

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 461**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2001 E 07120591 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1913939**

54 Título: **Formulaciones para su uso en dispositivos inhaladores**

30 Prioridad:

**27.06.2000 EP 00113608**

**30.11.2000 GB 0029263**

**17.04.2001 WO PCT/GB01/01732**

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

**13.09.2017**

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)**

**1 Prospect West**

**Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**MUSA, ROSELLA;**

**STANIFORTH, JOHN y**

**MORTON, DAVID**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 632 461 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones para su uso en dispositivos inhaladores

5 La presente invención se refiere a partículas y a métodos de preparación de partículas. En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de excipiente compuestas tal como se definen en la reivindicación 1.

10 Se conoce la administración de fármacos en forma de partículas finas a pacientes. Por ejemplo, en la administración pulmonar, el paciente inhala una composición medicamentosa particulada. La administración pulmonar es particularmente adecuada para medicamentos previstos para curar o aliviar estados respiratorios tales como asma y para medicamentos que no son adecuados para la ingestión oral tales como ciertas macromoléculas biológicas. Los dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI, *pressurised metered dose inhalers*) e inhaladores de polvo seco (DPI, *dry powder inhalers*).

15 Con el fin de que las partículas se transporten de manera profunda al interior de los pulmones, las partículas tienen que ser muy finas, por ejemplo tener una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de menos de 10  $\mu\text{m}$ .

20 Sin embargo, tales partículas pequeñas son termodinámicamente inestables debido a su alta relación de área superficial-volumen, que proporciona un exceso significativo de energía libre superficial y fomenta que se aglomeren las partículas. En el inhalador, la aglomeración de partículas pequeñas y la adherencia de las partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas activas abandonen el inhalador como aglomerados grandes o que no puedan abandonar el inhalador y permanezcan adheridas al interior del inhalador.

25 En un intento por mejorar esa situación, los polvos secos para su uso en inhaladores de polvo seco a menudo incluyen partículas de un material de excipiente mezclado con las partículas finas de material activo. Tales partículas de material de excipiente pueden ser gruesas, por ejemplo, teniendo una mediana del diámetro aerodinámico de la masa mayor de 90  $\mu\text{m}$  (tales partículas gruesas se denominan partículas portadoras) o pueden ser finas.

30 La etapa de dispersar las partículas activas con respecto a otras partículas activas y con respecto a las partículas portadoras, si están presentes, para formar un aerosol de partículas activas finas para su inhalación es significativa a la hora de determinar la proporción de la dosis de material activo que alcanza el sitio de absorción deseado en los pulmones. Con el fin de mejorar la eficacia de esta dispersión, se conoce incluir materiales aditivos en la composición. Se cree que tales materiales aditivos reducen las fuerzas de atracción entre las partículas promoviendo de ese modo su dispersión.

35 El documento WO 96/23485 da a conocer polvos para su inhalación que comprenden partículas portadoras y un material aditivo para promover la dispersión de las partículas activas con respecto a las partículas portadoras. También se da a conocer el uso de una molienda suave de partículas portadoras de diámetro de 90 a 125  $\mu\text{m}$  con el fin de eliminar las asperezas superficiales, de las que se sugiere que son sitios de alta energía superficial en los que las partículas activas pueden unirse tan estrechamente a las partículas portadoras, que no se liberan tras el accionamiento del inhalador. En algunos casos, las partículas portadoras se muelen suavemente en presencia del material aditivo. Sin embargo, en todos los casos, el tratamiento de molienda es suave, de modo que el tamaño de las partículas portadoras no cambia sustancialmente.

45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas de excipiente compuestas, comprendiendo cada partícula de excipiente compuesta una partícula de un material de excipiente y un material aditivo aplicado a la superficie de esta partícula de material de excipiente, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 50  $\mu\text{m}$  determinada usando un impactador, en la que el material aditivo está en forma de un recubrimiento sobre las superficies de las partículas de material de excipiente, y en la que la composición consiste esencialmente en las partículas de excipiente compuestas, partículas de material activo y opcionalmente un agente aromatizante.

50 El material aditivo es un material que, cuando se incluye en una formulación de polvo seco para su inhalación, promueve la dispersión de las partículas, particularmente las partículas activas, para formar un aerosol tras el accionamiento del inhalador. En el documento WO 96/23485 se dan a conocer materiales aditivos y formulaciones de polvo seco que contienen los materiales aditivos. Los materiales aditivos son, en particular, adecuados para promover la liberación (tras el accionamiento del inhalador) de las partículas activas con respecto a las partículas portadoras cuando se administra un polvo seco que comprende partículas activas, partículas portadoras y material aditivo por medio de un inhalador de polvo seco.

Se entenderá que el material aditivo será un material diferente al material de excipiente.

65 Se ha encontrado que la molienda de las partículas de material de excipiente en presencia de un material aditivo produce partículas significativamente más pequeñas y/o requiere menos tiempo y menos energía que el proceso

equivalente llevado a cabo en ausencia del material aditivo. Usando el método de la invención, ha sido posible producir partículas de excipiente compuestas que tienen una mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD, *mass median aerodynamic diameter*) o una mediana del diámetro volumétrico (VMD, *volume median diameter*) de menos de 1  $\mu\text{m}$ . A menudo no es posible preparar tales partículas pequeñas mediante otros métodos de molienda. Además, cuando las partículas de excipiente compuestas se incluyen en una composición farmacéutica, el material aditivo promueve la dispersión de las partículas activas durante la administración de esa composición al paciente, por ejemplo, por medio del accionamiento de un dispositivo inhalador de polvo seco ("accionamiento de un dispositivo inhalador de polvo seco" se refiere al proceso durante el cual una dosis del polvo se retira de su posición de reposo en el dispositivo inhalador, habitualmente mediante la inhalación de un paciente. Esa etapa tiene lugar después de que el polvo se haya cargado en el dispositivo inhalador de polvo seco listo para usar). Se ha encontrado que el grado en el que se promueve la dispersión está aumentado en comparación con una composición preparada combinando simplemente partículas de tamaño similar de material de excipiente con material aditivo. Se cree que esto se debe a que el método de la invención produce una distribución mejorada del material aditivo sobre las superficies de las partículas de excipiente.

Las partículas de material de excipiente pueden comprender más del 50% en peso de material de excipiente, preferiblemente más del 80% en peso, más preferiblemente más del 95% en peso de material de excipiente. Las partículas de material de excipiente preferiblemente consisten esencialmente en material de excipiente.

Las partículas de excipiente compuestas son partículas de material de excipiente que tienen, sobre sus superficies, una cantidad del material aditivo. Esa cantidad de material aditivo puede ser muy pequeña, por ejemplo, en el caso en el que el material aditivo está presente como disolución que se elimina tras la etapa de molienda dejando sólo un residuo de material aditivo sobre la superficie de las partículas activas o de excipiente.

El material aditivo está en forma de un recubrimiento sobre las superficies de las partículas de material de excipiente. El recubrimiento puede ser un recubrimiento discontinuo.

La palabra "molienda" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier proceso mecánico que aplica una fuerza suficiente a las partículas de material de excipiente que es capaz de romper partículas gruesas (por ejemplo, partículas de mediana del diámetro aerodinámico de la masa mayor de 100  $\mu\text{m}$ ) hasta partículas finas de mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 50  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, la etapa de molienda puede ser una en la que si las partículas de excipiente se remplazasen por el mismo peso de lactosa que tiene una MMAD de entre 150 y 200  $\mu\text{m}$  sería capaz de reducir la MMAD de esta lactosa hasta por debajo de 50  $\mu\text{m}$ . Se ha encontrado que los procesos que no aplican ese grado de fuerza no son eficaces en el método de la invención. Se cree que esto se debe a que se requiere ese grado de fuerza para separar las partículas individuales de material de excipiente de modo que se consiga un mezclado eficaz y una aplicación eficaz del material aditivo a las superficies de esas partículas. Sin embargo, debe entenderse que en el caso en el que las partículas de material de excipiente ya sean finas, por ejemplo, que tienen una mediana del diámetro aerodinámico de la masa por debajo de 60  $\mu\text{m}$  antes de la etapa de molienda, puede que el tamaño de estas partículas no se reduzca significativamente. Lo importante es que el proceso de molienda aplique un grado de fuerza o de energía suficientemente alto a las partículas.

Una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda son adecuados para su uso en el método de la invención. La selección de las condiciones de molienda apropiadas, por ejemplo, intensidad de molienda y duración, para proporcionar el grado de fuerza requerido estará dentro de la capacidad del experto en la técnica, quien entenderá cómo disponer esas condiciones de molienda de modo que la molienda sea capaz de romper las partículas gruesas, tal como se mencionó anteriormente. La molienda con bolas es un método preferido. Alternativamente puede usarse un homogeneizador de alta presión en el que un fluido que contiene las partículas se fuerza a través de una válvula a alta presión produciendo condiciones de alto cizallamiento y turbulencia. Las fuerzas de cizallamiento sobre las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de la máquina u otras partículas y la cavitación debido a la aceleración del fluido pueden todos contribuir a la fractura de las partículas. Tales homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para su uso en preparaciones a gran escala de las partículas de excipiente compuestas. Los homogeneizadores adecuados incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex que es capaz de alcanzar una presión de hasta 4000 bar, los homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de alcanzar presiones de hasta 2000 bar) y el microfluidizador Microfluidics (presión máxima de 2750 bar). La etapa de molienda puede implicar, alternativamente, un molino de perlas con agitador, por ejemplo, el molino DYNO (Willy A. Bachofen AG, Suiza) o el molino con medio de alta energía Netzsch. El sistema Mechano-Fusion (Hosokawa Micron Ltd) y el Hybridizer (Nara) también son adecuados para su uso con la invención. Otros dispositivos de molienda posibles incluyen molinos de chorro de aire, molinos de púas, molinos de martillo, molinos de cuchillas y molinos ultracentrífugos. Preferiblemente, el proceso de molienda es un proceso sellado, que impide el escape del material aditivo como partículas finas o como vapor. Puede usarse la molienda con chorro, pero en algunos casos puede perderse material aditivo del molino de chorro, por ejemplo, cuando el material aditivo es de partículas muy pequeñas, por ejemplo menos de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro.

Cuando el material de excipiente está en forma de partículas gruesas antes de la etapa de molienda, su tamaño se reducirá sustancialmente durante la etapa de molienda.

La mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas de material de excipiente puede reducirse sustancialmente durante la etapa de molienda. Más preferiblemente, la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) de las partículas de material de excipiente se reduce un 10%, ventajosamente al menos un 20%,  
5 preferiblemente al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 70% durante la etapa de molienda.

Después de la etapa de molienda, la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas de excipiente compuestas es de no más de 50  $\mu\text{m}$ , ventajosamente no más de 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no más de 15  $\mu\text{m}$  y de manera especialmente preferible no más de 10  $\mu\text{m}$ . Además, el 90% en peso de las partículas de excipiente  
10 compuestas pueden tener un diámetro de menos de 50  $\mu\text{m}$ , ventajosamente menos de 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menos de 15  $\mu\text{m}$  y de manera especialmente preferible menos de 10  $\mu\text{m}$ . La mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas de excipiente compuestas en general no será de menos de 0,1  $\mu\text{m}$ .

La etapa de molienda puede llevarse a cabo en un recipiente cerrado, por ejemplo en un molino de bolas. El uso de un recipiente cerrado impide la pérdida de partículas ultrafinas o vapor del material aditivo que se ha encontrado que se produce en la molienda con chorro u otros procesos abiertos. La molienda puede ser en seco, es decir, no hay líquido presente y la mezcla que va a molerse está en forma de un particulado seco. Preferiblemente, la molienda es en húmedo, es decir, la etapa de molienda se lleva a cabo en presencia de un líquido. El medio líquido puede ser acuoso o no acuoso, de alta o baja volatilidad y de cualquier contenido en sólidos siempre que no disuelva las  
15 partículas de excipiente en un grado significativo y su viscosidad no sea tan alta que impida el movimiento de las bolas. El material aditivo preferiblemente no está disuelto en el líquido, sino que está presente en forma de partículas. Sin embargo, el material aditivo puede ser soluble en el medio líquido, en cuyo caso estará presente como disolución durante la etapa de molienda y se adsorberá en las superficies de las partículas. La presencia de un medio líquido ayuda a impedir la compactación de las partículas de material de excipiente sobre las paredes del recipiente y también puede permitir la extensión más uniforme del material aditivo sobre la superficie de las  
20 partículas de material de excipiente en comparación con la molienda en seco. Preferiblemente, el método también comprende la etapa de eliminar el líquido tras la etapa de molienda. Esto puede llevarse a cabo mediante tamizado seguido por secado por pulverización, o mediante la evaporación del líquido (seguido por molienda, si es necesario, para romper los agregados grandes o las tortas de material o mediante criodesecación). Preferiblemente, el líquido se elimina mediante secado por pulverización.  
25  
30

Tal como se mencionó anteriormente, las partículas de excipiente compuestas producidas después de la etapa de molienda pueden ser de un tamaño adecuado para su uso en una composición farmacéutica, por ejemplo, un polvo o suspensión para inhalación. Sin embargo, también puede ser deseable que las partículas de excipiente compuestas sean más pequeñas que eso y que después de la etapa de molienda tengan una etapa de aglomeración, en la que las partículas de material de excipiente se aglomeran para formar partículas aglomeradas. De esta manera pueden producirse aglomerados de un tamaño adaptado al requisito. Preferiblemente, la etapa de aglomeración es una etapa de secado por pulverización. Las condiciones de secado por pulverización pueden seleccionarse para producir gotas que tienen un tamaño deseado en el intervalo de 1000  $\mu\text{m}$  a 0,5  $\mu\text{m}$ . El tamaño de los aglomerados producidos dependerá en gran medida de la concentración de las partículas de excipiente compuestas en la alimentación de pulverización y el tamaño de las gotas. Pueden incluirse otros materiales, por ejemplo, aglutinantes en la alimentación de pulverización. Cuando la etapa de molienda es molienda en húmedo, la suspensión o lechada puede secarse por pulverización directamente después de la etapa de molienda. La aglomeración también puede realizarse en un granulador o secador de lecho fluido.  
35  
40  
45

La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo y de la naturaleza del material de excipiente. En general, la cantidad de material aditivo en las partículas compuestas no será de más del 60% en peso, basado en el peso del material de excipiente. Sin embargo, se cree que para la mayoría de los materiales aditivos la cantidad de material aditivo debe estar en el intervalo del 40% al 0,25%, preferiblemente del 30% al 0,5%, más preferiblemente del 20% al 2%, basado en el peso total del material aditivo y el material de excipiente que está moliéndose. En general, la cantidad de material aditivo es al menos el 0,01% en peso basado en el peso total del material aditivo y el material de excipiente que está moliéndose.  
50

Cuando se pierde material aditivo en el proceso, por ejemplo, a medida que se arrastran partículas en el filtrado cuando se separa por filtración un medio de molienda líquido, puede ser necesario añadir más material aditivo al inicio de la etapa de molienda que lo deseado en las partículas de excipiente compuestas.  
55

Ventajosamente, el material aditivo es un material antiadherente y tenderá a reducir la cohesión entre las partículas de excipiente compuestas y entre las partículas de excipiente compuestas y cualquier otra partícula presente en la composición farmacéutica.  
60

Ventajosamente, el material aditivo es un agente antifricción (deslizante) y proporcionará un mejor flujo de la composición farmacéutica en, por ejemplo, un inhalador de polvo seco que conducirá a una mejor reproducibilidad de la dosis.  
65

Quando se hace referencia a un material antiadherente o a un agente antifricción, la referencia pretende incluir aquellos materiales que pueden reducir la cohesión entre las partículas, o que tenderán a mejorar el flujo de polvo en un inhalador, incluso aunque no puedan denominarse habitualmente material antiadherente o agente antifricción. Por ejemplo, la leucina es un material antiadherente tal como se define en el presente documento y se considera

5 generalmente un material antiadherente, pero la lecitina también es un material antiadherente tal como se define en el presente documento, incluso aunque no se considere generalmente que es antiadherente, porque tenderá a reducir la cohesión entre las partículas de excipiente compuestas y entre las partículas de excipiente compuestas y cualquier otra partícula presente en la composición farmacéutica.

10 Ventajosamente, el material aditivo consiste en un material fisiológicamente aceptable.

El material aditivo puede incluir una combinación de uno o más materiales.

15 Se apreciará que la composición química del material aditivo es de particular importancia. Preferiblemente, el material aditivo es una sustancia animal o vegetal que se produce de manera natural.

Ventajosamente, el material aditivo incluye uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos, y péptidos y polipéptidos que tienen un peso molecular de desde 0,25 hasta 1000 Kda, y derivados de los mismos. Los aminoácidos, péptidos o polipéptidos y derivados de péptidos y polipéptidos tanto son fisiológicamente

20 aceptables como proporcionan una liberación aceptable de las partículas activas con la inhalación.

Resulta particularmente ventajoso que el material aditivo comprenda un aminoácido. El material aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. Preferiblemente, las partículas de aditivo consisten sustancialmente en un aminoácido, más preferiblemente en leucina, ventajosamente L-leucina. También pueden usarse las formas D y DL. Tal como se indicó anteriormente, se ha encontrado que la leucina proporciona una dispersión particularmente eficaz de las partículas activas con la inhalación.

25

30 El material aditivo puede incluir una o más sustancias solubles en agua. Esto ayuda a la absorción de la sustancia por parte del cuerpo si el aditivo alcanza la parte inferior del pulmón. El material aditivo puede incluir iones dipolares, que pueden ser zwitteriones.

35 Alternativamente, el material aditivo puede comprender un fosfolípido o un derivado del mismo. Se ha encontrado que la lecitina es un buen material para el material aditivo.

Preferiblemente, el material aditivo comprende un estearato de metal, o un derivado del mismo, por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearil-lactilato de sodio. Ventajosamente, el material aditivo comprende un estearato de metal. Por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio. Preferiblemente, el material aditivo comprende estearato de magnesio.

40

El material aditivo puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en estado sólido, que pueden ser solubles en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos, tal como behenato de glicerilo. Ejemplos específicos de tales materiales son: fosfatidilcolinas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de surfactantes pulmonares naturales y sintéticos; formulaciones liposómicas; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general.

45

Otros posibles materiales aditivos incluyen talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón.

El material aditivo comprende preferiblemente uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, lecitinas, fosfolípidos y estearatos de metal (especialmente estearato de magnesio).

55

Debe entenderse que, aunque el comentario anterior del material aditivo se ha referido principalmente al uso de esos materiales aditivos en composiciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco, las partículas de excipiente compuestas de la presente invención son adecuadas para su uso en cualquier composición farmacéutica que requiera la dispersión de partículas pequeñas de material activo para dar una nube de aerosol. Por tanto, las partículas de excipiente compuestas son especialmente adecuadas para su uso en composiciones farmacéuticas que se administran como aerosol o nube. Tales composiciones incluyen polvos para inhaladores de polvo seco y suspensiones para su uso en inhaladores presurizados de dosis medida.

60

Los términos "partículas activas" y "partículas de material activo" se usan de manera intercambiable en el presente documento. Las partículas activas a las que se hace referencia a lo largo de toda la memoria descriptiva comprenderán uno o más agentes farmacológicamente activos. Las partículas activas ventajosamente consisten

65

esencialmente en uno o más agentes farmacológicamente activos. Los agentes farmacológicamente activos adecuados pueden ser materiales para uso terapéutico y/o profiláctico. Los agentes activos que pueden incluirse en la formulación incluyen aquellos productos que se administran habitualmente por vía oral mediante inhalación para el tratamiento de una enfermedad tal como una enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas  $\beta$ .

5 Las partículas activas pueden comprender al menos un agonista  $\beta_2$ , por ejemplo uno o más compuestos seleccionados de terbutalina, salbutamol, salmeterol y formoterol. Si se desea, las partículas activas pueden comprender más de uno de esos agentes activos, siempre que sean compatibles entre sí en condiciones de almacenamiento y uso. Preferiblemente, las partículas activas son partículas de sulfato de salbutamol. Debe entenderse que las referencias en el presente documento a cualquier agente activo incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los agonistas  $\beta_2$  mencionados anteriormente, los derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, incluyendo sulfatos.

15 Las partículas activas pueden ser partículas de bromuro de ipatropio.

Las partículas activas pueden incluir un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser fluticasona. El principio activo puede incluir una cromona, que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil. El principio activo puede incluir un antagonista del receptor de leucotrienos.

20 Las partículas activas pueden incluir un hidrato de carbono, por ejemplo heparina.

Las partículas activas pueden comprender ventajosamente un agente terapéuticamente activo para uso sistémico que es ventajosamente capaz de absorberse en el sistema circulatorio por medio de los pulmones. Por ejemplo, las partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como ADNasa, leucotrienos o insulina (incluyendo insulinas sustituidas y proinsulinas), ciclosporina, interleucinas, citocinas, anticitocinas y receptores de citocinas, vacunas (incluyendo contra la gripe, el sarampión, anticuerpos "antinarcoóticos", meningitis) hormona del crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina, calcitonina y hormona paratiroidea. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tener aplicación en particular en la administración de insulina a pacientes diabéticos, evitando así las técnicas de administración normalmente invasivas usadas para ese agente.

Las partículas de excipiente compuestas de la invención pueden ser ventajosamente para su uso en el alivio del dolor. Agentes analgésicos no opioides que pueden incluirse como agentes de alivio del dolor son, por ejemplo, alprazolam, amitriptilina, aspirina, baclofeno, benzodiazepinas, bisfosfonatos, cafeína, calcitonina, agentes reguladores del calcio, carbamazepina, clonidina, corticosteroides, dantroleno, dexametasona, pamidronato disódico, ergotamina, flecainida, hidroxizina, hioscina, ibuprofeno, ketamina, lignocaína, lorazepam, metotrimeprazina, metilprednisolona, mexiletina, mianserina, midazolam, AINE, nimodipina, octreotida, paracetamol, fenotiazinas, prednisolona, somatostatina. Agentes analgésicos opioides adecuados son: hidroclicloruro de alfentanilo, hidroclicloruro de alfaprodina, anileridina, bezitramida, hidroclicloruro de buprenorfina, tartrato de butorfanol, citrato de carfentanilo, ciramadol, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, hidroclicloruro de diamorfina, dihidrocodeína, hidroclicloruro de dipipanona, enadolina, hidrobromuro de eptazocina, citrato de etoheptazina, hidroclicloruro de etilmorfina, hidroclicloruro de etorfina, citrato de fentanilo, hidroclicloruro de hidromorfona, cetobemidona, hidroclicloruro de levometadona, acetato de levometadilo, tartrato de levorfanol, hidroclicloruro de meptazinol, hidroclicloruro de metadona, morfina, hidroclicloruro de nalbúfina, hidroclicloruro de nicomorfina, opio, hidroclicloruros de alcaloides de opio mixtos, papaveretum, oxicodeona, hidroclicloruro de oximorfona, pentamorfona, pentazocina, hidroclicloruro de petidina, hidrobromuro de fenazocina, hidroclicloruro de fenoperidina, hidroclicloruro de picenadol, piritramida, fumarato de propiram, hidroclicloruro de remifentanilo, mesilato de espiradolina, citrato de sufentanilo, hidroclicloruro de tilidato, mesilato de tonazocina, hidroclicloruro de tramadol, trefentanilo. Son ilustrativas de la aplicación de la invención en relación con formulaciones para el alivio del dolor las formulaciones que contienen partículas compuestas que comprenden citrato de fentanilo como analgésico o que comprenden agentes para el tratamiento de la migraña, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina.

Las partículas compuestas también pueden usarse en formulaciones para la administración local de agentes, por ejemplo, para actividad anticancerígena, antivirales, antibióticos, relajantes musculares, antidepresivos, antiepilépticos o vacunas.

El término excipiente tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier material sólido, en general farmacéuticamente inerte, que sea aceptable para su inclusión en formulaciones farmacéuticas. El material de excipiente puede estar compuesto por uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar; polioles, por ejemplo sorbitol, manitol y xilitol, y azúcares cristalinos, incluyendo monosacáridos y disacáridos; sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio; sales orgánicas tales como lactato de sodio; y otros compuestos orgánicos tales como urea, polisacáridos, por ejemplo almidón y sus derivados; oligosacáridos, por ejemplo ciclodextrinas y dextrinas. Ventajosamente, el material de excipiente es un azúcar cristalino, por ejemplo, un monosacárido tal como glucosa o arabinosa, o un disacárido tal como maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa. Preferiblemente, el material de excipiente es de lactosa.

La invención también proporciona partículas de excipiente compuestas para su uso en una composición farmacéutica, preferiblemente una composición farmacéutica para su inhalación, más preferiblemente un polvo para un inhalador de polvo seco.

5 La invención proporciona además partículas de excipiente compuestas para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo cada partícula de excipiente compuesta una partícula de un material de excipiente y un material aditivo sobre la superficie de esa partícula de material de excipiente, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de menos de 20  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, las partículas de excipiente compuestas tienen una MMAD de no más de 15  $\mu\text{m}$ , ventajosamente no más de 10  $\mu\text{m}$  y  
10 más preferiblemente no más de 5  $\mu\text{m}$ . Además, el 90% en peso de las partículas de excipiente compuestas pueden tener un diámetro de menos de 50  $\mu\text{m}$ , ventajosamente menos de 20  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menos de 15  $\mu\text{m}$ , más ventajosamente menos de 10  $\mu\text{m}$  y de manera especialmente ventajosa menos de 5  $\mu\text{m}$ .

15 Se entenderá que los expertos en la técnica pueden hacer la conversión de manera apropiada entre diámetros basados en masa, en volumen, aerodinámicos, en superficie, en número y otros diámetros.

La MMAD se determina usando un impactador, por ejemplo, un impactador en líquido de múltiples etapas. La mediana de los diámetros en volumen y las mediciones de la proporción de partículas que tienen un diámetro inferior a un cierto valor pueden determinarse mediante el método de dispersión de luz láser de Malvern.

20 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas de excipiente compuestas. Preferiblemente, la composición farmacéutica es un polvo seco y es adecuada para su uso en un inhalador de polvo seco. Tales composiciones farmacéuticas comprenden esencialmente sólo las partículas de excipiente compuestas y partículas activas y opcionalmente agentes aromatizantes.

25 Cuando la composición farmacéutica es un polvo para su uso en un inhalador de polvo seco, las partículas de excipiente compuestas están presentes preferiblemente en una cantidad de al menos el 1%, más preferiblemente al menos el 5%, ventajosamente al menos el 10% y lo más preferiblemente al menos el 20% en peso basado en los pesos combinados de las partículas de excipiente compuestas y las partículas activas. Las partículas de excipiente compuestas estarán presentes preferiblemente en una cantidad de no más del 95%, más preferiblemente no más del 90% y de manera especialmente ventajosa no más del 70% basado en los pesos combinados de las partículas de excipiente compuestas y las partículas activas.

30 La composición farmacéutica puede comprender un propelente y ser adecuada para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida.

La divulgación también proporciona el uso de un material aditivo como agente auxiliar de molienda en la molienda de partículas de un material de excipiente. Debe entenderse que el término agente auxiliar de molienda se refiere a una sustancia que reduce la cantidad de energía requerida para moler las partículas de material de excipiente.

40 Ahora se describirán realizaciones de la invención sólo con propósitos ilustrativos.

La evaluación de la fracción de partículas finas del impactador en líquido de múltiples etapas (MSLI, *multi-stage liquid impinger*) se llevó a cabo según el método proporcionado en la Farmacopea Europea, Suplemento 2000, Sección 2.9.18.

La evaluación de la fracción de partículas finas usando un impactador en líquido de dos etapas (TSI, *twin stage liquid impinger*) se llevó a cabo según el método del documento WO 96/23485 páginas 29 a 33. El método también se describe en la Farmacopea Europea a la que se hizo referencia anteriormente y en J. Pharm. Pharmacol, 1987, 39, 966-972).

Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

#### Partículas de excipiente compuestas

55 Método 1

Se colocaron 98 g de lactosa Microfine (MMAD de aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ ) (fabricada por Borculo) en un recipiente de molienda de acero inoxidable. Se añadieron 300 g de bolas de molienda de acero inoxidable, cuyo diámetro variaba entre 10 y 3 mm. Se añadieron 2 g de material aditivo y se ubicó el recipiente en un molino centrífugo S100 de Retsch. Se molió el polvo durante 30 minutos a 580 rpm y entonces se tamizó para retirar las bolas de molienda. A su vez se usó cada uno de los siguientes materiales aditivos: estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de litio, ácido esteárico, estearilamina, lecitina de soja, estearilfumarato de sodio, l-leucina, l-iso-leucina, ácido oleico, almidón, difosfatidilcolina, ácido behénico, behenato de glicerilo y benzoato de

sodio. También pueden usarse ácidos grasos farmacéuticamente aceptables y derivados, ceras y aceites (cuando estos materiales sean pegajosos, deben usarse a niveles en los que su pegajosidad no inhiba el flujo del polvo).

#### Método 2

5 Se colocaron 95 g de lactosa Microfine (Borculo) en un recipiente de molienda cerámico (fabricado por the Pascall Engineering Company). Se añadieron 5 g de material aditivo y las bolas de molienda cerámicas. Se volteó el molino de bolas a 60 rpm durante 5 horas. Esto se repitió varias veces, variando la cantidad de material aditivo como un porcentaje de la lactosa de desde el 0,25 hasta el 20%. Los materiales aditivos usados fueron L-leucina y estearato de magnesio.

10 Se recuperó el polvo mediante tamizado para retirar las bolas de molienda.

#### Método 3

15 Se realizaron experimentos para producir polvos procesados conjuntamente de lactosa fina y material aditivo (L-leucina) en un molino de chorro Gem-T. Se variaron las cantidades de L-leucina desde el 0,5 hasta el 10% basado en el peso de la lactosa. Las lactosas usadas incluyeron Lactochem Regular (que tiene una distribución amplia de tamaños de partícula entre 1-200  $\mu\text{m}$ ) y Microfine (Borculo). El molino se hizo funcionar de manera normal.

#### Método 4

20 Se repitió el método 3 usando estearato de magnesio en lugar de L-leucina.

#### Método 5

25 Se repitieron los experimentos de los métodos 3 y 4 usando un molino ultracentrífugo ZM100 de Retsch.

#### Método 6

30 Se micronizó leucina en un molino de chorro y se combinó con lactosa Microfine (Borculo) en un mezclador de alta cizallamiento (procesador de alimentos Morphy Richards) o en un molino ultracentrífugo ZM100 de Retsch. Se variaron las cantidades de L-leucina entre el 0,5 y el 10% basado en el peso de la lactosa.

35 Los métodos 3, 5 y 6 (en los que se usa leucina) son métodos menos preferidos, ya que los polvos con frecuencia sólo tuvieron un rendimiento ligeramente mejor que con los polvos equivalentes que comprenden lactosas no modificadas. Se cree que esto se debe a que los molinos usados no estaban sellados, permitiendo que la leucina escapase como partículas finas o como vapor. En el método 4 (que usa estearato de magnesio, que no es tan volátil como la leucina), los polvos tuvieron un buen rendimiento.

40 En algunos casos se observó que cuando se molía con bolas según los métodos 1 y 2, no se producía un polvo fino. En su lugar, el polvo se compactó sobre las paredes del molino mediante la acción del molino. Eso inhibió la acción de molienda e impidió la preparación de las partículas de excipiente compuestas. Ese problema se produjo particularmente cuando se usaron ciertos materiales aditivos, en los casos en los que el material aditivo estaba presente en proporciones pequeñas (normalmente <2%), en los casos en los que las bolas de molienda eran relativamente pequeñas (normalmente <3 mm), en los casos en los que la velocidad de molienda era demasiado lenta y cuando la lactosa de partida era demasiado fina. Para impedir que se produzca esto, resulta ventajoso moler en un medio líquido. El medio líquido reduce la tendencia a la compactación, ayuda en la dispersión de material aditivo con lactosa y mejora cualquier acción de molienda.

#### Método 7

50 Se colocaron 2 g de leucina con 98 g de lactosa micronizada ultrafina (mediana del diámetro másico de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ ) en un recipiente de molienda de acero inoxidable. Se añadieron 300 g de bolas de molienda de acero inoxidable, cuyo diámetro variaba entre 10 y 3 mm. Se ubicó el recipiente en un molino centrífugo S100 de Retsch. Se molió el polvo durante 10 minutos a 580 rpm y se encontró que se había compactado en los lados del recipiente y por consiguiente no era posible una molienda conjunta. También se produjo compactación cuando se usó estearato de magnesio como material aditivo. Se añadió suficiente ciclohexano al recipiente para crear una pasta suelta y se continuó con la molienda conjunta satisfactoriamente en ese medio líquido. Se recuperó el polvo de excipiente secando la pasta, moliendo el polvo durante 2 minutos y tamizando.

#### Método 8

65 Se combinaron 10 g de lactosa Microfine (Borculo) con 1 g de estearato de sodio y 10  $\text{cm}^3$  de ciclohexano. Se añadieron 50 g de bolas de 5 mm y se molió la mezcla durante 90 minutos. Se recuperó el polvo dejando la pasta en una campana extractora durante la noche para evaporar el ciclohexano y moliendo entonces con bolas durante 1

minuto. Mediante este método se prepararon polvos que tenían lecitina, PVP, Span 80, estearato de magnesio y leucina en lugar de estearato de sodio. Las cantidades de material aditivo eran habitualmente del 10% en peso basado en el peso de lactosa, pero también variaron entre el 1% y el 60%. También se repitieron los experimentos usando diclorometano como medio líquido.

5

#### Método 9

Se combinaron 47,5 g de Sorbalac 400 (Meggle) con 2,5 g de estearato de magnesio y 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Se añadieron a la mezcla 620 g de bolas de acero inoxidable de 3 mm y se molió la mezcla en una cuba de acero inoxidable de 250 cm<sup>3</sup> a 500 rpm durante 90 minutos en un molino centrífugo S100 de Retsch.

10

Se recuperó el polvo de excipiente secando la pasta, moliendo el polvo durante 2 minutos y tamizando para retirar las bolas de acero.

15 Se repitió este método usando leucina en lugar de estearato de magnesio.

#### Composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de excipiente compuestas

##### Composición 1

20

Se combinaron 0,9 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 2 que contenían un 5% de l-leucina en lactosa Microfine con 0,6 g de budesonida micronizada a mano en un mortero. Esta combinación también podía realizarse, por ejemplo, en una mezcladora de alta cizallamiento, o en un molino de bolas o en un molino centrífugo. El polvo resultante puede usarse directamente en un inhalador, aunque en este ejemplo se combinó una muestra de este polvo con una lactosa portadora gruesa (de 355 a 600 μm) volteando con el fin de mejorar las propiedades de flujo del polvo (no según la invención). Se disparó el polvo desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto en un impactador en líquido de múltiples etapas. La fracción de partículas finas (<5 μm) fue del 45%.

25

##### 30 Composición 2 (no según la invención)

Se añadió 1 g de sulfato de salbutamol micronizado a 1 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 1 que contenían un 2% de lecitina, y a 8 g de una lactosa portadora gruesa. Se volteó la mezcla durante 30 minutos a 42 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto a un impactador de dos etapas, proporcionando una fracción de partículas finas (<5 micras) de aproximadamente el 44%. Un ejemplo similar con un 2% de precursor de leucina proporcionó una fracción de partículas finas (<5 μm) del 52%.

35

##### 40 Composición 3 (no según la invención)

40

Las partículas de excipiente compuestas molidas en húmedo han proporcionado resultados particularmente buenos.

Se añadieron 0,5 g de sulfato de salbutamol micronizado a 0,5 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 7 que contenían un 10% de estearato de magnesio, y a 4 g de una lactosa portadora gruesa. Esto se volteó durante 30 minutos a 62 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto a un impactador de dos etapas, proporcionando una fracción de partículas finas (<5 μm) del 57%. Se repitió el experimento usando partículas de excipiente compuestas que contenían un 20% de estearato de magnesio y se obtuvieron resultados similares.

45

##### 50 Composición 4 (no según la invención)

Se combinaron 0,5 g de sulfato de salbutamol micronizado, 0,25 g de g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 7 que contiene 10% de estearato de magnesio, 0,25 g de g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 7 que contenían un 10% de leucina, y 4 g de una lactosa portadora gruesa. Se volteó la mezcla durante 30 minutos a 62 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto a un impactador de dos etapas, proporcionando una fracción de partículas finas (<5 μm) de ~65%.

55

##### 60 Composición 5 (no según la invención)

60

Se combinaron 0,5 g de sulfato de salbutamol micronizado, 0,25 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 7 que contenían un 10% de lecitina, 0,25 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 7 que contenían un 10% de leucina, y 4 g de una lactosa portadora gruesa. Se volteó la mezcla durante 30 minutos a 62 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto a un impactador de dos etapas, proporcionando una fracción de partículas finas (<5 μm) del 68%.

65

## Composición 6 (no según la invención)

5 Se combinaron 0,5 g de sulfato de salbutamol micronizado, 0,25 g de polvo de partículas de excipiente compuestas preparado mediante el método 7 que contenía un 10% de lecitina, y 0,25 g de g de polvo de partículas de excipiente compuestas preparado mediante el método 7 que contenía un 10% de estearato de sodio, y 4 g de una lactosa portadora gruesa. Se volteó la mezcla durante 30 minutos a 62 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 60 litros por minuto a un impactador de dos etapas, proporcionando una fracción de partículas finas (<5 µm) del 65%.

## 10 Composición 7 (no según la invención)

15 Se combinaron 0,25 g de citrato de fentanilo micronizado, 5 g de partículas de excipiente compuestas preparadas mediante el método 9 y 44,75 g de lactosa de fracción de tamizado de 355-600 µm Primalac (Meggler) en un mezclador Turbula durante 30 minutos a 60 rpm. Se disparó el polvo resultante desde un Cyclohaler a un caudal de 90 litros min<sup>-1</sup> a un impactador en líquido de múltiples etapas proporcionando una fracción de partículas finas (<5 µm) de aproximadamente el 50%.

## 20 Composición 8 (no según la invención)

20 Se repitió la composición 7 usando cantidades dobles de cada material y reemplazando el citrato de fentanilo por budesonida micronizada. La fracción de partículas finas fue de aproximadamente el 50%.

## 25 Composición 9 (no según la invención)

25 Se repitió la composición 8 usando mesilato de dihidroergatamina micronizado en lugar de la budesonida. La fracción de partículas finas fue de aproximadamente el 60%.

30 Se ha encontrado que es particularmente favorable usar una fracción de tamizado de 355 a 600 µm de Primalac como lactosa portadora gruesa. No se ha observado segregación en esas formulaciones, incluso en aquellas que comprenden el 10 y el 20% de estearato de magnesio (es decir hasta el 2% en la composición final).

35 Cuando se muele material de excipiente, se ha encontrado que es preferible usar un gran número de bolas de molienda finas, en vez de menos bolas pesadas. Las bolas más finas realizan una acción de molienda conjunta más eficaz. Preferiblemente, las bolas tienen un diámetro de 5 mm o menos, ventajosamente 2 mm o menos. Se prefieren medios líquidos que no disuelven el material de excipiente y que se evaporan de manera rápida y completa, por ejemplo líquidos no acuosos tales como ciclohexano, etanol, isopropanol o diclorometano. Se prefieren medios líquidos que no sean inflamables, por ejemplo diclorometano e hidrocarburos fluorados, especialmente hidrocarburos fluorados que sean adecuados para su uso como propelentes en inhaladores.

40 Un método particularmente preferido es la molienda usando un homogeneizador de alta presión, ya que éste reduce la contaminación en comparación con la molienda con bolas, por ejemplo, ya que las colisiones entre las bolas pueden producir contaminantes.

45 En el proceso de molienda en húmedo, el material aditivo parece conferir varias ventajas: permite que el proceso de molienda sea más eficaz, produciéndose partículas más pequeñas y reduciéndose la compactación, las partículas pueden estabilizarse en suspensión, y tras el secado, el agente ternario permanece como recubrimiento alrededor de las partículas que puede ayudar a la dispersión y puede modificar las características de disolución posteriores de la partícula.

50 Cuando el material activo es una proteína, la molienda puede ir precedida de liofilización (criodesecación) de la proteína o bien pura o bien en combinación con un material aditivo y/o un estabilizador polimérico. La criodesecación puede hacerlas más frágiles y más fáciles de moler. Puede ser necesario realizar la molienda en condiciones criogénicas (frías) para aumentar la fragilidad del material.

55

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición farmacéutica que comprende partículas de excipiente compuestas, comprendiendo cada partícula de excipiente compuesta una partícula de un material de excipiente y un material aditivo aplicado a la superficie de esa partícula de material de excipiente, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 50  $\mu\text{m}$  determinada usando un impactador, en la que el material aditivo está en forma de un recubrimiento sobre las superficies de las partículas de material de excipiente, y en la que la composición consiste esencialmente en las partículas de excipiente compuestas, las partículas de material activo y opcionalmente un agente aromatizante.
- 10 2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 20  $\mu\text{m}$ , determinada usando un impactador.
- 15 3.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 15  $\mu\text{m}$ , determinada usando un impactador.
- 20 4.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, teniendo las partículas de excipiente compuestas una mediana del diámetro aerodinámico de la masa de no más de 10  $\mu\text{m}$ , determinada usando un impactador.
- 25 5.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el material de excipiente es un azúcar cristalino.
- 6.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el material aditivo comprende un aminoácido.
- 7.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el material aditivo comprende un fosfolípido.
- 30 8.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el material aditivo comprende un estearato de metal.
- 9.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un polvo seco y es adecuada para su uso en un inhalador de polvo seco.
- 35 10.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende un propelente y es adecuada para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida.
- 40 11.- Un inhalador de polvo seco que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 12.- Un inhalador presurizado de dosis medida que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 10.