100 ml de acetona. Las muestras

de polvo de propionato de fluticasona recogidas en la cámara de ultrasonidos se produjeron usando un secador por pulverización de laboratorio Büchi 290 (Büchi, Suiza). Se atomizó la solución usando nitrógeno a 700 kPa (7 bar) fluyendo aproximadamente a 10 l/min (litros/minuto). Se configuró el aspirador al 100 % y el caudal de solución a 10 l/min. La temperatura del gas que fijó a 120 °C. Las partículas de propionato de fluticasona se recogieron de la cámara de ultrasonidos conectada al extremo del separador ciclónico de alto rendimiento. Para la aplicación de los ultrasonidos en las partículas secadas por pulverización, se llenó la cámara de ultrasonidos de recogida con heptano termorregulado a 25 °C y se dotó de múltiples transductores unidos (similar al de la Figura 7) con resonancia a 20 kHz. Se aplicaron ultrasonidos a 20 W de potencia, entre 30 minutos y 1 hora. Se secó la suspensión de partículas resultante por pulverización, y se caracterizaron las partículas mediante microscopía óptica y DSC (calorimetría diferencial de barrido). El tamaño de las partículas resultó estar, por lo general, en el intervalo de 1 a 6 µm. Los D(10), D(50) y D(90) fueron de 1,35, 3,25 y 5,63 µm determinados mediante difracción láser HELOS Sympatec.

La muestra 3 se preparó mediante el método de aerosolización ilustrado en la presente invención como se muestra en la Figura 10 de MEB. La muestra 3 se preparó mediante el mismo método que la muestra 2, excepto que se usaron 3 g de FP en la muestra 3. Los D(10), D(50) y D(90) fueron de 0,99, 2,55 y 4,97 µm determinados mediante difracción láser HELOS Sympatec.

La muestra 4 se preparó mediante una metodología de precipitación alternativa como se muestra en la Figura 11 de MEB. La muestra 4 se preparó como se describe en el documento WO 2008/114052 A1. Este método no usa la atomización de solución inicial. En lugar de ello, esta técnica anterior consiste en la cristalización con antidisolvente de dispersión producida mediante la adición de una solución de propionato de fluticasona en acetona a antidisolvente heptano en presencia de un campo ultrasónico. Esto conduce a partículas significativamente más uniformes que las partículas formadas mediante el método de la presente invención. Los D(10), D(50) y D(90) fueron de 1,14, 2,67 y 5,11 µm determinados mediante difracción láser HELOS Sympatec.

Las muestras se compararon con una formulación de DPI binaria adicional que contenía FP micronizado y formulaciones extraídas de un inhalador de Flixotide Diskus.

La eficiencia de la aerosolización de las muestras 2, 3 y 4 del FP creado se evaluaron usando formulaciones binarias que contenían FP al 0,4 % p/p.

Cada formulación binaria contenía 0,016 g de FP y 3,984 g de lactosa (ML001, DMV-Fonterra, Vehgel, Países Bajos), y se preparó mediante mezcla geométrica. Tras ello, se preparó después la combinación usando un Turbula T2F (Willy A Bachofen AG, Basilea, Suiza) a 46 rpm durante 45 minutos.

Tras los ensayos de uniformidad del contenido, se cargaron 12,5 ± 1 mg de cada mezcla en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño 3 (HPMC, Shionogi Qualicaps SA, Basingstoke, RU). Las cápsulas se almacenaron al 44 % de HR durante 24 h antes de los ensayos de rendimiento *in vitro*.

El ensayo se realizó usando un impactador de próxima generación (NGI) con preseparator, que estaba conectado a una bomba de vacío (GE Motors). Antes del ensayo, se llenó el preseparator con 15 ml de fase móvil, y se recubrieron los vasos del NGI con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar los rebotes de las partículas.

Para cada experimento, se descargan cuatro cápsulas individuales de la misma formulación en el NGI a 60 l/min durante 4 s por medio de un dispositivo de DPI Rotahaler (GSK, Ware, RU). Además, se vaciaron los blíster de un Flixotide Diskus (GSK, Ware, RU) y se cargaron en cápsulas de HPMS de tamaño 3, y se descargaron en un NGI a 60 l/min durante 4 s a través de un Rotahaler. Tras la aerosolización, se desmontó el aparato de NGI y el inhalador, se lavaron las cápsulas y cada parte del NGI en volúmenes conocidos de fase móvil de HPLC.

Se determinó la masa de fármaco depositado en cada parte del NGI mediante HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada mezcla, tras el que se determinaron el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD), la desviación estándar geométrica (GSD), la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPFED). La FPD representa la masa de fármaco que se recogió en las etapas 3 a 8 del IGN.

La eficiencia de aerosolización se muestra en la Figura 13. El porcentaje de fracción de partículas finas se muestra en la Figura 14.

La eficiencia de la aerosolización determinada por el porcentaje de fracción de partículas finas (% de FPF) de las muestras 2 y 3 fue significativamente superior a la del FP micronizado. Estos datos se muestran en la Figura 15, y presentan claramente la eficiencia de la aerosolización en comparación con la formación de un Flixotide. El aumento en el rendimiento al incluir estos materiales fue espectacular para el inhalador usado en el presente estudio. La muestra 4 tuvo un % de FPF significativamente inferior al FP micronizado, que estaba relacionado con la morfología de la superficie de las partículas. Estos datos sugirieron poca diferencia entre la eficiencia de la aerosolización de las muestras 2 y 3.

Los datos comparativos *in vitro* muestran que el rendimiento de las partículas producidas de acuerdo con la presente invención es abrumadora y sorprendentemente superior al rendimiento de tanto las partículas molidas de la manera convencional como las preparadas de forma especial (precipitadas por ultrasonidos) que tienen superficie y propiedades geométricas muy diferentes. En todos los casos, las partículas tienen el mismo intervalo de tamaños de partícula. En un ejemplo específico para el propionato de fluticasona, la FPF para las partículas óptimas fue un 54 % superior a la de las micronizadas/molidas, y más del 200 % superior a la del material precipitado. Las diferencias significativas y un mejor rendimiento de estas partículas óptimas no se pueden atribuir, por tanto, al tamaño, aunque esto es un criterio de diseño importante, sino a una serie de otras propiedades que describen estas partículas muy mejoradas.

Las imágenes de MEB mostradas en las Figuras 9 y 10 (de acuerdo con la invención) muestran claramente un claro contraste en términos de forma y rugosidad de la superficie en comparación con el material precipitado y molido mostrado en las Figuras 11 y 12, respectivamente (no de acuerdo con la invención). La rugosidad y forma tridimensional redondeada/esferoide tiene un profundo impacto en su rendimiento.

Se almacenaron todas las formulaciones durante uno y tres meses a 25 °C/75 % de HR. La FPF de la formulación que contenía propionato de fluticasona micronizado disminuyó en casi un 50 % después del almacenamiento durante un mes y casi el 70 % después del almacenamiento durante tres meses en comparación con la FPF en $t = 0$. Sin embargo, la FPF de las formulaciones que contenían partículas preparadas mediante la presente invención no se vio afectada después del almacenamiento en condiciones de estrés. La FPF de la muestra 3 se redujo un 6 % después del almacenamiento durante un mes y se redujo un 3 % después del almacenamiento durante tres meses en comparación con la FPF en $t = 0$. La FPF de la muestra 2 se redujo un 7 % después de un almacenamiento de un mes y un 28 % después de un almacenamiento de tres meses en comparación con la FPF en $t = 0$. Hubo una reducción pequeña, pero estadísticamente significativa, del 29 %, en la fracción de partículas finas de la formulación que contenía la muestra 4, que se preparó mediante la metodología de precipitación alternativa después de un mes con una reducción del 24 % después de 3 meses de almacenamiento en comparación con la FPF en $t = 0$. Esto puede estar relacionado con la morfología plana de las partículas, y por lo tanto, las partículas son propensas a desarrollar una mayor adhesión a la lactosa como resultado de las fuerzas capilares. Los datos se muestran en las Figuras 23 y 24. Es evidente que la FPF de las muestras 2 y 3 se mantuvo más alta que la de la muestra micronizada o la muestra 4 cuando se almacenó durante uno o tres meses en las condiciones descritas. La FPF de las muestras 2 y 3 se redujo en un porcentaje inferior a la muestra micronizada cuando se almacenó durante uno o tres meses en las condiciones descritas. Esto demuestra que las muestras 2 y 3 fueron más estables que la muestra micronizada después del almacenamiento durante uno o tres meses. La muestra 4 tiene una FPF mucho más baja que las muestras 2 y 3 después del almacenamiento durante uno o tres meses.

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 muestra las ventajas de las partículas producidas de acuerdo con la presente invención para la formulación en un pMDI. La Figura 25 es un gráfico de distribución de la fracción de partículas para diversas fases del NGI, y muestra claramente el rendimiento superior en términos de FPF para la muestra 1 y la muestra 5. Ambas muestras se produjeron de una manera similar a la muestra 2 del Ejemplo 2. La muestra 1 se preparó a partir de la atomización de una solución al 3 % de propionato de fluticasona en diclorometano al 20 % en metanol (3 g en 100 ml), y la muestra 5 se preparó a partir de la atomización de la solución al 3 % en acetona (3 g en 100 ml). Como se muestra en la Figura 25, la FPF en la fase 5 (corte de 1,36 μm) del NGI para ambas muestras mostró un aumento superior al 100 % en comparación con el material micronizado, junto con una FPF similar para la etapa 4 (corte de 2,30 μm). Los valores de FPF fueron del 11,80 % y 13,80 % en la etapa 5 para las muestras 5 y 1, respectivamente, en comparación con el 6,20 % para el material micronizado. Es evidente, por tanto, que las muestras 1 y 5 tienen una FPF similar al producto micronizado en la etapa 4, y una FPF superior a la del producto micronizado en la etapa 5.

Ejemplo 4

Se evaluó la eficiencia de la aerosolización de las muestras 2, 3 y 4 de propionato de fluticasona (FP) producido como se describe en el Ejemplo 2 en las formulaciones del inhalador de polvo seco (DPI) de combinación que contenían xinafoato de salmeterol micronizado (SX) usando un dispositivo de DPI de monodosis Rotahaler® (GSK, Ware, RU) y un dispositivo de DPI monodosis Cyclohaler® (TEVA Pharmaceuticals, Países Bajos).

Se evaluó la eficiencia de aerosolización de las formulaciones de DPI de combinación que también contenían SX micronizado. Cada formulación de combinación contenía 0,16000 g de FP (muestra 2, 3 o 4), 0,02320 g de SX y 3,8168 g de lactosa (ML001, DMV-Fonterra, Vehgel, Países Bajos), y se preparó mediante mezcla geométrica. Tras ello, se preparó después cada mezcla usando un Turbula T2F (Willy A Bachofen AG, Basilea, Suiza) a 46 rpm durante 45 minutos. La concentración en la combinación de cada formulación de combinación equivalía a 500 μg de FP y 50 μg de base de salmeterol. Esto coincide con la concentración de la dosis de Advair 500/50. Se usó una muestra de Advair 500/50 como el ejemplo micronizado. Se midió la eficiencia de la aerosolización de cuatro formulaciones diferentes que contenían las muestras de FP 2, 3, 4 o FP micronizado.

Como se muestra en la Figura 26, a $t = 0$, la FPF de las muestras 2, 3 y 4 usando un dispositivo de DPI monodosis Cyclohaler son superiores a la muestra micronizada. Cuando se usa el dispositivo de DPI monodosis Cyclohaler, la FPF de las muestras 2 y 3 es superior a la muestra 4 y la muestra micronizada. Esto demuestra que las partículas de propionato de fluticasona de la presente invención, las muestras 2 y 3, en general, tienen una FPF más elevada en los dos dispositivos. Mientras que la muestra 4 se comporta bien en la unidad Cyclohaler, tiene un bajo rendimiento en la unidad Rotahaler. Las muestras 2 y 3 tienen una alta FPF en ambas unidades.

Las cuatro muestras se almacenaron durante 1 mes a 25 °C/75 % de HR. El % de FPF del FP micronizado y las muestras 2, 3 y 4 no se vieron afectadas significativamente en condiciones de almacenamiento de estrés. Estos datos muestran que las partículas preparadas mediante la presente invención deberían proporcionar estabilidad a las formulaciones de DPI.

Tras los ensayos de uniformidad del contenido, se cargaron $12,5 \pm 0,5$ mg de cada mezcla en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño 3 (HPMC, Shionogi Qualicaps SA, Basingstoke, RU). Las cápsulas se almacenaron al 44 % de HR durante 24 h antes de los ensayos de rendimiento *in vitro*.

El ensayo se realizó usando un impactador de próxima generación (NGI) con preseparator, que estaba conectado a una bomba de vacío (GE Motors). Antes del ensayo, se llenó el preseparator con 15 ml de fase móvil, y se recubrieron los vasos del NGI con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar los rebotes de las partículas.

Para cada experimento, se descargan dos cápsulas individuales de la misma formulación en el NGI a 60 l/min durante 4 s por medio de un Rotahaler (GSK, Ware, RU) y a 90 l/min durante 2,8 s a través de un Cyclohaler (TEVA Pharmaceuticals, Holanda) para asegurar que ambos dispositivos funcionaran de manera que se produjera una caída de presión de 4 kPa.

Además, se vaciaron los blíster de un Diskus 500/50 de Advair disponible en el mercado (GSK, EE.UU.) y se transfirieron 12,5 mg de formulación en cápsulas de HPMS de tamaño 3, y se descargaron en un NGI a 60 l/min durante 4 s a través de un Rotahaler y a 90 l/min durante 2,8 s a través de un Cyclohaler.

Tras la aerosolización, se desmontó el aparato de NGI y el inhalador, se lavaron las cápsulas y cada parte del NGI en volúmenes conocidos de fase móvil de HPLC. Se determinó la masa de fármaco depositado en cada parte del NGI mediante HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada mezcla, tras lo que se determinaron la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPFED). La FPD representaba la masa de fármaco que se recogió en las etapas 3 a 8 del IGN.

La Figura 26 muestra la FPF específicamente para el FP para una mezcla de Advair 500/50 equivalente de FP, preparada de acuerdo con dicho ejemplo, y las partículas de SX micronizadas mecánicamente. La Figura 27 muestra gráficamente el rendimiento de FPF de las partículas por el que se preparó el FP mediante la presente invención. Las muestras 2 y 3 (cyclo_2 y cyclo_3, y rota_2 y rota_3) muestran claramente un rendimiento superior en términos de FP, y por lo tanto, indica claramente que es posible controlar la cohesión entre el FP y las partículas de FP y la adhesión de la lactosa al FP. Por encima de todos los componentes micronizados usados en el presente estudio están los de los dispositivos disponibles en el mercado mediante los que el material micronizado ha sido sometido durante varias semanas si no meses de acondicionado. Por el contrario, las partículas fabricadas mediante la presente invención son muy estables incluso cuando están recién preparadas, y para reiterar, esto de nuevo indica que las partículas preparadas mediante la presente invención deberían proporcionar estabilidad a las formulaciones de DPI.

La Figura 28 muestra partículas de la muestra 3 de FP preparada mediante la presente invención. Después, se combinaron en una combinación que consiste en xinafoato de salmeterol (10 % en peso) y propionato de fluticasona (90 % en peso), en la que las partículas de xinafoato de salmeterol estaban micronizadas y las partículas de propionato de fluticasona se habían preparado de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 5

Se determinó el equilibrio cohesivo-adhesivo (CAB) del propionato de fluticasona (FP) micronizado y los lotes de FP creados mediante el método de la presente invención (muestras 2 y 3) y mediante un método diferente ilustrado en el documento WO 2008/114052 A1 (muestra 4), como se describe en el Ejemplo 1, con respecto a sustratos cristalinos de FP y monohidrato de lactosa. El equilibrio de fuerzas CAB de los diferentes lotes con respecto a los sustratos cristalinos se determinó de la siguiente manera.

Preparación de la sonda:

Se unieron partículas ($n = 3$) de todos los lotes de FP sobre soportes convencionales sin punta en forma de V (DNP-020, DI, CA, EE.UU.), usando un pegamento de resina epoxi (Araldite, Cambridge, RU).

Producción de cristales lisos de lactosa y fármaco:

Los cristales lisos de lactosa se produjeron al enfriar una gota saturada calentada introducida entre cubreobjetos. Los cristales lisos de fármaco se produjeron usando la cristalización en antidisolvente de gota sentada, en la que el principio activo se disolvió en acetona y el antidisolvente empleado fue agua.

5 Mediciones de fuerza de AFM:

Se realizaron curvas de fuerza individuales ($n = 1.024$) en una superficie de $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$, a una velocidad de barrido de 4 Hz y una carga de compresión de 40 nN. Las condiciones ambientales se mantuvieron a una temperatura constante de $20\ ^\circ\text{C}$ ($\pm 1,5\ ^\circ\text{C}$) y humedad relativa del $45 \pm 3\ \%$.

El análisis del CAB del FP micronizado sugirió que, para la geometría de contacto equivalente, las interacciones adhesivas de FP-lactosa del FP micronizado son 1,36 veces superiores a las interacciones cohesivas de FP-FP.

El análisis del CAB del FP de la muestra 2 sugirió que, para la geometría de contacto equivalente, las interacciones adhesivas de FP-lactosa del FP de la muestra son 1,17 veces superiores a las interacciones cohesivas de FP-FP.

El análisis del CAB del FP de la muestra 3 sugirió que, para la geometría de contacto equivalente, las interacciones adhesivas de FP-lactosa del FP de la muestra 3 son 1,16 veces superiores a las interacciones cohesivas de FP-FP.

El análisis del CAB del FP de la muestra 4 sugirió que, para la geometría de contacto equivalente, las interacciones adhesivas de FP-lactosa del FP de la muestra 4 son casi iguales a las interacciones cohesivas de FP-FP.

Como se muestra en la Figura 29, el FP micronizado fue significativamente más adhesivo a la lactosa que las muestras 2, 3 y 4 del FP preparado. La muestra 4 fue la menos adhesiva a la lactosa y al SX y, por lo tanto, sugiere que la energía superficial de este material es significativamente diferente de la de los otros lotes. Sin embargo, los valores de adhesión variaron entre 400 y 800 nN, lo que refleja el mayor radio de contacto de las partículas de este material al ponerse en contacto con los diferentes sustratos. El radio de contacto mayor de este material dará lugar a la aerosolización limitada tras la formulación de la muestra 4 en las formulaciones de inhalador de polvo seco (DPI).

Por el contrario, los valores de adhesión en relación con interacción FP-lactosa de la muestra 3 variaron de 35 a 89 nN, y los valores de adhesión de la muestra 2 variaron de 128 a 169 nN, lo que refleja el radio de contacto menor de partículas de la presente invención cuando se ponen en contacto con el diferentes sustratos. El radio de contacto pequeño de este material dará lugar a una mayor aerosolización del FP tras la formulación de las muestras 2 y 3 en las formulaciones de DPI basadas en vehículos en comparación con el FP micronizado, con valores de adhesión que varían de 169 a 249 nM.

El análisis del CAB confirmó que la muestra 3 puede tener menores radios de contacto que el resto de materiales, mientras que la muestra 4 puede tener mayores radios de contacto, lo que está relacionado con la geometría de la superficie de estas partículas.

Estos datos demuestran que la estrategia de creación de partículas ilustrada por la presente invención es capaz de controlar tanto la energía superficial como la geometría de contacto de las partículas, siendo ambos atributos fundamentales de la calidad de las partículas de fármaco de las formulaciones de DPI.

La Figura 29 muestra las interacciones FP-lactosa con respecto a diferente geometría de contacto de las partículas que toman nota de las fuerzas tanto de adhesión como de cohesión relativamente altas para la muestra 4.

Ejemplo 6

Se evaluó la eficiencia de la aerosolización de la muestra 3 de propionato de fluticasona (FP) producido como se describe en el Ejemplo 2 en las formulaciones del inhalador de polvo seco (DPI) de combinación que contenían xinafoato de salmeterol micronizado (SX) usando un dispositivo de DPI de monodosis Rotahaler® (GSK, Ware, RU) y un dispositivo de DPI monodosis Cyclohaler® (TEVA Pharmaceuticals, Países Bajos).

Se evaluó la eficiencia de aerosolización de las formulaciones de DPI de combinación que también contenían SX micronizado. Cada formulación de combinación contenía 0,16000 g de FP, 0,01160 g de SX y 3,8284 g de lactosa (ML001, DMV-Fonterra, Vehgel, Países Bajos), y se preparó mediante mezcla geométrica. Tras ello, se preparó después cada mezcla usando un Turbula T2F (Willy A Bachofen AG, Basilea, Suiza) a 46 rpm durante 45 minutos. La concentración en la combinación de la formulación de combinación equivalía a 500 μg de FP y 25 μg de base de salmeterol, tratándose por tanto de una formulación 500/25.

La evaluación de la uniformidad del contenido de la formulación que contenía FP micronizado y SX micronizado con una formulación 500/25 sugirió una baja homogeneidad y, por tanto, esta formulación no se caracterizó por estudios de impacto *in vitro*. Por el contrario, la formulación que contenía la muestra 3 de FP y el SX micronizado presentaron muy buena homogeneidad, como se muestra en la Figura 20. Esto demuestra el % de desviación estándar relativa para la muestra 3 para el FP resultó ser de 3,43 y, para el SX, de 4,55. Se comparó esto con la formulación de FP-

SX micronizada, en la que el % de desviación estándar relativa del FP resultó ser de 8,76 y, del SX de 15,95.

Tras los ensayos de uniformidad del contenido, se cargaron $12,5 \pm 0,5 \mu\text{g}$ de la mezcla que contenía la mezcla de la muestra 3 de FP o Advair en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de tamaño 3 (HPMC, Shionogi Qualicaps SA, Basingstoke, RU). Las cápsulas se almacenaron al 44 % de HR durante 24 h antes de los ensayos de rendimiento *in vitro*.

El ensayo se realizó usando un impactador de próxima generación (NGI) con preseparador, que estaba conectado a una bomba de vacío (GE Motors). Antes del ensayo, se llenó el preseparador con 15 ml de fase móvil, y se recubrieron los vasos del NGI con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar los rebotes de las partículas.

Para cada experimento, se descargaron dos cápsulas individuales de la misma formulación en el NGI a 90 l/min durante 2,8 s por medio de un Cyclohaler (TEVA Pharmaceuticals, Holanda) para asegurar que ambos dispositivos funcionaran de manera que se produjera una caída de presión de 4 kPa.

Tras la aerosolización, se desmontó el aparato de NGI y el inhalador, se lavaron las cápsulas y cada parte del NGI en volúmenes conocidos de fase móvil de HPLC. Se determinó la masa de fármaco depositado en cada parte del NGI mediante HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada mezcla, tras lo que se determinaron la dosis de partículas finas (FPD) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPFED). La FPD representaba la masa de fármaco que se recogió en las etapas 3 a 8 del IGN.

Los datos de rendimiento sugirieron una FPD para la muestra 3 en una formulación 500/25 de $79 \mu\text{g}$ y $11 \mu\text{g}$ para el FP y SX, respectivamente, como se muestra en la Figura 30. Como se muestra en la Figura 21, esto se tradujo en una fracción de partículas finas del 44 % para SX en comparación con el 15,8 % para el FP creado.

La Figura 31 muestra la FPFLD medida como se ha descrito anteriormente, para las formulaciones que contienen $500 \mu\text{g}$ de FP de la Muestra 3 y $50 \mu\text{g}$ de SX (Muestra_3 500/50), $500 \mu\text{g}$ del FP de la Muestra 3 y $25 \mu\text{g}$ de SX (Muestra_3 500/25) y Advair (Advair_ 500/50) que contenía $500 \mu\text{g}$ de FP y $50 \mu\text{g}$ de SX. Dicha figura muestra que en la Muestra_3 500/50 y la Muestra_3 500/25, el SX tenía una FPFLD mucho mayor que Advair_500/50. La FPFLD de SX de la Muestra_3 500/25 fue superior a la de la Muestra_3 500/50.

Esto implica que el FP creado tiene un efecto espectacular tanto en la uniformidad del contenido de la mezcla como en facilitar un aumento de SX con respecto a la FPF, implicando también que, para una formulación dada usando el FP creado, se puede usar significativamente menos SX en la mezcla para obtener FPF comparables tanto para el FP como para el SX. Estos datos sugieren que usando el FP creado, preparado mediante la presente invención, es posible formular productos de DPI de combinación que contengan la mitad de la concentración nominal actualmente empleada en el producto Advair.

Ejemplo 7

Se determinaron la rugosidad superficial y el área superficial del propionato de fluticasona (FP) micronizado, la muestra 3 de FP preparada mediante la presente invención y la muestra 4 de FP, como se ha descrito en el Ejemplo 2, usando microscopía de fuerza atómica (AFM) y análisis del área superficial BET, respectivamente. Se cuantificó la rugosidad de las zonas fotografiadas usando la media (R_a) y la raíz cuadrada media (R_q) de las variaciones en la altura de la superficie fotografiada. Además, se determinó el área superficial de las muestras mediante un análisis de la adsorción de nitrógeno BET de cinco puntos.

Se examinó la topografía de la superficie de las muestras de FP con microscopía de fuerza atómica (AFM) TappingMode™ usando un AFM multimodal, un escáner de tipo J, el controlador Nanoscope IIIa (todos de DI, Cambridge, RU) y una punta de silicio (número de modelo OMCL- AC240TS, Olympus, Japón) para fotografiar tres zonas cuadradas de $1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ seleccionadas al azar en la superficie de las partículas de cada material con una resolución de 512×512 píxeles y una velocidad de barrido de 1 Hz. La rugosidad de las zonas fotografiadas se cuantificó usando la media (R_a) y de la raíz cuadrada media (R_q) de las variaciones en la altura de la superficie fotografiada, según lo calculado por el software de AFM usando las siguientes ecuaciones:

$$R_a = \frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^n y_i^2}$$

en las que n_p es el número de puntos de la imagen e y_i es la distancia del punto i desde la línea central.

Las áreas superficiales específicas de las muestras de FP se midieron usando un analizador del área superficial Gemini 2360 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, EE.UU.). Se llevó a cabo un análisis de la adsorción de nitrógeno BET de cinco puntos tras la desgasificación de las muestras durante 24 horas en un desgasificador FlowPrep 060 (Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, EE.UU.).

Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 2:

Tabla 2

Muestra	R_a ($\pm$ nm)	R_q ($\pm$ nm)	Área superficial (m^2/g)
Micronizada	30,97 (12,25)	45,07 (11,76)	6,55
Muestra 3	53,79 (2,11)	72,11 (1,35)	10,79
Muestra 4	11,20 (1,55)	16,52 (3,13)	7,49

El análisis de la rugosidad superficial de las muestras indicó que la muestra 3 poseía la mayor rugosidad superficial, mientras que la muestra 4 (no preparada mediante la presente invención) era la más lisa. La muestra 3 tenía un área superficial superior a las de otras muestras, lo que puede estar relacionado con la rugosidad de los materiales. Los valores de R_a y R_q , y el área superficial de la muestra 3 son superiores a la muestra micronizada y a la muestra 4.

La desviación estándar de los valores de R_a y R_q para la muestra micronizada es muy superior a las muestras 3 y 4. Esto podría indicar una mayor variación de la rugosidad superficial para la muestra micronizada que para las muestras 3 y 4.

Las Figuras 32 y 33 muestran gráficos de contorno por AFM de la rugosidad superficial para las muestras 3 y 4, respectivamente. Estas muestran que la muestra 4 es mucho más lisa que la muestra 3. La diferencia en los gráficos de contorno muestra que la muestra 3 tiene una rugosidad superficial diferente a la muestra 4, y esto se refleja en los valores de R_a y R_q .

Ejemplo 8

Se preparó una solución de bromhidrato de fenoterol (10 g) en metanol (200 ml) y, a continuación, se secó por pulverización con un Buchi-B290 usando la boquilla de doble fluido con un orificio de 0,7 mm con un caudal de nitrógeno de apoyo de 35 a 40 m^3/h (aspirador al 100 %), a un caudal de 9 ml/min (bomba al 30 %) y la boquilla limpia ajustada en 2. La temperatura de entrada era de 78 °C y, la temperatura de salida, de 38 °C. Se cargó diisopropiléter (300 ml) en un recipiente de ultrasonidos de volumen máximo de 500 ml agitado, conectado a la parte inferior del ciclón B-290 y termorregulado a 5 °C. El producto secado por pulverización se recogió en el recipiente de ultrasonidos funcionando a 40 W de potencia continua durante 2 horas, tras la adición de las primeras partículas de bromhidrato de fenoterol amorfo. Las partículas se recuperaron mediante el secado por pulverización de la suspensión con un Buchi-B290 como antes con la temperatura de entrada de 110 °C y la temperatura de salida de 50 °C. Los datos y las imágenes de MEB de las partículas para este ejemplo se muestran en las Figuras 17-20.

La Figura 17 muestra una imagen de MEB de bromhidrato de fenoterol micronizado comercial. La Figura 18 muestra los datos de distribución del tamaño de partículas para las muestras de las partículas procesadas mediante la presente invención, en concreto, GR005/180/A4 y GR005/179/C. La Figura 19 muestra los datos comparativos de la fracción fina de partículas (FPF) usando un dispositivo de inhalación HandiHaler comercial en el banco de ensayos. Comparando la fila para FPF [%] en las Figuras 19 y 20, el aumento de la FPF varió entre el 30 y el 117 %.

La Figura 21 muestra la cobertura de la superficie de dispersión frente a la energía superficial para la budesonida micronizada y las partículas de budesonida de la presente invención. Se usó la IGC para medir la energía superficial de las partículas de la presente invención. La IGC puede llevarse a cabo con dos conjuntos de condiciones. A la dilución finita, se pueden derivar las isotermas de adsorción de los perfiles de picos y usarse para calcular las distribuciones de energía de adsorción. En segundo lugar, a la dilución infinita, se inyectan cantidades de soluto cerca del límite de detección del instrumento y, en este caso, las interacciones soluto-soluto son bajas, y solo las interacciones soluto-sorbente influyen en el tiempo de retención medido. Solo se analiza la absorbancia limitada (cobertura) en los sitios de energía particularmente elevada como se muestra en la parte izquierda de la Figura 21. A medida que aumenta la cantidad de soluto a la dilución finita, al final, se obtiene el 100 %, dando lugar a la adsorción en todos los sitios de las partículas independientemente de la variación de la energía superficial. Las partículas de la invención se caracterizan por tener una distribución isoenergética de la energía superficial como se muestra claramente en la Figura 21. La energía superficial es muy similar y casi idéntica tanto en la dilución finita como infinita para las partículas preparadas mediante el método preferido de la presente invención, mientras que las partículas micronizadas típicas muestran variaciones espectaculares en la dilución finita e infinita.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de aumento de la cristalinidad de al menos un material sólido que es menos del 100 % cristalino, que comprende poner en contacto un material sólido seco con un no disolvente; y aplicar ultrasonidos en el material sólido cuando está en contacto con dicho no disolvente.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material sólido es un material sólido particulado que tiene un diámetro aerodinámico mediano medio de hasta aproximadamente 10 μm , preferentemente de hasta 5 μm .
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el material sólido se obtiene de un proceso seleccionado del grupo que consiste en micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración, precipitación rápida, criodesecación, liofilización, expansión rápida de soluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos, preferentemente secado por pulverización.
4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que, antes de la aplicación del proceso anterior, el material sólido es menos del 50 % cristalino.
5. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido se selecciona del grupo que consiste en un principio activo farmacéutico, un principio activo agroquímico, un excipiente farmacéutico, un excipiente agroquímico y mezclas apropiadas de dos o más de los mismos.
6. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el proceso comprende:
 - (i) formar una solución de al menos un material sólido en un disolvente;
 - (ii) someter la solución a un proceso seleccionado del grupo que consiste en precipitación rápida, criodesecación, liofilización, expansión rápida de soluciones supercríticas, secado por pulverización o mezclas de los mismos, en el que dicho material sólido disuelto se convierte en un material sólido esencialmente seco;
 - (iii) aislar el material sólido de los componentes líquidos y/o gaseosos del proceso de la etapa (ii);
 - (iv) tratar dicho material sólido seco de la etapa (iii) con un no disolvente para el mismo;
 - (v) aplicar ultrasonidos en el material sólido de la etapa (iv) cuando se encuentra en contacto con dicho no disolvente; y
 - (vi) opcionalmente, separar y/o secar el material sólido resultante de la etapa (v).
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el proceso comprende:
 - (a) someter al menos un material sólido a micronización mecánica, molienda, molienda por chorro, trituración o mezclas de los mismos;
 - (b) tratar dicho material sólido de la etapa (a) con un no disolvente del mismo;
 - (c) aplicar ultrasonidos al material sólido de la etapa (b) cuando está en contacto con dicho no disolvente; y
 - (d) opcionalmente, separar y/o secar el material sólido resultante de la etapa (c).
8. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido es un principio farmacéuticamente activo que se selecciona del grupo que consiste en antialérgicos, broncodilatadores, antiinflamatorios esteroideos y mezclas de los mismos.
9. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido es un principio farmacéuticamente activo adecuado para su uso en una formulación de inhalación, preferentemente, cromoglicato, salbutamol, salmeterol, terbutalina, reproterol, dipropionato de beclometasona, (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]-metil]bencenometanol, bromuro de glicopirronio, darotropio, aclidinio, tiotropio, teofilina, arofilina, zarfirlukast, montelukast, carmoterol, formoterol o indacaterol, y sales fisiológicamente aceptables y solvatos de los mismos, fenoterol, o una combinación de formoterol y un corticosteroide, preferentemente cuando el corticosteroide es dipropionato de beclometasona, ciclesonida o mometasona, o una combinación de indacaterol y mometasona, o una combinación de bromuro de glicopirronio e indacaterol, o una combinación de bromuro de tiotropio y formoterol, o una combinación de beclometasona y salmeterol, o una combinación de bromuro de ipratropio y albuterol o ipratropio, preferentemente bromuro de ipratropio, o darotropio o aclidinio o, una combinación de fenoterol e ipratropio o mezclas de dos o más de budesonida, salbutamol, formoterol.
10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido resultante es un material sólido particulado que tiene ondulaciones superficiales a escala nanométrica, preferentemente en el que el valor de R_q está entre 10 y 100 nm.
11. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido resultante es un material sólido particulado en el que la relación media del diámetro mayor de una partícula con respecto al diámetro

menor de la partícula es de 1,3 a 1:1.

12. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido resultante es un material sólido particulado en el que el área superficial de las partículas es de 6 a 22 m²/g.

5 13. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material sólido resultante es un material sólido particulado, en el que dicho material sólido particulado se mezcla con partículas de vehículo para formar una composición farmacéutica en la que la proporción de equilibrio cohesivo-adhesivo de las partículas con las partículas de vehículo es de 0,8 a 1,3.

10 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que las partículas de vehículo se seleccionan entre lactosa, glucosa y sus hidratos.

15 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que la composición farmacéutica se proporciona en un inhalador de polvo seco, en un inhalador de dosis medidas presurizado o un inhalador nasal activado con la respiración.

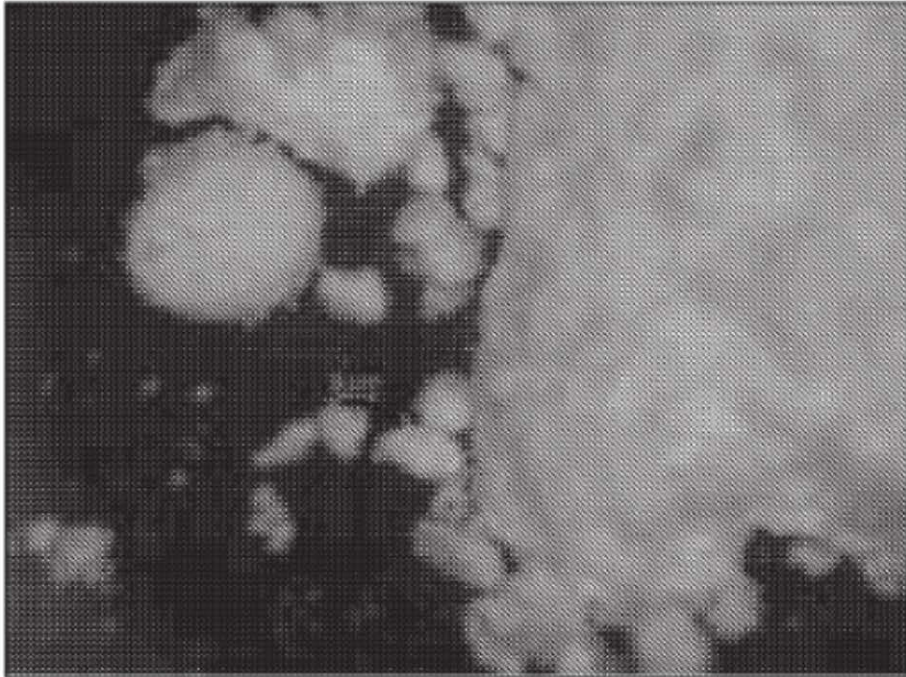


Fig. 1

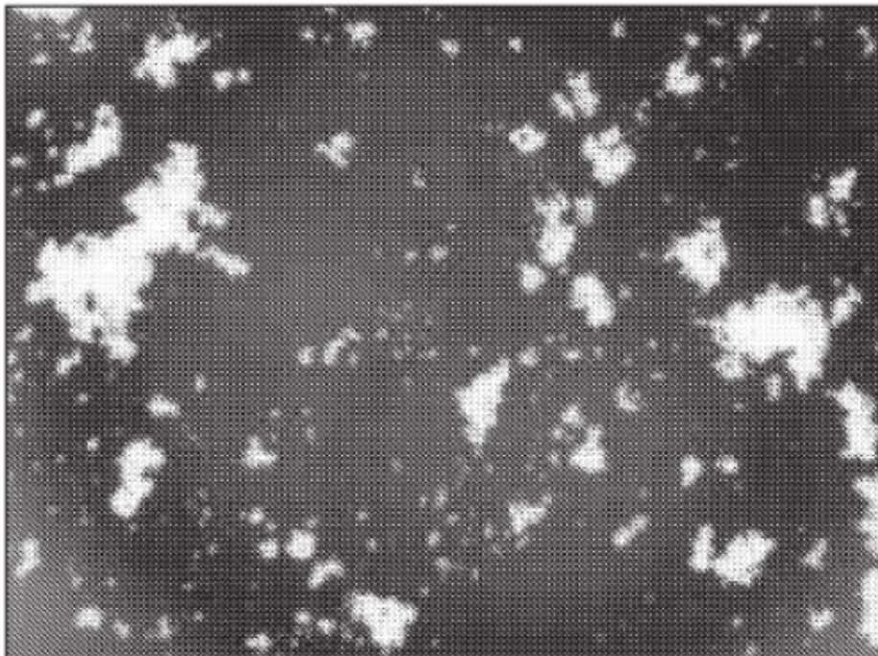


Fig. 2

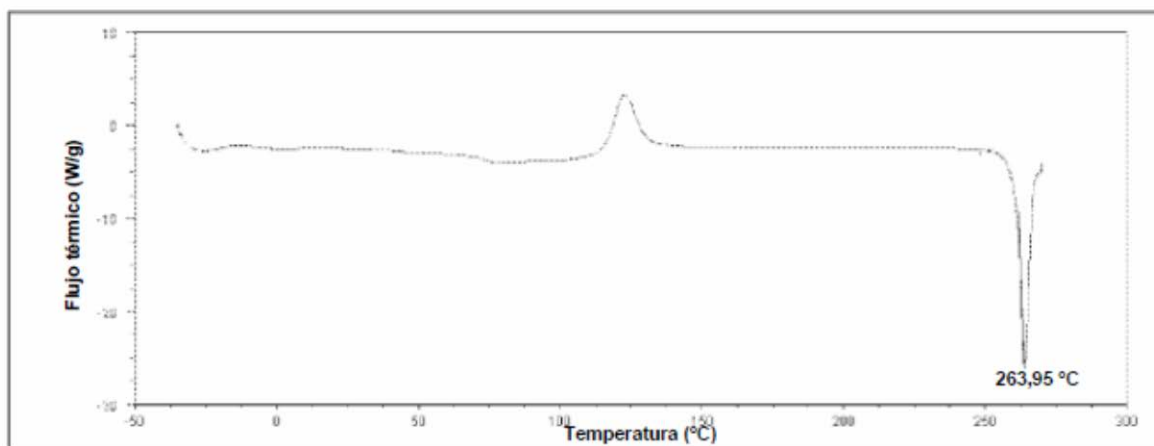


Fig. 3

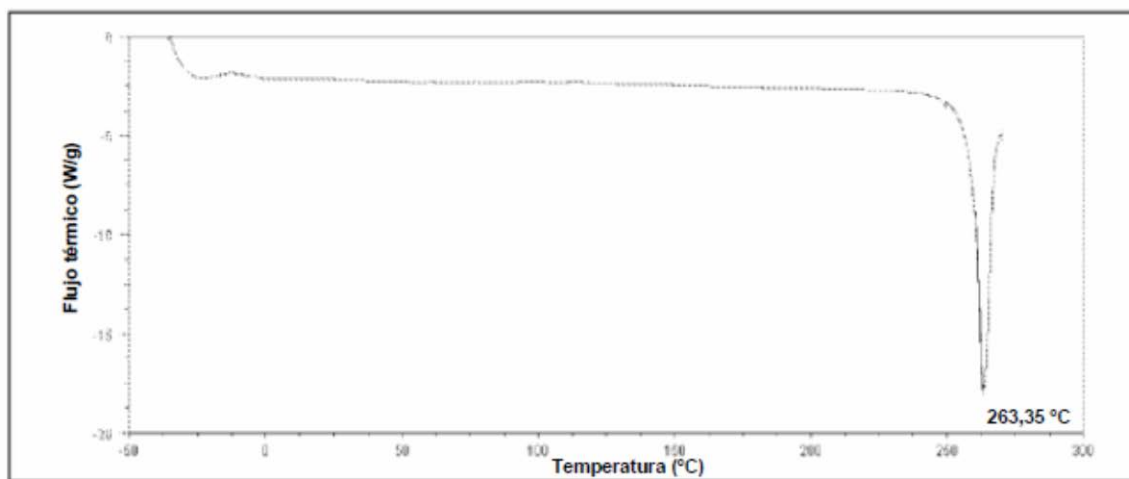


Fig. 4

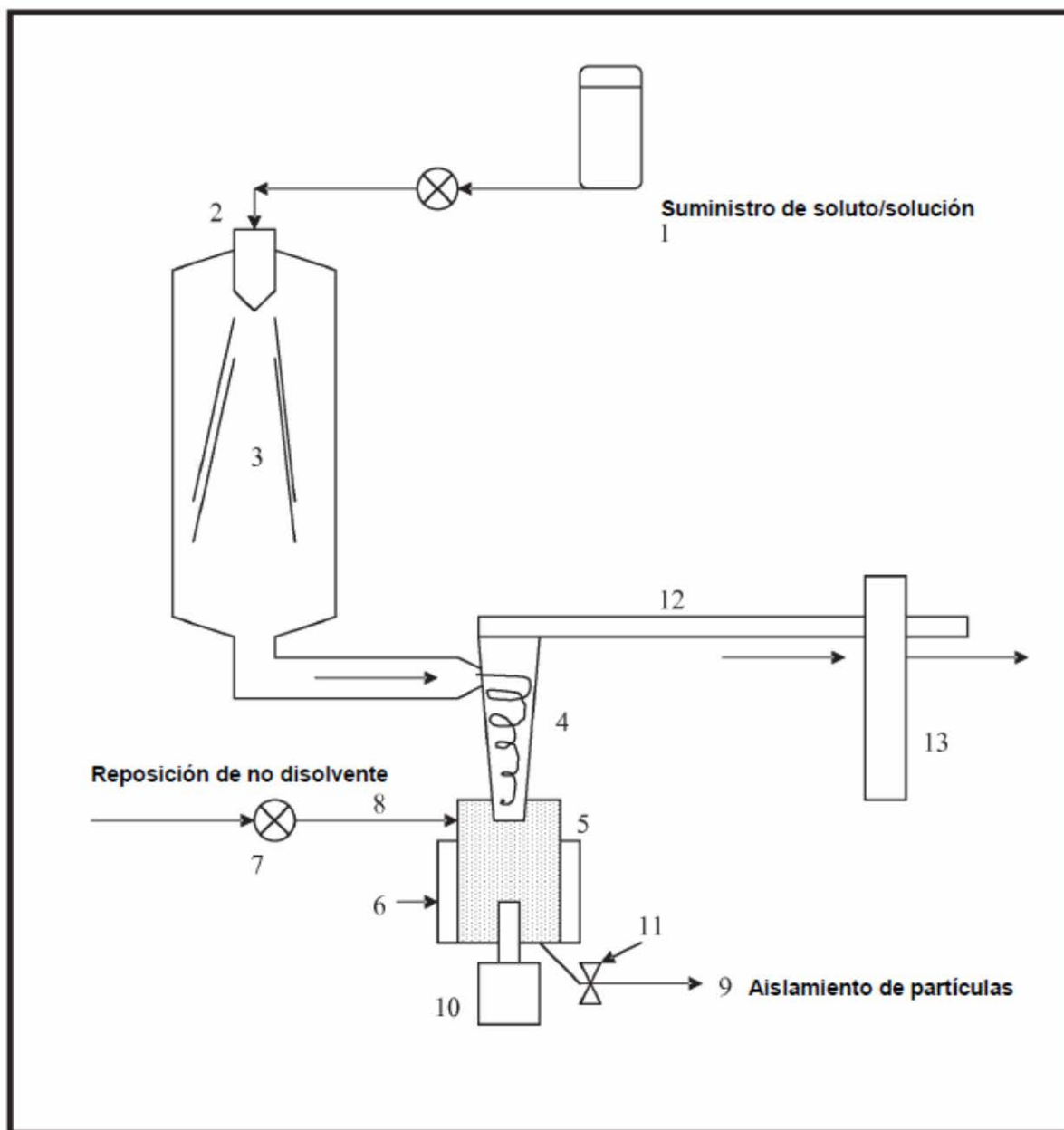


Fig. 5

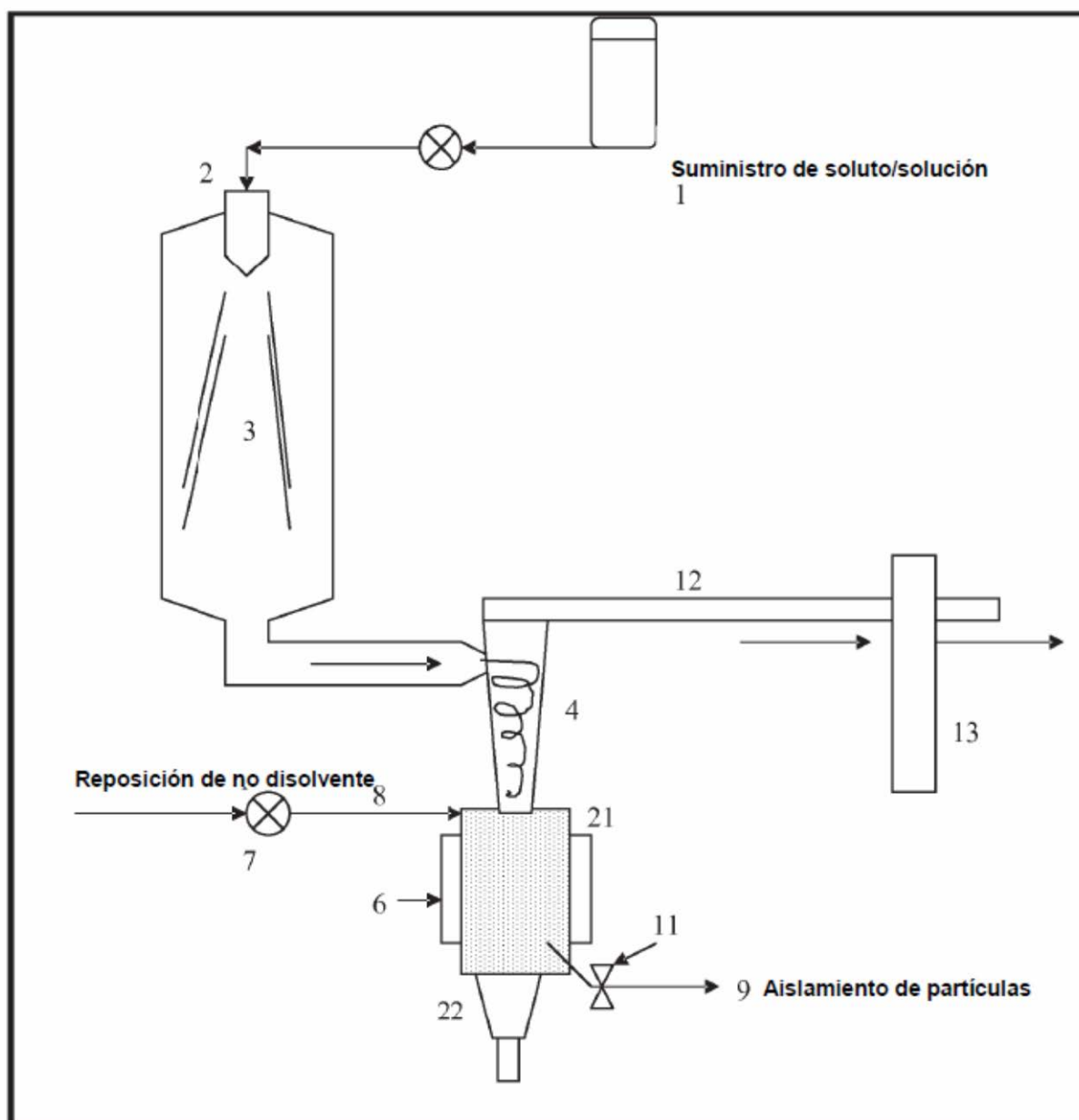


Fig. 6

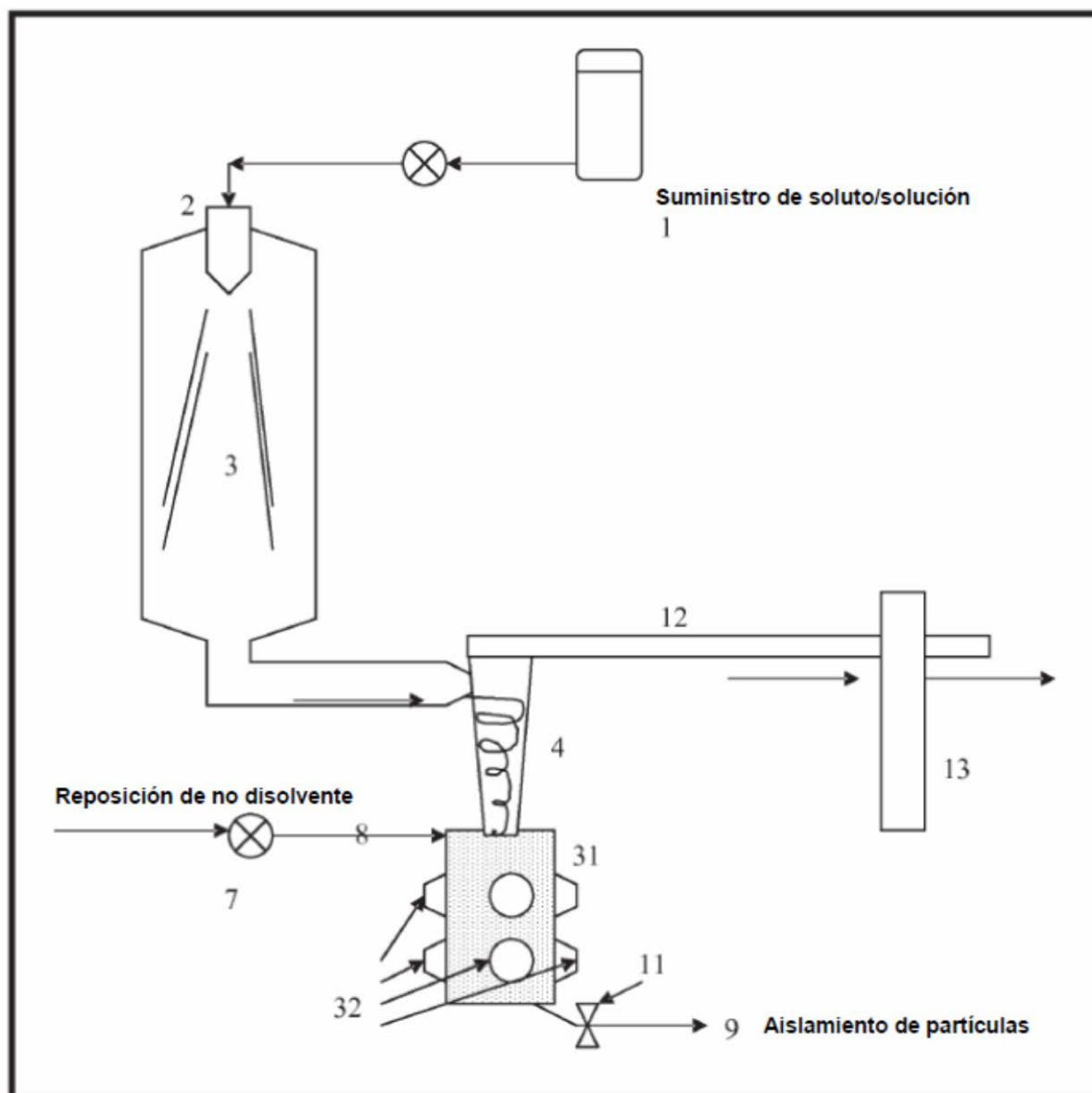


Fig. 7

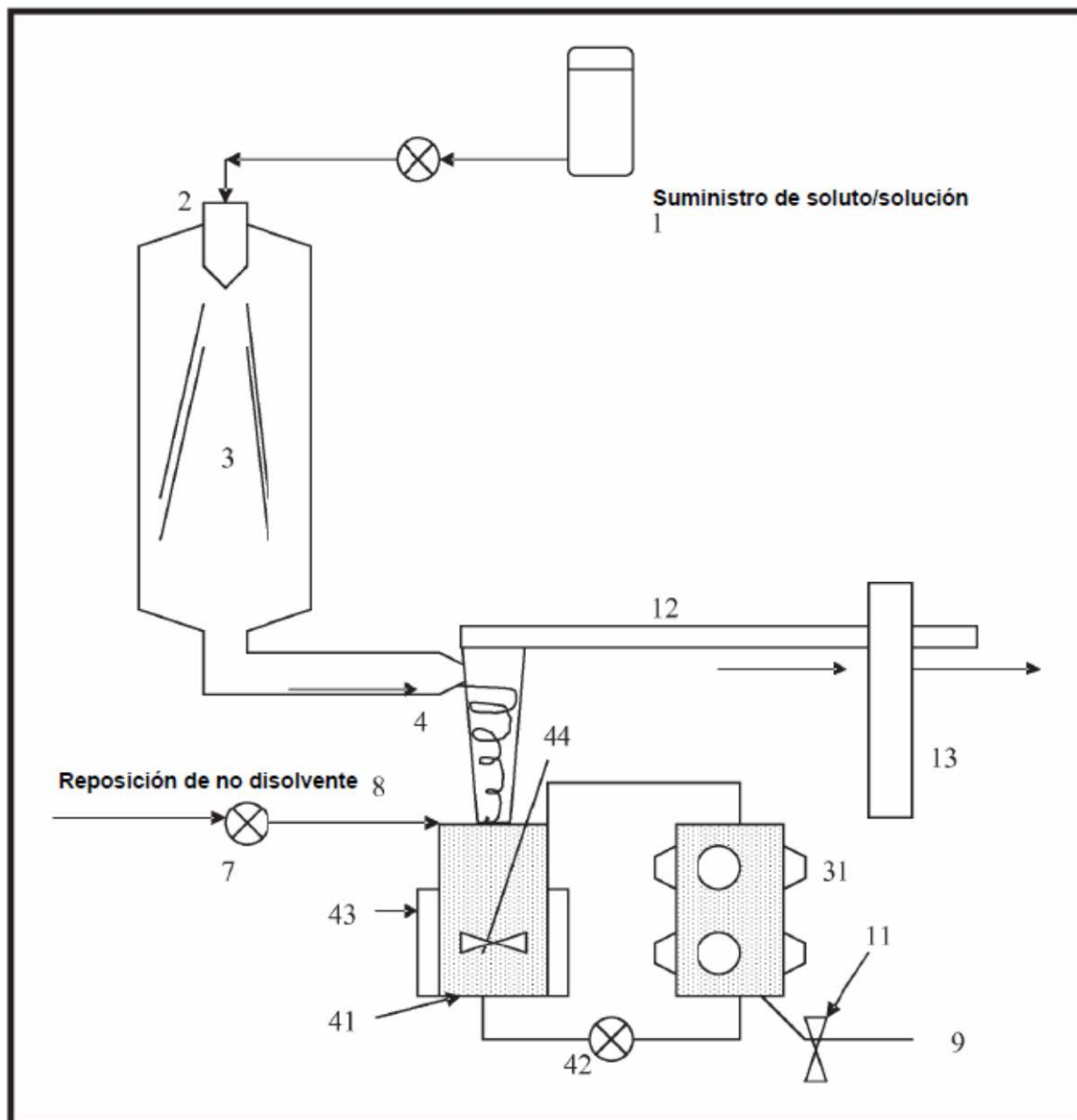


Fig. 8

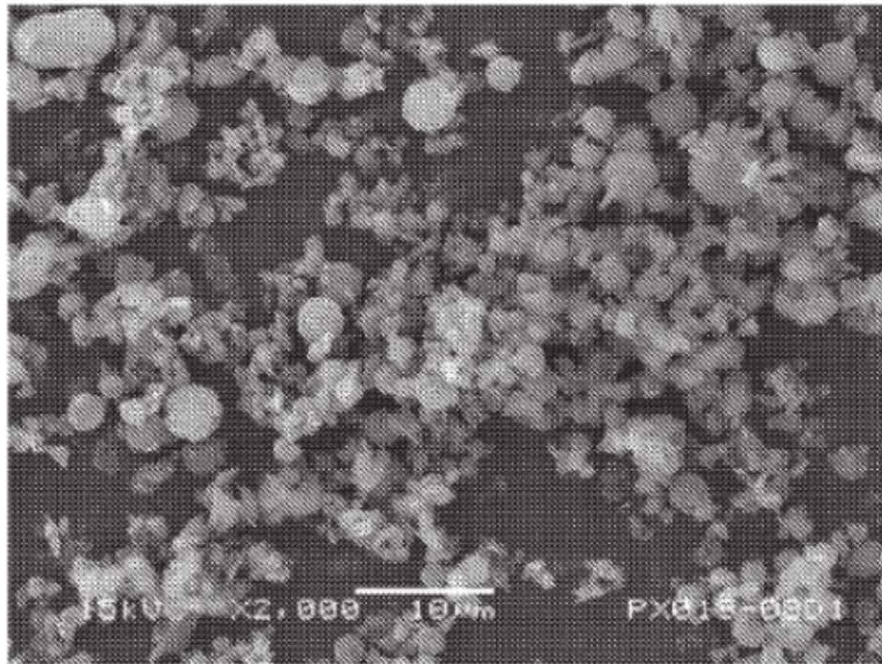


Fig. 9

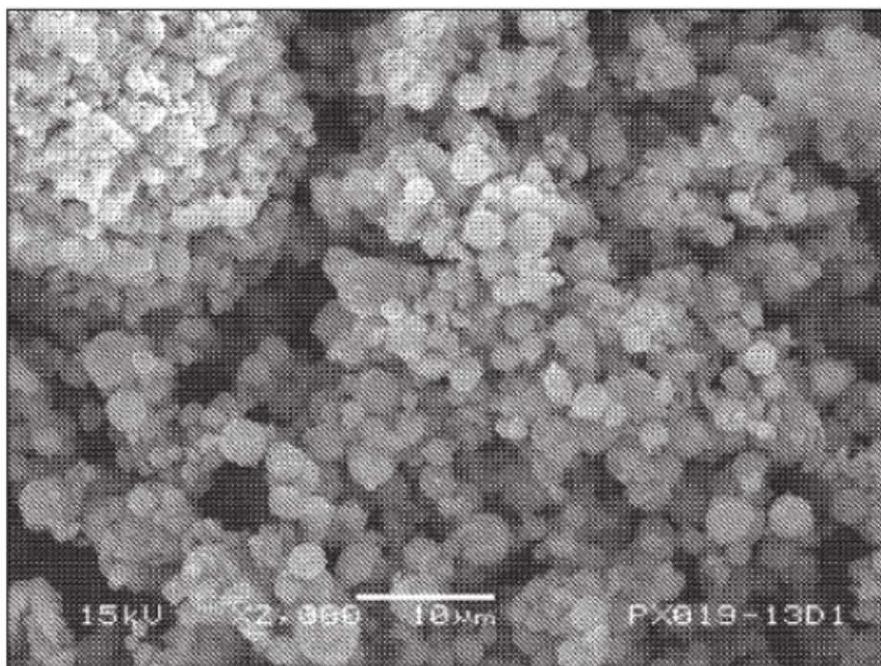


Fig. 10

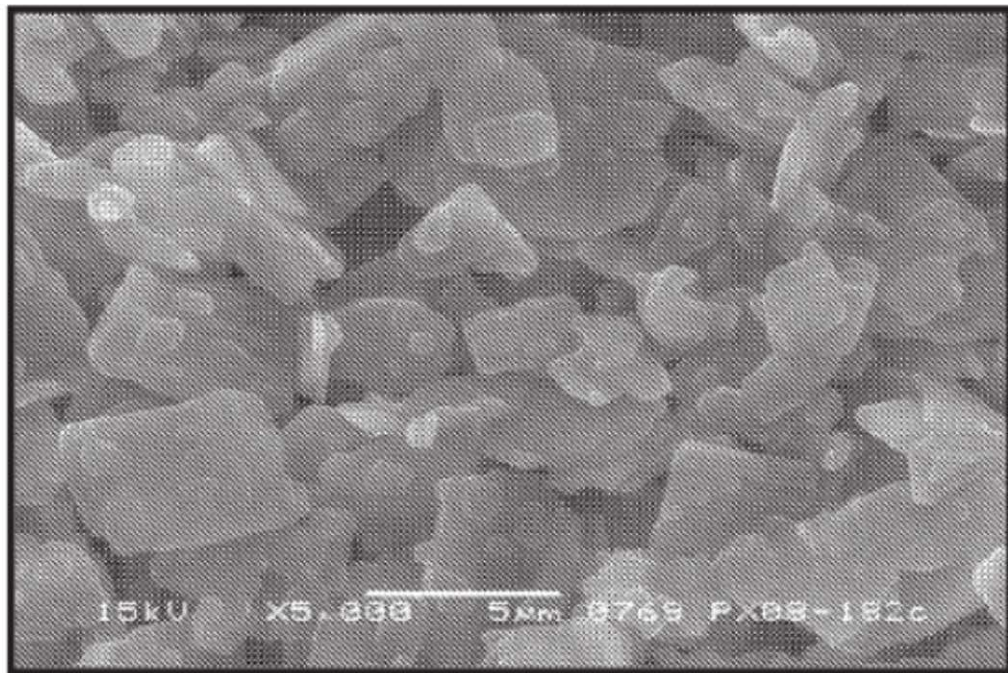


Fig. 11

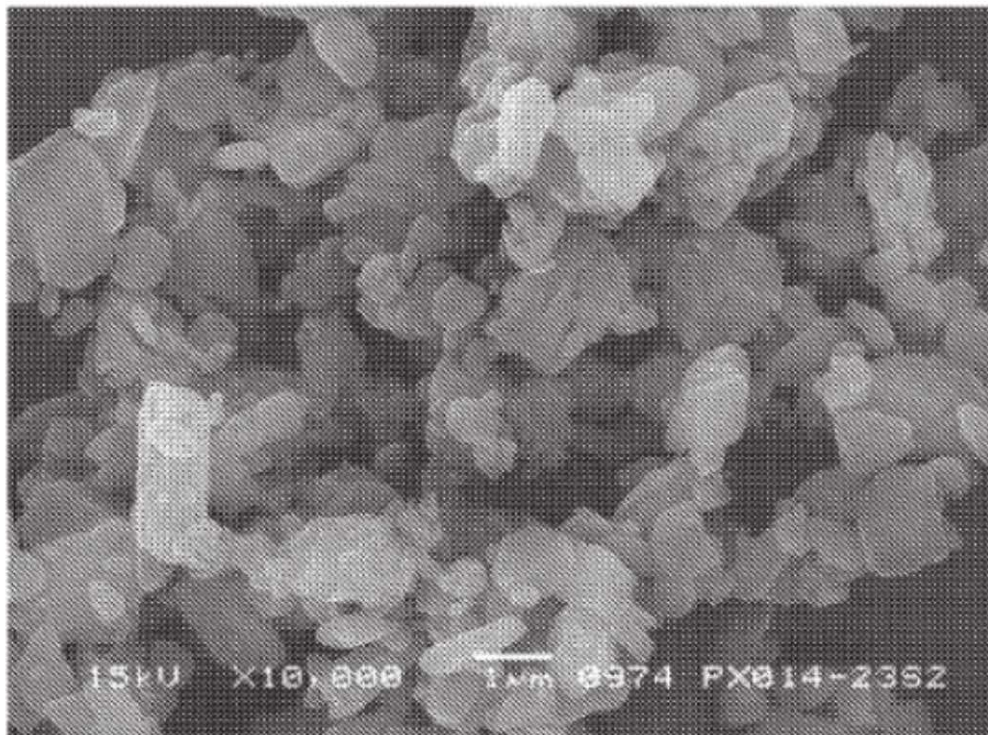
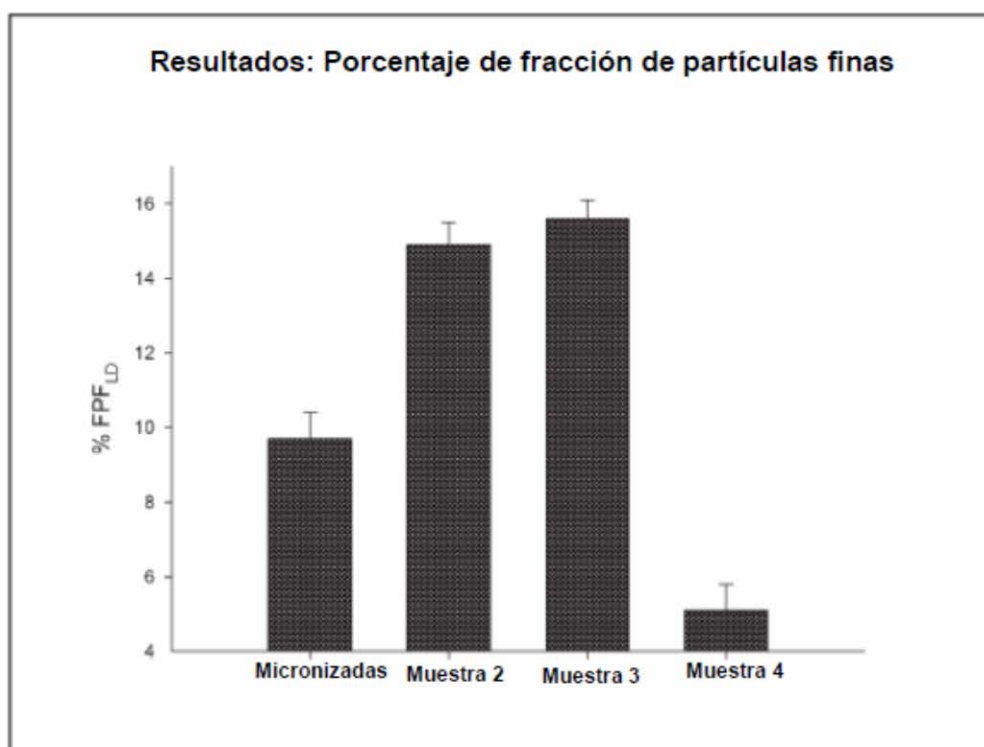
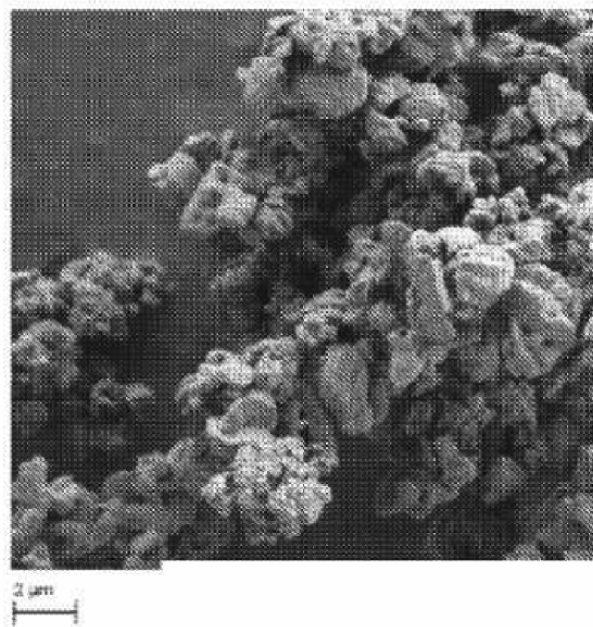


Fig. 12

Resultados: Eficiencia de la aerosolización				
	% de fracción emitida ($\pm$ DE)	Dosis de partículas finas ($\pm$ μ g)	FPF _{LD} ($\pm$ %)	MMAD ($\pm$ GSD)
Micronizada	85,6 (4,2)	4,9 (0,9)	9,7 (0,7)	4,87 $\pm$ 1,97
Muestra 2	93,7 (3,8)	7,5 (0,2)	14,9 (0,6)	4,48 $\pm$ 1,90
Muestra 3	89,7 (3,7)	7,8 (0,4)	15,6 (0,5)	3,73 $\pm$ 2,17
Muestra 4	90,7 (4,2)	2,5 (0,3)	5,1 (0,7)	4,85 $\pm$ 2,08

Fig. 13**Fig. 14**

Resultados: Eficiencia de la aerosolización en comparación con Flixotide				
	% de fracción emitida ($\pm$ DE)	Dosis de partículas finas ($\pm$ μg)	FPF_{LD} ($\pm$ %)	MMAD ($\pm$ GSD)
Flixotide	94,3 (3,4)	6,1 (0,2)	12,1 (0,2)	3,43 $\pm$ 2,13
Muestra 2	93,7 (3,8)	7,5 (0,2)	14,9 (0,6)	4,48 $\pm$ 1,90
Muestra 3	89,7 (3,7)	7,8 (0,4)	15,6 (0,5)	3,73 $\pm$ 2,17
Muestra 4	90,7 (4,2)	2,5 (0,3)	5,1 (0,7)	4,85 $\pm$ 2,08

Fig. 15**Fig. 16**

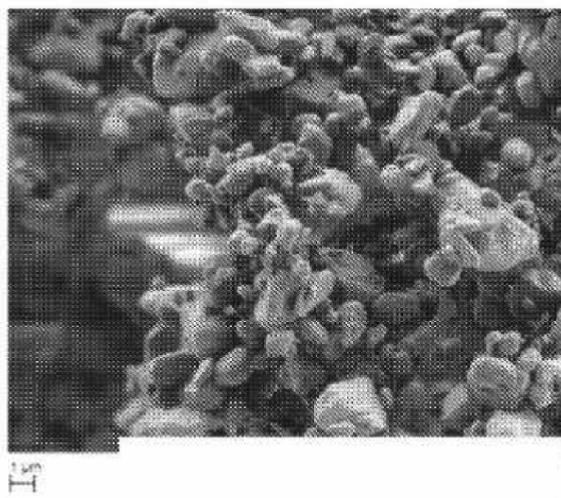


Fig. 17

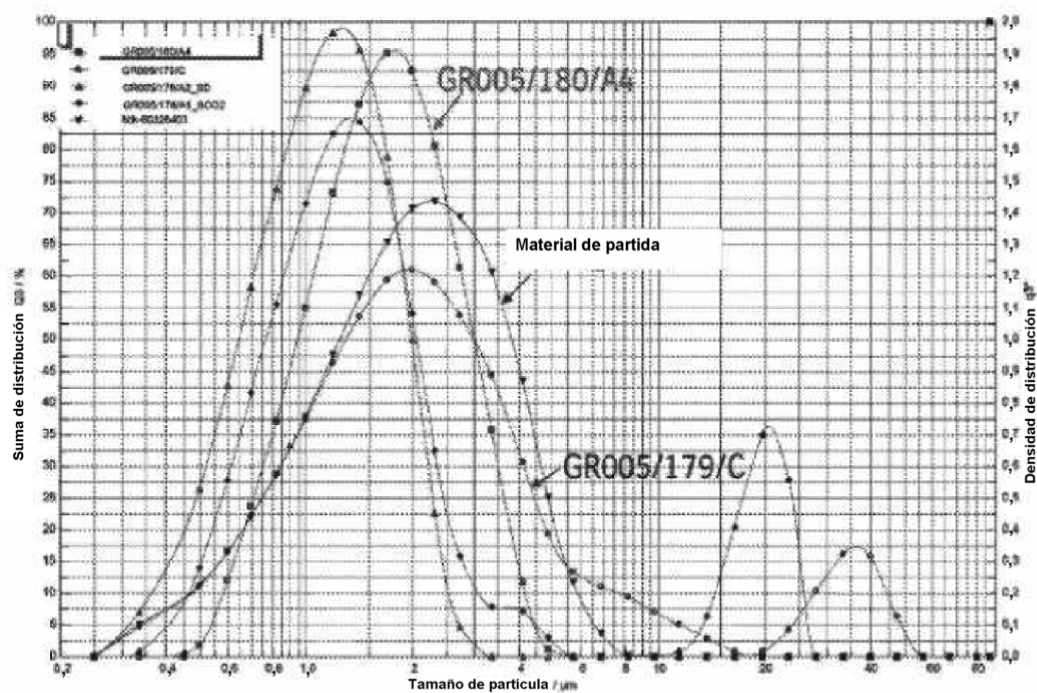


Fig. 18

	Material de partida micronizado		GR005/179/C antes del tratamiento de ultrasonidos		GR005/180/A4 después de los ultrasonidos	
Formulación						
Contenido [%]		24,2		25,06		24,3
DER [%]		1,7		3,2		1,6
FPF [%]	15,8	21,9	20,3	18,5	25,5	28,6
DER [%]	20,3	13,2	8,9	11,9	6,6	11,2
FPD [mg]	4,8	1,6	6,1	1,4	7,6	2,1
DA [%]	72,7	84,1	77,6	91,8	68,8	82,9
DER [%]	16,5	1,2	5,9	2,4	15,7	1,2
DER: Desviación Estándar Relativa; DA: Dosis Administrada						

Fig. 19

	Material de partida micronizado		GR005/179/C antes del tratamiento de ultrasonidos		GR005/180/A4 después de los ultrasonidos	
Formulación						
Contenido [%]		24,2		25,06		24,3
DER [%]		1,65		3,2		1,64
FPF [%]	3,4	15,1	5,7	15,2	7,4	21,6
DER [%]	14,7	13,2	26,3	3,9	10,8	3,7
FPD [mg]	1,0	1,1	1,7	1,1	2,3	1,6
DA [%]	93,9	88,0	93,2	91,4	93,8	89,8
DER [%]	2,9	3,9	3,4	3,0	1,9	3,7
DER: Desviación Estándar Relativa; DA: Dosis Administrada						

Fig. 20

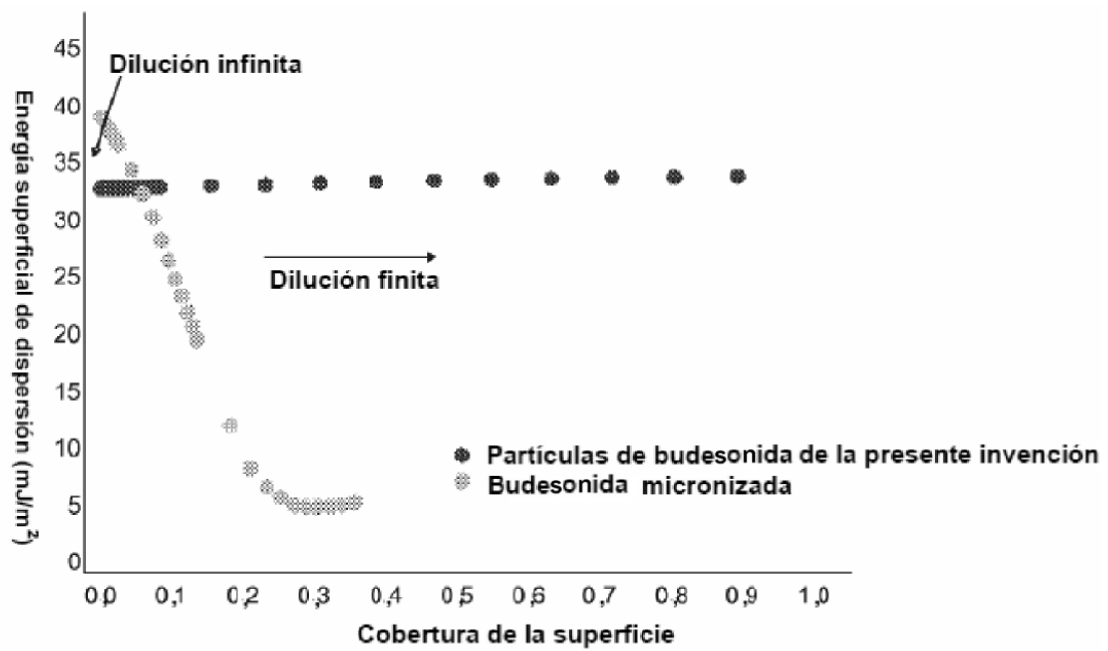


Fig. 21

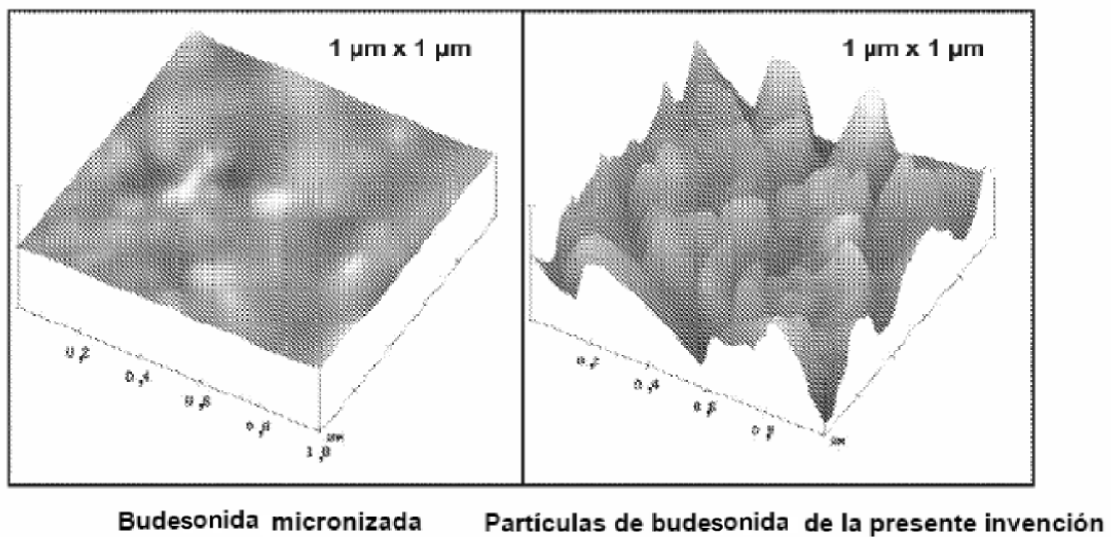


Fig. 22

Resultados: Eficiencia de la aerosolización - 3 meses

	FPD ($\pm$ μ g) t = 0	FPF _{LD} ($\pm$ %) t = 0	FPD ($\pm$ μ g) t = 1 m	FPF _{LD} ($\pm$ %) t = 1m	FPD ($\pm$ μ g) t = 3 m	FPF _{LD} ($\pm$ %) t = 3m
Micronizada	4,9 (0,9)	9,7 (0,7)	2,5 (0,1)	5,0 (0,2)	1,6 (0,2)	3,2 (0,7)
Muestra 2	7,5 (0,2)	14,9 (0,6)	6,9 (1,3)	13,6 (1,6)	5,4 (1,2)	10,7 (1,2)
Muestra 3	7,8 (0,4)	15,6 (0,5)	7,3 (0,4)	14,6 (0,6)	7,6 (0,3)	15,2 (1,6)
Muestra 4	2,5 (0,3)	5,1 (0,7)	1,8 (0,2)	3,6 (0,3)	1,9 (0,5)	3,9 (0,7)

Fig. 23

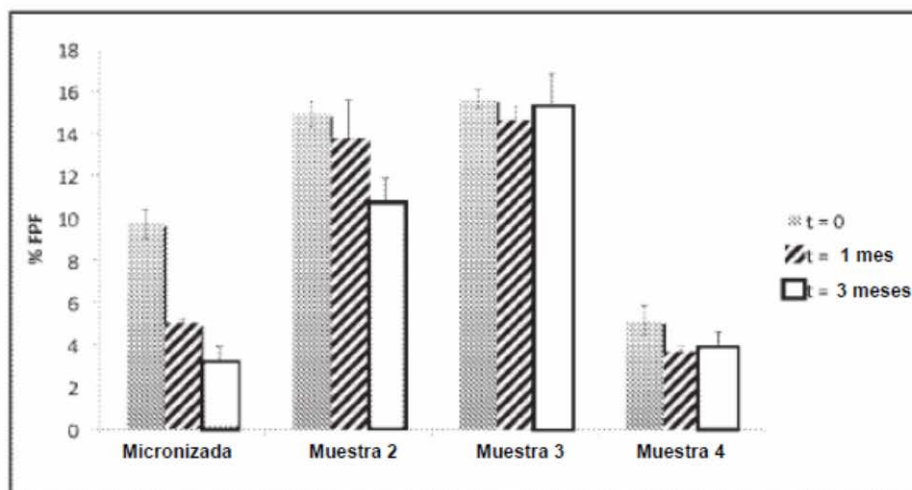


Fig. 24

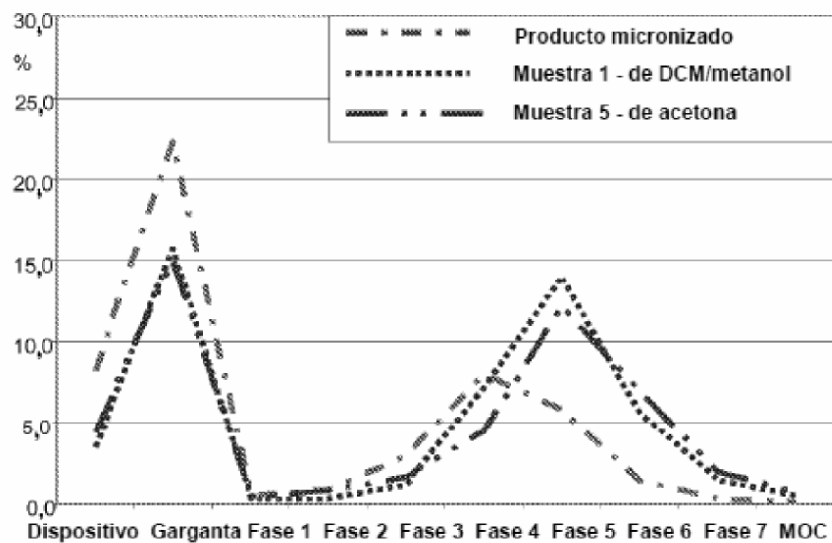


Fig. 25

Resultados: % de fracción de partículas finas de FP después de 1 m de almacenamiento

			T = 0		T = 1 mes	
			FPF [%/LD]	DE	FPF [%/LD]	DE
FP	Cyclohaler	Micronizada	13,9	1,2	15,4	0,2
		Muestra_2	16,7	1,1	17,5	0,4
		Muestra_3	18,9	0,8	17,2	0,8
		Muestra_4	17,6	3,1	17,7	1,1
	Rotahaler	Micronizada	14,4	2,0	14,4	0,9
		Muestra_2	15,5	1,7	17,5	0,6
		Muestra_3	18,5	1,1	19,0	0,9
		Muestra_4	5,3	0,7	8,2	1,3

Fig. 26

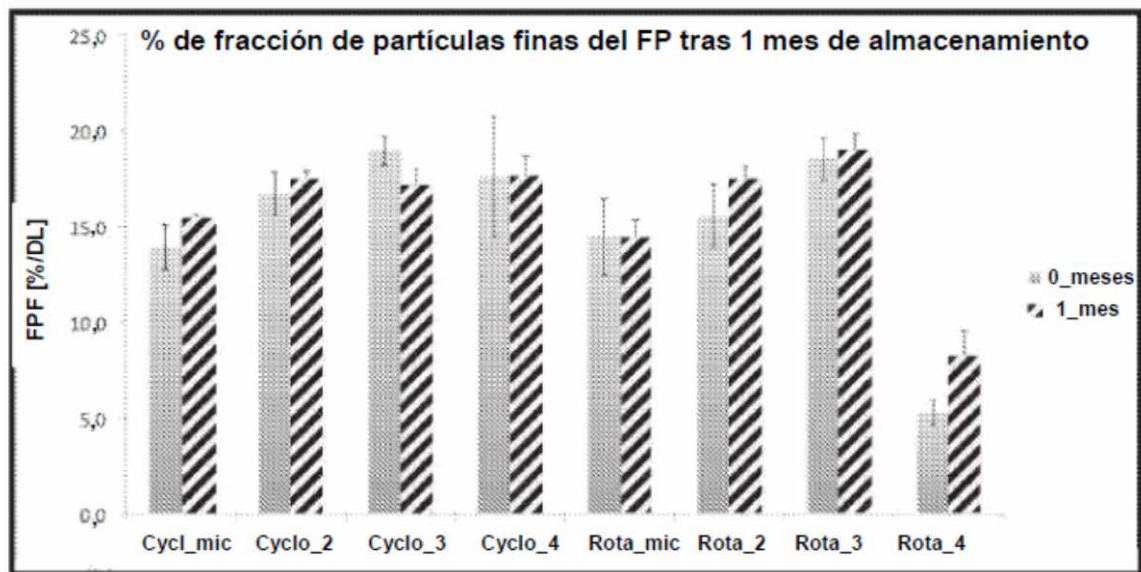


Fig. 27



Fig. 28

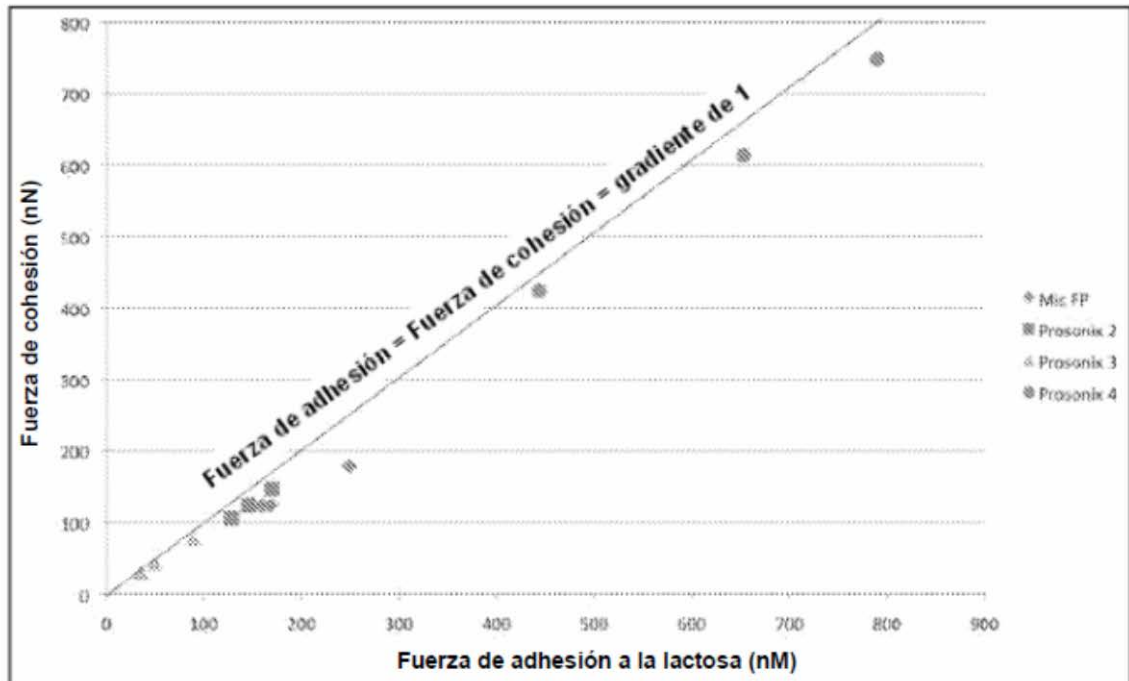


Fig. 29

Ejemplo 6: Uniformidad del contenido para 500 (FP) / 25 (SX)

. La baja uniformidad del contenido de la formulación micronizada hizo que la formulación no se liberara	% de desviación estándar relativa	
	Micronizada	Prosonix 3
FP	8,76	3,43

	% de desviación estándar relativa	
	Micronizada	Prosonix 3
SX	15,95	4,55

Ejemplo 6: % de fracción de partículas finas de FP y SX para 500 (FP)/25 (SX)

	Dosis de partículas finas ($\mu\text{g} \pm \text{DE}$)	Fracción de partículas finas de dosis cargada (% $\pm \text{DE}$)
FP	79,1 (2,6)	15,8 (0,6)
	Dosis de partículas finas ($\mu\text{g} \pm \text{DE}$)	Fracción de partículas finas de dosis cargada (% $\pm \text{DE}$)
SX	11,0 (1,0)	44,0 (2,6)

Fia. 30

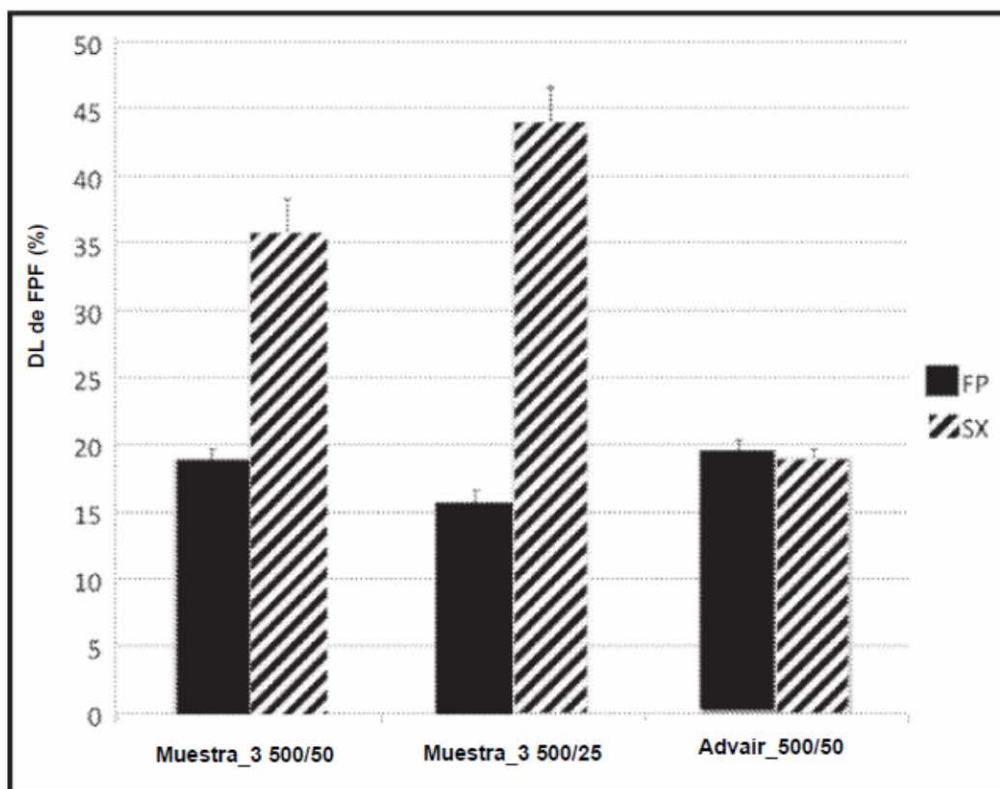


Fig. 31

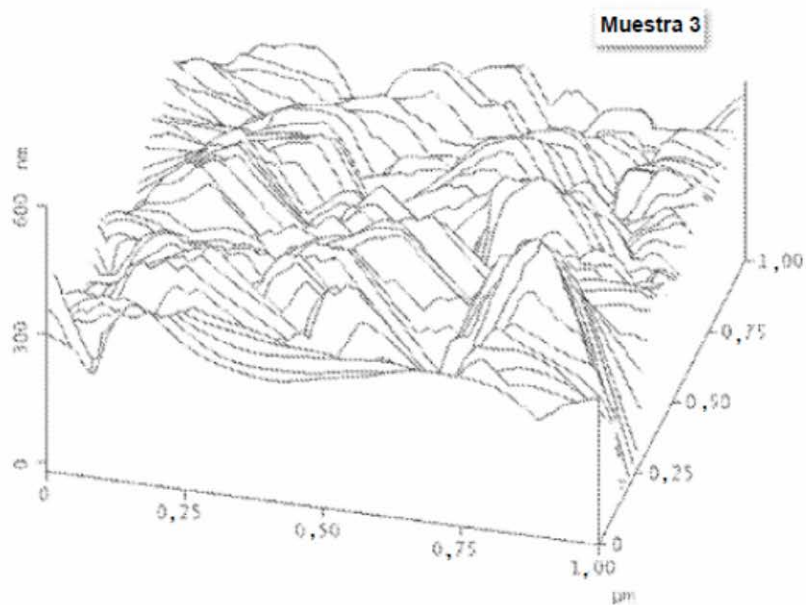


Fig. 32

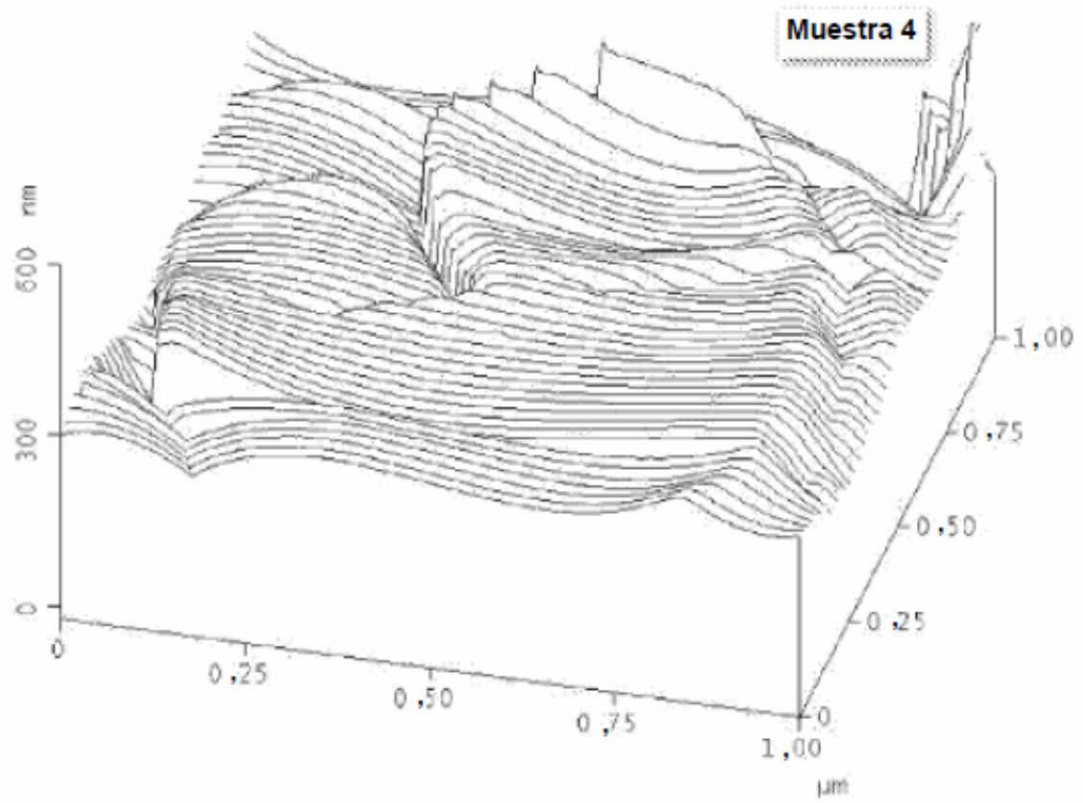


Fig. 33