(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 634 670**

(51) Int. CI.:

A61K 31/724 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2005 E 15165737 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2952197**

(54) Título: **Composiciones de sulfoalquil éter ciclodextrina y métodos de preparación de las mismas**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

(73) Titular/es:

CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard Suite 110
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

MOSHER, GEROLD L.;
PIPKIN, JAMES D. y
HECKER, DOUGLAS B.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Composiciones de sulfoalquil éter ciclodextrina y métodos de preparación de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina que tienen mejores propiedades físicas y a los métodos para hacer los mismos.

Antecedentes de la invención

El perfil de propiedades físicas no químicas de una composición puede alterar drásticamente su manipulación en los procesos y su actuación, y posiblemente la actuación *in vivo* o *in vitro*, de una materia determinada. En otras palabras, una composición química determinada que tiene un primer perfil de propiedades físicas podría ser adecuada para su inhalación; mientras que la misma composición química con un segundo perfil diferente de propiedades físicas podría ser inadecuada para su inhalación. Asimismo, un excipiente particular con un primer perfil de propiedades físicas podría ser más adecuado para hacer comprimidos que el mismo excipiente con un segundo perfil diferente de propiedades físicas.

Por ejemplo, la adecuación de las diferentes formas físicas de un material utilizado como vehículo para la inhalación de un polvo seco variará de acuerdo con el perfil de propiedades físicas no químicas de las diversas formas físicas del material. La administración de un fármaco por inhalación permite la deposición del fármaco en distintas secciones de las vías respiratorias, por ejemplo, garganta, tráquea, bronquios y alveolos. En general, cuanto menor sea el tamaño de partícula, más tiempo la partícula permanecerá suspendida en el aire y cuanto menor sea el tamaño más abajo de las vías respiratorias se podrá enviar. Los fármacos se administran por inhalación mediante un nebulizador, inhaladores de dosis medida (MDI), o inhalador de polvo seco (DPI).

Los inhaladores de polvo seco proporcionan productos farmacéuticos en polvo en forma de aerosol a los pacientes. Para generar un aerosol, el polvo en su estado estático debe ser fluidizado y arrastrado en el flujo de aire de inspiración del paciente. El polvo está sujeto a numerosas fuerzas cohesivas y adhesivas que se deben superar para que se disperse. La fluidización y el arrastre requieren aporte de energía al lecho de polvo estático. El tamaño de las partículas, forma, morfología superficial y composición química de las partículas del vehículo pueden influir en la dispersión de los aerosoles. Se observa generalmente mayor dispersión y deposición con partículas más pequeñas del vehículo y mayor proporción de partículas finas. Los vehículos alargados generalmente aumentan la dispersabilidad del aerosol y la FPF del fármaco (fracción de partículas finas), posiblemente debido a mayor duración en las fuerzas de arrastre del aire. Los vehículos con superficies lisas producen fracciones respirables superiores. Fracciones respirables bajas se obtuvieron con vehículos con rugosidad macroscópica de la superficie o superficies lisas, mientras que se obtuvieron altas fracciones respirables con los vehículos con rugosidad microscópica de la superficie, donde se produjo un área de contacto menor y una adhesión reducida del fármaco en las pequeñas protrusiones superficiales. Así, para formulaciones de inhalador de polvo seco, el tamaño de las partículas del vehículo debe seleccionarse sobre la base de un balance entre estas características de rendimiento que están relacionadas entre sí. Específicamente, las fuerzas entre las partículas deben ser tales que las partículas de fármaco se adhieran al vehículo (para ayudar en la fusión, uniformidad y permitir el arrastre de los fármacos en el flujo de aire de inspiración), permitiendo, sin embargo, también el desprendimiento de las partículas finas de fármaco desde la superficie de las partículas más gruesas del vehículo de manera que se facilite la entrega pulmonar. En vista de lo anterior, diferentes formas físicas del conocido vehículo sólido, la lactosa, pueden ser o no ser adecuadas para la inhalación de polvo seco.

El mismo impacto general de la forma física en el comportamiento de un excipiente es cierto en otros procesos farmacéuticos utilizados para hacer formas de dosificación, tales como comprimidos, suspensiones líquidas, emulsiones, películas, laminados, pelets, polvos, perlas, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, etc. En otras palabras, un cierto excipiente tendrá que prepararse en diferentes formas físicas para que sea mejor para usos particulares. Para mejor formación de comprimidos por compresión, por ejemplo, un excipiente preferentemente tendrá un flujo mayor. Características de buen flujo son convenientes para facilitar el manejo y procesamiento en una prensa de comprimidos o máquina de rellenado de cápsulas. También tendrá una capacidad de compresión dentro de un intervalo determinado en función de la función del excipiente en el comprimido. Si se va a utilizar un excipiente en una formulación líquida, el excipiente preferiblemente no se agrupará en el líquido y se disolverá completa y rápidamente. A pesar de que muchas de estas características son altamente deseadas en un excipiente sólido, es muy difícil obtener un excipiente único que tenga todas estas características. Por esta razón, entre otras, se desarrollan muchos grados diferentes de excipientes en la industria farmacéutica.

Métodos de secado tales como el secado en bandeja, liofilización, secado de rocío, granulación de lecho fluidizado de pulverizado, y aglomeración de lecho fluidizado de pulverizado, entre otros, se utilizan en la industria farmacéutica para preparar sólidos a partir de soluciones madre, emulsiones, suspensiones o lechadas. Las propiedades físicas del sólido aislado dependerán de las propiedades de la materia prima y los parámetros empleados en el equipo y el equipo utilizado para el método de secado.

El secado de rocío implica la atomización de una solución o suspensión madre que contiene sólidos para formar

gotitas atomizadas dirigidas a una corriente de gas caliente en una cámara de secado evaporando de esta forma el líquido portador de las gotitas originando la formación de partículas esféricas. El secado de lecho fluidizado de pulverizado es una forma modificada de secado de rocío en el cual un proceso de secado de rocío se realiza en presencia de un lecho fluidizado (fluidizado por una corriente de gas caliente) de partículas finas tal que las gotitas atomizadas chocan con las partículas fluidizadas y se adhieren a ellas. Al modificar el contenido de sólidos de la solución de alimentación y en la cámara de secado, un aparato de secado de rocío puede hacer que se aglomeren o se granulen los sólidos en un proceso llamado aglomeración de lecho fluidizado de pulverizado o granulación de lecho fluidizado de pulverizado, respectivamente. Además, el uso de un aparato de secado de rocío rectangular en lugar de cilíndrico tendrá un impacto sobre las propiedades físicas del producto obtenido.

En una aglomeración/granulación de lecho fluidizado de pulverizado ilustrativo con un aparato cilíndrico, la alimentación de polvo entra en la entrada de alimentación de sólidos a una velocidad controlable, y el sistema de pulverización líquida pulveriza el líquido en el material desde la parte superior o inferior del lecho fluidizado.

El flujo de gas calienta fluye hacia arriba desde la entrada a través de la rejilla inferior, fluidizando el polvo de alimentación o las partículas de semillas en la cámara de lecho fluidizado. Simultáneamente, el gas de clasificación fluye hacia arriba a través de la tubería de descarga a una velocidad controlada a fin de flotar partículas finas de vuelta al lecho fluidizado, permitiendo que sólo las partículas más grandes con una velocidad de caída superior a la velocidad del aire de clasificación de la tubería de descarga descarguen a través de la tubería. Esto permite el control de tamaño de las partículas del producto mientras que mantiene el producto libre de polvo. El polvo eliminado del aire de escape por la unidad circular del equipo de desempolve externo puede ser recirculado a la entrada de reciclaje para su posterior procesamiento. Durante este proceso, las partículas más pequeñas se fusionan entre sí o con partículas más grandes para formar aglomerados. Como resultado, la distribución de tamaño de partícula de las partículas en el lecho fluidizado aumenta de modo que el porcentaje de partículas finas presente en el producto se reduce en comparación con el material de alimentación fluidizado.

La solubilización de compuestos poco solubles en agua en medios acuosos suele ser muy difícil. Por lo tanto, los técnicos han empleado potenciadores de solubilización, tales como las ciclodextrinas, en medio acuoso. Las ciclodextrinas originales (sin modificar) y sus derivados son excipientes muy conocidos que contienen 6, 7 u 8 unidades de glucopiranosa y son conocidas como α, β y γ-ciclodextrinas, respectivamente. Cada subunidad de ciclodextrina tiene grupos hidroxilo secundarios en las posiciones 2 y 3 y un grupo hidroxilo primario en la posición 6. Las ciclodextrinas se pueden representar como conos truncados huecos con superficies exteriores hidrófilas y cavidades interiores hidrófobas.

La β-CD se ha preparado al parecer en una variedad de diferentes formas con diferentes procesos de acabado. American Maize Products (documento de patente de Francia Nº 2.597.485) recomienda liofilización y pulverización como métodos adecuados para recuperar éteres de ciclodextrina de soluciones acuosas. Sin embargo, los polvos obtenidos de acuerdo con estas diversas técnicas tienen mala disolución. Además, estos polvos no fluyen fácilmente y poseen propiedades de compresión mediocres.

El documento de patente de Estados Unidos Nº 6.555.139 a Sharma revela un método para micro fluidizar β-CD en combinación con un fármaco hidrófobo para obtener una microsuspensión suave, como de látex.

El documento de patente de Estados Unidos Nº 5.674.854 a Bodley et al. revela una composición que contiene un complejo de inclusión de β-CD y diclofenaco. La composición puede ser preparada por aglomeración de pulverizado.

El documento de patente de Estados Unidos Nº 20040234479 a Schleifenbaum revela un sabor o aroma que contiene una partícula de ciclodextrina que contiene la partícula de ciclodextrina y un sabor o aroma, en el cual la partícula de ciclodextrina tiene un tamaño de partícula en un intervalo de 50 a 1000 µ. La partícula de ciclodextrina comprende un éter de celulosa y ciclodextrina, en donde la partícula de ciclodextrina se obtiene por un proceso de lecho fluidizado de etapa única a partir de una mezcla de pulverización, y en donde la temperatura de entrada del gas es de 80° a 180° C y la temperatura de salida del gas es de 40° a 95° C.

El documento de patente europea EP 392 608 describe un método para producir complejos de ciclodextrina en polvo en donde el tamaño de partícula es inferior a 12 µ, preferiblemente menos de 5 µ. Procesos adecuados para hacerlos incluyen la liofilización y secado de rocío. La solicitud 392608 afirma que tamaños pequeños de partícula de CD a menudo muestran reducida capacidad de vertido o fluidez y pueden producir polvo fácilmente. Por esta razón, la técnica sugiere el uso de partículas de complejos de ciclodextrina con tamaños de partícula de al menos 50 µ.

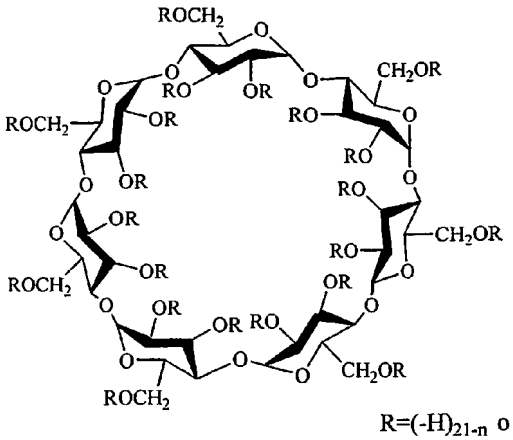
El documento de patente de Estados Unidos Nº 20030065167 a Lis et al. revela un proceso para preparar una β-CD directamente compresible. El proceso incluye "una etapa de deshidratación de beta-ciclodextrina hidratada a un contenido de agua inferior al 6%, preferiblemente menos de 4% y más aún preferiblemente menos de o igual a 2% en peso, seguido de rehidratación obligada a un contenido de agua superior al 10%, preferiblemente superior al 12% y más preferiblemente aún, mayor o igual al 13% en peso.

Se ha explorado el impacto de la etapa de secado o acabado en la preparación de la hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) obtenida de un jarabe que la contenía. El documento de patente de Estados Unidos Nº 20030028014 a Sikorski et al. revela un aglomerado de HP-β-CD y un proceso para fabricarlo. El producto aglomerado se realiza en

un secador de tambor doble. Al parecer tiene bajo contenido de polvo y buena disolución en agua. El tamaño de las partículas del producto es de 30 a 200 µ.

El documento de patente de Estados Unidos No. 5.756.484 a Fuertes et al. revela una composición pulverulenta de HP-β-CD y un método para su preparación. La HP-β-CD tiene un tamaño de partícula centrado libre de partículas finas y una capacidad sensiblemente mejorada para disolverse en un medio acuoso. La HP-β-CD se prepara pulverizando una solución de HP-β-CD en un lecho pulverulento de partículas de HP-β-CD en movimiento.

Las propiedades físicas y químicas de las ciclodextrinas primarias pueden ser modificadas formando derivados de los grupos hidroxilo con otros grupos funcionales. Un tal derivado es una sulfoalquil éter ciclodextrina.



$R=(-H)_{21-n}$ o $(-(CH_2)_4-SO_3Na)_n$

donde n=6,0-7,1

Sulfobutiléter β-ciclodextrina (Captisol®)

Derivados del tipo sulfoalquil éter β-ciclodextrinas (SAE-CD) son bien conocidos como lo son sus usos en una amplia gama de aplicaciones. Los derivados SAE-CD son particularmente útiles para disolver y/o estabilizar fármacos. Un derivado de sulfobutiléter beta-ciclodextrina (SBE-β-CD), en particular el derivado con un promedio de aproximadamente 7 sustituyentes por molécula de ciclodextrina (SBE7-β-CD), ha sido comercializado por CyDex, Inc.,como CAPTISOL®. El sustituyente sulfobutiléter aniónico mejora considerablemente la solubilidad en agua de la ciclodextrina parental. Además, la presencia de las cargas disminuye la capacidad de la molécula para formar complejos con colesterol en comparación con el hidroxipropil derivado. La formación de complejos reversibles, no covalentes, de los fármacos con la ciclodextrina CAPTISOL® generalmente permite mayor solubilidad y estabilidad de los fármacos en soluciones acuosas.

CAPTISOL®, preparado por secado de rocío, se utiliza en las formulaciones comerciales VFEND® y GEODON®. Se ha convertido en un derivado principal de ciclodextrina para uso en formulaciones farmacéuticas y por lo tanto es importante para la industria.

Los métodos de preparación de derivados SAE-CD son variados, pero generalmente incluyen las etapas generales de sulfoalquilación, seguido de aislamiento. El perfil de propiedades químicas de SAE-CD se establece durante la etapa de sulfoalquilación. Por ejemplo, el cambio en las condiciones de reacción durante la sulfoalquilación puede variar el promedio del grado de sustitución para los grupos sulfoalquilo y el promedio de distribución de regioquímica de los grupos sulfoalquilo en la SAE-CD. La longitud de la cadena alquílica del grupo funcional sulfoalquilo se determina según el agente de sulfoalquilación utilizado. Y el uso de un agente determinado alcalinizante durante la alquilación daría lugar a la formación de una sal particular de SAE-CD, a menos que se realice una etapa de intercambio de iones después de la sulfoalquilación.

En general, los procesos conocidos para la etapa de sulfoalquilación incluyen, por ejemplo: 1) exposición de una ciclodextrina parental no modificada por formación de un derivado, en condiciones alcalinas, a un agente alquilante, por ejemplo, una alquilsultona o un haloalquilsulfonato; 2) adición opcional de agentes alcalinizantes adicionales al medio de reacción para consumir el exceso de agente alquilante; y 3) neutralización del medio de reacción con un agente de acidificación. La gran mayoría de los procesos de la bibliografía realizan la etapa de sulfoalquilación en medios acuosos; sin embargo, algunas referencias revelan el uso de piridina, dioxano o DMSO como disolvente de la reacción para la sulfoalquilación. La bibliografía revela el uso de un agente alcalinizante para acelerar la reacción de sulfoalquilación. Tras finalizar la etapa de sulfoalquilación, se realiza el aislamiento y la purificación de la SAE-CD.

Se han descrito varios procesos diferentes de aislamiento para SAE-CD después de la sulfoalquilación y neutralización. En general, el líquido acuoso que contiene la SAE-CD se seca para eliminar el agua y formar un

sólido. La bibliografía sugiere varios métodos para la extracción de agua de una solución acuosa que contiene SAE-CD. Tales métodos incluyen liofilización convencional, secado de rocío, secado por horno, secado por horno a vacío, roto-evaporación bajo presión reducida, secado al vacío o secado de tambor al vacío. Véase, por ejemplo, Ma (S.T.P. *Pharma. Sciences* (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL® (sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica; Pharmaceutical Excipients 2004; Editores R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen; Pharmaceutical Press y American Pharmaceutical Association, 2004) y otras referencias relativas a la preparación de derivados SAE-CD.

La técnica, por lo tanto, carece de enseñanza sobre los métodos de elaboración y uso de derivados SAE-CD con perfiles particulares de propiedades físicas no químicas. Dada la importancia de SAE-CD en la industria farmacéutica, sería una mejora significativa en la técnica el proporcionar derivados SAE-CD con perfiles particulares de propiedades físicas no químicas para que tales formas se puedan personalizar para fines particulares.

Compendio de la invención

La presente invención pretende superar las desventajas presentes en composiciones de polvo seco de SAE-CD. Como tal, se proporciona una composición basada en un derivado de ciclodextrina, v.g.,una sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD). La presente composición de SAE-CD excluye un agente activo principal. Sin embargo, la composición posee propiedades físicas inesperadamente ventajosas que existen como resultado del método utilizado para eliminar el agua del medio acuoso que contiene la SAE-CD. La composición preparada por el proceso de la invención proporciona SAE-CD sólida en forma de partículas.

Las propiedades físicas de la SAE-CD son moduladas a través de una variedad de técnicas para producir diversas calidades de SAE-CD (una calidad de SAE-CD o composición de SAE-CD) en donde cada una está destinada a uso en formas de dosificación específicas, tales como un comprimido, cápsula, polvo reconstituible, inhalador de polvo seco, saquito, trocisco y pastilla. Las propiedades también pueden modificarse para mejorar el manejo, embalaje, almacenamiento y otras actividades relacionadas con los procesos. Además, las propiedades químicas pueden adaptarse a usos particulares, cambiando la identidad del ion contrario, cambiando la longitud de la cadena alquílica, el promedio del grado de sustitución o el tamaño del anillo de la ciclodextrina parental con la que se hace la SAE-CD. Las propiedades también pueden adaptarse a usos particulares mediante el cambio de las propiedades físicas no químicas de la SAE-CD tal como cambiando la media o promedio del diámetro de las partículas, el intervalo de la distribución de tamaño de las partículas, el contenido de agua de la SAE-CD, las características de superficie de las partículas de SAE-CD, la velocidad de disolución de las partículas, la densidad aparente, la densidad por asentamiento, el índice de Carr, la compresibilidad, la fluidez y mucho más.

Las composiciones de SAE-CD de la invención poseen numerosas ventajas sobre composiciones de SAE-CD conocidas, es decir, aquellas preparadas con arreglo a métodos conocidos que difieren en las etapas de post-sulfoalquilación. Las composiciones de SAE-CD de esta solicitud proporcionan una velocidad de disolución acuosa, resistencia a la trituración por compresión, y facilidad de compresión inesperadamente mejoradas y/o mejoras en el manejo de los sólidos.

Se proporciona una forma de una composición de SAE-CD que contiene no más de aproximadamente 20% en peso de humedad. La composición de SAE-CD puede incluirse en una formulación seca mezclada con un agente activo de modo que todo o casi todo el agente activo no forme un complejo con la SAE-CD. La composición de SAE-CD puede incluirse en una formulación seca mezclada con uno o más excipientes. La composición de SAE-CD también puede incluirse en una formulación de reconstitución.

Las composiciones de SAE-CD en forma de partículas de la invención poseen propiedades fisicoquímicas y morfológicas que las predisponen a disolverse más rápidamente que composiciones de SAE-CD anteriormente conocidas tales como las preparadas por secado de rocío. Las composiciones de SAE-CD, preparadas por los procesos descritos en este documento, poseen particulares combinaciones de propiedades morfológicas y fisicoquímicas. En algunas realizaciones, el proceso es por aglomeración de rocío en lecho fluidizado.

Cuando las partículas de SAE-CD se preparan por métodos conocidos, no poseen la ventajosa combinación de propiedades físicas que se encuentra en la composición de SAE-CD de la invención. Una composición de SAE-CD divulgada en el presente documento es preparada por un proceso que incluye:

proporcionar un líquido acuoso de alimentación que incluye agua y SAE-CD; y

someter el líquido de alimentación a un proceso de combinación de secado de rocío en lecho fluidizado mediante el cual la SAE-CD se aglomera (y/o granula) y se seca a por debajo del punto de delicuescencia para formar una composición de partículas de SAE-CD que comprende partículas aglomeradas (y/o granuladas) en donde al menos el 90% del volumen de partículas de la composición de SAE-CD comprende partículas que tienen diámetros calculados mayores o iguales que aproximadamente 25 micras. (La línea de corte de diámetro de partícula para la fracción de volumen acumulado de 10% es de 25 micras o superior). La composición de SAE-CD puede poseer una densidad por asentamiento en el intervalo de 0,66 a 0,75 g/cm^3 o de 0,49 a 0,75 g/cm^3 cuando se determina de acuerdo con el Método 1 de la USP <616> y/o una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,66 g/cm^3 o de 0,38 a 0,66 g/cm^3 cuando se determina de acuerdo con el Método 1 de la USP <616>. Para una composición de SAE-CD específica, la densidad por asentamiento es superior a la densidad aparente.

El contenido de humedad de la composición de SAE-CD está por debajo de su punto de delicuescencia. Sin embargo, realizaciones particulares incluyen las que tienen un contenido de humedad ≤ 18% en peso, ≤ 16% en peso, ≤ 15% en peso, ≤ 10 % en peso, o ≤ 5% en peso.

La composición de SAE-CD está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de las partículas de aproximadamente 92 a aproximadamente 200 micras, o menor o igual que aproximadamente 110 micras o menor o igual que aproximadamente 200 micras. El diámetro medio de las partículas se ha determinado con un instrumento de Malvern según el ejemplo 3. Este instrumento mide el diámetro de las partículas a través de la dispersión de luz de láser de ángulo bajo y calcula el diámetro de las partículas basado en el volumen de una supuesta forma esférica. El término "diámetro medio de las partículas" se define como la media del momento del volumen, también conocido como el diámetro medio de De Brouckere, D [4,3]. La composición de SAE-CD puede ser preparada por aglomeración de rocío en lecho fluidizado.

La composición de SAE-CD tiene una combinación de propiedades físicas que hacen que resulte más adecuada que composiciones de SAE-CD anteriormente conocidas para uso en formulaciones de comprimidos. Por ejemplo, la composición de SAE-CD tiene una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 kP cuando se comprimen 200 mg de la composición de SAE-CD en un comprimido que tiene un diámetro de 8,76 mm (0,345 pulgadas) usando una Pmax (presión pico de compresión) en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 275 MPa y la composición de SAE-CD tiene un contenido de humedad en el intervalo de aproximadamente 2 a 3% en peso determinado por LOD. Como alternativa, la composición de SAE-CD tiene una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de 0,5 a 11 KP cuando se comprimen 200 mg de composición de SAE-CD en un comprimido que tiene un diámetro de 8,76 mm (0,345 pulgadas) usando una Pmax MPa en el intervalo de aproximadamente 15-70 MPa y la composición de SAE-CD tiene un contenido de humedad en el intervalo de aproximadamente 5-6% en peso.

La composición de SAE-CD posee una velocidad de disolución en agua más rápida que la SAE-CD preparada por secado de rocío convencional. Cuando se prueban 2,5 g de composición de SAE-CD según el ejemplo 6, tienen un promedio de tiempo de disolución de 2,5 minutos o menos, o 4,5 minutos o menos, o 3,5 minutos o menos cuando se colocan en el agua.

La invención proporciona una composición de SAE-CD que tiene propiedades de flujo ventajosas. Por ejemplo, la composición de SAE-CD tiene un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional de aproximadamente 3-7 mm, o 4-6 mm o menos de aproximadamente 10 mm o menos de aproximadamente 20 mm. Se puede seguir el método del ejemplo 5 para determinar el diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional.

Puede controlarse la densidad de la composición de SAE-CD. La composición de SAE-CD tiene una densidad real de 1,25 a 1,35 g/cm^3 o de 1,1 a 1,5 g/cm^3. Las realizaciones de la composición de SAE-CD incluyen las que tienen una densidad aparente de 0,55 a 0,66 g/cm^3, de 0,38 a menos de 0,55 g/cm^3, o de 0,38 a 0,66 g/cm^3, cuando se realiza de acuerdo con el método 1 de la USP <616>. Otras realizaciones tienen una densidad por asentamiento de aproximadamente 0,66 a aproximadamente 0,75 g/cm^3, o de aproximadamente 0,49 a aproximadamente 0,66 g/cm^3 o de 0,49 a 0,75 g/cm^3 cuando se realiza de acuerdo con el método 1 de la USP <616>. Además, o alternativamente, la composición de SAE-CD tiene un índice de CARR menor que o aproximadamente 24% o menos de o aproximadamente 18% o menos de o aproximadamente 16%.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición de SAE-CD con un contenido de humedad por debajo de su punto de delicuescencia, una densidad aparente en el intervalo de aproximadamente 0,55 a 0,66 g/cm^3 y una densidad por asentamiento en el intervalo de aproximadamente 0,66 a 0,75 g/cm^3, un índice de CARR menor que o aproximadamente 24%; y, opcionalmente, un contenido de humedad menor que 18% en peso, opcionalmente una densidad real en el intervalo de aproximadamente 1,1 a 1,5 g/cm^3, opcionalmente un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional menor que aproximadamente 20 mm, en donde la composición de SAE-CD se prepara por aglomeración de rocío en lecho fluidizado o granulación de rocío en lecho fluidizado.

Otro aspecto contempla el uso de las composiciones de SAE-CD como excipientes de comprimidos, excipientes de cápsulas, excipientes de DPI (inhalador de polvo seco), excipientes de extrusión, excipientes de PMDI (inhalador de dosis medidas a presión), excipientes vehículos para el transporte de fármacos a través de DPI o PMDI, excipientes de comprimidos orales dispersables, polvos de ingestión, excipientes de granulación seca, excipientes de formación de pelets, semillas no pariel, polvos para aerosol y/o excipientes de polvos de reconstitución.

La composición de SAE-CD puede incluirse en una formulación (por ejemplo, sólida, líquida, gel, suspensión, emulsión u otra formulación conocida) que comprenda uno o más agentes activos y, opcionalmente, uno o más excipientes. Por lo tanto, la invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedades o trastornos por medio de la administración a un sujeto de la composición de SAE-CD en una formulación que comprende además un agente activo.

En una realización, las propiedades de la composición de SAE-CD pueden modularse para que las diferentes propiedades fisicoquímicas se correspondan con las propiedades de las partículas de fármaco para optimizar la dispersión de los inhaladores de polvo seco.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen aquellas en donde: 1) la composición de SAE-CD es un compuesto de la fórmula 1 o sus mezclas; 2) una formulación que contiene la composición de SAE-CD comprende además un antioxidante, agente acidificante, agente alcalinizante, agente de tampón, agente potenciador de la solubilidad, potenciador de penetración, electrolito, fragancia, glucosa, lubricante, estabilizador, agente de carga, crioprotector, plastificante, sabores, edulcorantes, modificador de la tensión superficial, modificador de la densidad, modificador de la volatilidad o una combinación de éstos; y/o 3) la SAE-CD es un compuesto de la fórmula 2 o sus mezclas.

Otro aspecto de la invención proporciona una formulación sólida mejorada, donde la mejora comprende incluir en la formulación una composición de SAE-CD de la invención, en la que la SAE-CD se ha preparado por un proceso de secado de rocío en lecho fluidizado (aglomeración o granulación) o una composición de SAE-CD que posee un perfil de propiedades físicas como se define en el presente documento. Estos y otros aspectos de esta invención serán evidentes en referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

Las figuras siguientes se dan a título de ejemplo sólo y por lo tanto no están destinadas a limitar el alcance de la invención presente.

La figura 1 muestra una fotografía de SEM (microscopio electrónico) de un lote ilustrativo de composición de SAE-CD hecha según la invención. Las partículas de SAE-CD se hicieron según procesos diferentes de post-sulfoalquilación.

La figura 2 muestra el diseño general de un secador de rocío en lecho fluidizado ilustrativo.

La figura 3 muestra la disposición general de otro secador de rocío en lecho fluidizado ilustrativo.

La figura 4 es un gráfico que representa la relación entre la resistencia al aplastamiento y la presión de compresión para las composiciones de SAE-CD de la invención que contienen cantidades diferentes de humedad.

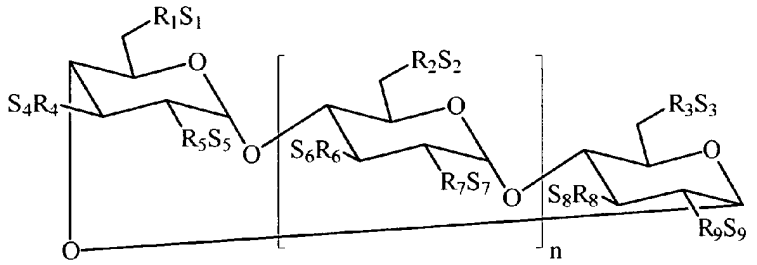
Descripción detallada de la invención

Las composiciones de SAE-CD están destinadas a uso en aplicaciones concretas. Cuando se usan en esas aplicaciones, las composiciones presentes de SAE-CD son ventajosas y proporcionan mejor rendimiento sobre composiciones de SAE-CD previamente conocidas para esas aplicaciones. Al variar las condiciones de acabado (etapas de post-sulfoalquilación; etapas posteriores a la sulfoalquilación), se pueden modificar las propiedades fisicoquímicas y morfológicas de la SAE-CD. Por ejemplo, pueden obtenerse diferentes composiciones de SAE-CD mediante la variación de las condiciones de secado y aislamiento.

Aunque la composición de SAE-CD de la invención no requiere trituración por fricción, puede ser triturada para proporcionar composiciones de SAE-CD aún más modificadas. Por ejemplo, el triturado de una composición de SAE-CD preparada por secado de rocío en lecho fluidizado puede originar una composición de SAE-CD con una densidad aparente, densidad por asentamiento y diámetro de partículas diferentes. Como se usa en este documento, el término triturado por fricción significa el triturar físicamente un sólido para reducir su tamaño de partícula. Cualquier proceso utilizado en la industria farmacéutica es adecuado para su uso en el proceso de la invención. Procesos de trituración incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, micronizar, triturar por bolas, triturar por chorros, triturar por martillo, triturar por puntas, por volteos, por tamizado y mortero y pilón. Pueden utilizarse tanto métodos de baja como de alta energía.

La presente invención proporciona una "composición de SAE-CD", lo que significa una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina con una combinación de diferentes propiedades físicas y que excluye un agente activo o excipiente farmacéutico. En cuanto a la composición de SAE-CD, el término "exclusión" significa que no se han añadido intencionadamente. Por lo tanto, es posible que la composición de SAE-CD contenga excipientes endógenos a su método de fabricación. Por ejemplo, una primera composición de SAE-CD tendrá una primera combinación de propiedades físicas, es decir, un primer perfil de propiedades físicas y la segunda composición de SAE-CD, tendrá una segunda combinación de propiedades físicas. En virtud de las diferentes combinaciones de propiedades físicas, la primera composición de SAE-CD será más ventajosa para un uso determinado, y la segunda composición de SAE-CD será más ventajosa para otro uso determinado.

La presente invención proporciona composiciones de SAE-CD, en donde SAE-CD es un compuesto de la Fórmula 1, o una combinación de éstos:



Fórmula I

en donde

n es 4, 5 o 6;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 cada uno, son de forma independiente, -O- o un grupo -O-alquileno(C_2-C_6)-SO_3^-, en donde al menos uno de R_1 a R_9 es de forma independiente un grupo -O-alquileno(C_2-C_6)-SO_3^-, preferiblemente un grupo -O-$(CH_2)_m$-SO_3^-, en donde m es de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4, (por ejemplo,-$OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ o $OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$); y

S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8 y S_9 son cada uno, de forma independiente, un catión farmacéuticamente aceptable que incluye, por ejemplo, H^+, metales alcalinos (por ejemplo, Li^+, Na^+, K^+), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca^{+2}, Mg^{+2}), iones de amonio y cationes de amina, tales como los cationes de alquilaminas(C_1-C_6), piperidina, pirazina, alcanolaminas(C_1-C_6), y cicloalcanolaminas(C_4–C_8).

Métodos adecuados para la preparación de materias primas de SAE-CD para uso en la preparación de la composición de SAE-CD de la invención se comunican en los documentos de patente de Estados Unidos Nº 5.376.645, Nº 5.874.418, y Nº 5.134.127 a Stella et al.; y documento de patente de Estados Unidos Nº 3.426.011 a Parmerter et al.; Lammers et al. (*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171); Qu et al. (*J. Inclusion Phenom. Macro. Chem.*, (2002), 43, 213-221); documento de patente de Estados Unidos Nº 5.241.059 a Yoshinaga; documento de patente de Estados Unidos Nº 6.153.746 a Shah; documento de patente internacional PCT Nº WO 2005/042584 a Stella et al.; Adam et al. (*J. Med. Chem*. (2002), 45, 1806-1816); documento de patente internacional Nº WO 01/40316 a Zhang et al.; Tarver et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10, 1819-1827); Ma (*S.T.P. Pharma. Sciences* (1999), 9(3), 261-266); Jung et al. (*J. Chromat*. 1996, 755, 81-88); y Luna et al. (*Carbohydr. Res*. 1997, 299, 103-110), cuyas descripciones se incorporan aquí íntegramente por referencia..

El material de partida de SAE-CD se incluye en los líquidos de alimentación utilizados en el proceso de secado de rocío en lecho fluidizado que se emplea para preparar una composición de SAE-CD de la invención.

La composición de SAE-CD de la invención también puede incluir una combinación de un derivado de ciclodextrina (SAE-CD) y ciclodextrina sin modificar. Por ejemplo, es posible hacer una composición de SAE-CD que incluya ciclodextrina sin modificar en la cantidad de 0 a menos de 50% en peso de la ciclodextrina total presente. Realizaciones ilustrativas de la composición de SAE-CD incluyen aquellas que comprenden 0-5% en peso, 5-50% en peso, menos de 5%, menos de 10%, menos de 20%, menos de 30%, menos de 40% o menos de 50% de ciclodextrina sin modificar.

Los términos "alquileno" y "alquilo", como se usan en este documento (por ejemplo, en el grupo -O-alquileno(C_2-C_6)-SO_3^- o en las alquilaminas), incluyen grupos lineales, cíclicos o ramificados, y saturados o insaturados (es decir, que contienen un doble enlace) alquilenos divalentes, o grupos alquilo monovalentes, respectivamente. Asimismo, el término "alcanol" en este texto incluye componentes alquilo lineales, cíclicos y ramificados, saturados e insaturados de los grupos de alcanol, en los que los grupos hidroxilo pueden estar situados en cualquier posición en el resto alquilo. El término "cicloalcanol" incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, de metilo o etilo).

Algunas realizaciones de la invención presente proporcionan composiciones que contienen un solo tipo de derivado de ciclodextrina que tiene la estructura establecida en la fórmula (I), donde la composición general contiene un promedio de al menos 1 y hasta 3n + 6 restos de ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. La invención también incluye composiciones que contienen derivados de ciclodextrina con un intervalo estrecho o amplio de grado de sustitución y de alto o bajo grado de sustitución. Estas combinaciones pueden ser optimizadas según sea necesario para proporcionar ciclodextrinas que tienen propiedades específicas.

Derivados SAE-CD ilustrativos incluyen SBE4-β-CD, SBE7-β-CD, SBE11-β-CD, SBE7-γ-CD y SBE5-γ-CD que

corresponden a derivados SAE-CD de la fórmula I en donde n = 5, 5, 5, 6 y 6, respectivamente; m es 4; y hay en promedio 4, 7, 11, 7 y 5 sustituyentes de sulfoalquil éter presentes, respectivamente. Otros derivados SAE-CD ilustrativos incluyen los de la fórmula SAEx-R-CD (Fórmula 2), en donde SAE es sulfometiléter (SME), sulfoetiléter (SEE), sulfopropiléter (SPE), sulfobutiléter (SBE), sulfopentiléter (SPtE) o sulfohexiléter (SHE); x (grado promedio o específico de sustitución) es de 1-18, 1-21, 1-24, cuando R (estructura de anillo de la ciclodextrina parental) es α, β o γ, respectivamente; y CD es la ciclodextrina. El grupo funcional SAE incluye un ion contrario catiónico como se describe en el presente documento o como generalmente se usa en la industria farmacéutica como ion contrario de cualquier grupo ácido.

Puesto que SAE-CD es una ciclodextrina polianiónica, puede suministrarse en diferentes formas de sal. Iones contrarios adecuados para el (los) grupo(s) funcional(es) de SAE incluyen átomos o moléculas catiónicos orgánicos y átomos o moléculas inorgánicos catiónicos. La SAE-CD puede incluir un único tipo de ion contrario o una mezcla de diferentes contraiones. Pueden modificarse las propiedades de la SAE-CD cambiando la identidad del ion contrario presente. Por ejemplo, una primera forma salina de SAE-CD puede tener una mayor carga electrostática que una segunda forma salina diferente de SAE-CD. La forma de sal de calcio ha resultado ser más electronegativa que la forma de sal de sodio. Asimismo, una SAE-CD que tiene un primer grado de sustitución puede tener una mayor carga electrostática que una segunda SAE-CD que tiene un grado de sustitución diferente.

Cuando la composición de SAE-CD está destinada a la administración intrapulmonar, el diámetro medio de partícula puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 micras o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6,4 micras. Si se desea que las partículas lleguen a las regiones inferiores de las vías respiratorias, es decir, los alveolos y bronquios terminales, el intervalo del tamaño del diámetro medio de partícula puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 micras. Si se desea que las partículas lleguen a las regiones superiores de las vías respiratorias, el intervalo de tamaño del diámetro medio de partícula puede estar entre 2,5 micras y 10 micras. Una composición de SAE-CD con este tamaño de diámetro medio de partícula puede ser preparada por triturado por fricción de una composición de SAE-CD con un intervalo de tamaño de diámetro medio de partículas mayor.

El intervalo de diámetro de partículas (definido como el cociente entre = (diámetro medio de partículas del percentil 90 - diámetro medio de partículas del percentil 10) / diámetro medio de partículas del percentil 50) de la composición de SAE-CD también puede afectar su rendimiento. Una SAE-CD con una distribución de tamaño de partículas amplia, moderada y estrecha puede utilizarse en la invención. Un intervalo mayor indica una distribución de tamaño de partícula más amplia y un intervalo menor indica una distribución de tamaño de partícula más estrecha. Realizaciones específicas incluyen aquellas en donde el intervalo está en la gama de aproximadamente 1,5 a 2,9, 1,1 a 1,9 o 1,4 a 1,7.

Ya que las partículas están presentes como una distribución de tamaños, la distribución puede ser monomodal, bimodal o polimodal, la preferida es la distribución monomodal.

La composición de SAE-CD es una composición de partículas que contiene partículas aglomeradas y no aglomeradas. Las partículas aglomeradas pueden ser preparadas por secado de rocío en lecho fluidizado, lo que puede incluir aglomeración y/o granulación. El término aglomeración, que puede utilizarse indistintamente con granulación, se toma en el sentido de un proceso en el que partículas finas dispersas en una composición se fusionan con otras partículas en la composición para formar una composición de partículas más gruesas reduciendo así la cantidad de partículas finas y aumentando el diámetro medio de partícula general de la composición. La colección de partículas que se obtiene puede llamarse un aglomerado o granulado. La composición de SAE-CD de la invención puede distinguirse por SEM de otras composiciones de SAE-CD hechas por otros procesos. La figura 1 representa un SEM de una composición ilustrativa de SAE-CD preparada por secado de rocío en lecho fluidizado. Las partículas tienen una textura superficial áspera y comprenden una cantidad sustancial de partículas aglomeradas.

La preparación de la composición de SAE-CD se lleva a cabo por un proceso de aglomeración de rocío en lecho fluidizado.

La figura 2 muestra un sistema ilustrativo de secado de rocío en lecho fluidizado que puede utilizarse para preparar una composición de SAE-CD de la invención. Este sistema incluye un tanque de alimentación del líquido (1), una unidad cilíndrica de secado de rocío en lecho fluidizado (2), un clasificador de partículas de ciclón (3), un contenedor de colección del producto acabado (4), una unidad de filtración de gas (5), un contenedor de colección del producto de desecho (6), condensadores (7) y cámaras de lecho fluidizado (8-10). El sistema puede ser operado como sigue. Para iniciar el proceso, un líquido de alimentación acuoso que contiene la materia prima de SAE-CD es transferido desde el tanque (1) al secador (2) a través del conducto (M). El líquido de alimentación es atomizado en la cámara de secado de manera contracorriente contra la corriente de gas caliente (A) para formar un lecho fluidizado inicial de partículas. Las partículas finas formadas salen de la cámara de secado y se conducen a través del conducto (B) al ciclón (3), que clasifica las partículas y devuelve las partículas finas de tamaño adecuado a través del conducto (C) de vuelta a la parte superior de la cámara de secado a un lugar adyacente a y junto al líquido de alimentación. A medida que se atomiza líquido de alimentación adicional en la cámara de secado se forman partículas más grandes y partículas finas y las partículas más grandes (las partículas no consideradas "finas") forman el lecho fluidizado en

la cámara (8). Cuando las partículas alcanzan el tamaño de diámetro medio de partícula previsto, se conducen a la cámara (9) y posteriormente, a la cámara (10). Cada cámara incluye su propia entrada de gas y contiene un lecho fluidizado de partículas. La entrada de gas de la cámara (8) es la corriente principal de gas caliente (A) que fluidiza el lecho de partículas en la cámara de secado (8). La corriente de gas (N) para la cámara (9) es de temperatura más baja que la corriente (A), y la corriente (P) es aún de más baja temperatura. A medida que las partículas se mueven de la cámara (8) a la cámara (9) y, a continuación, a la cámara (10), se enfrían. La composición final de SAE-CD se recoge en la cámara (10) y se lleva al contenedor (4) a través del conducto (F). Partículas finas presentes en las cámaras (9) y (10) se llevan a través del conducto (G) al ciclón (3). El gas que sale del ciclón se lleva a través del conducto (H) a la unidad de filtro (5) para recoger las partículas no recicladas por el ciclón de otra manera a la cámara de secado. Las partículas reunidas en la unidad de filtro se cargan en un contenedor de colección (6) para posible reprocesamiento. El gas sale de la unidad de filtro y se conduce a través del condensador(es) (7), que elimina(n) la humedad del gas. Por último, el gas se expulsa o regresa de vuelta a la cámara de secado a través del conducto (L) y/o los flujos de gas (A, N o P).

La figura 3 representa otro sistema ilustrativo de secado de rocío en lecho fluidizado que puede utilizarse para preparar una composición de SAE-CD de la invención. Este sistema es similar al de la figura 2; sin embargo, excluye las cámaras (9-10), el conducto de reciclaje de partículas (G) y el condensador(es) (7). Además, el ciclón devuelve las partículas finas a la cámara de secado a través del conducto (C) y posteriormente el conducto (C1) y/o el conducto (C2). Cuando las partículas finas son introducidas en la cámara de secado a través del conducto (C1), se introducen junto con el flujo de líquido de alimentación que se está atomizando en la cámara de secado. Cuando las partículas finas son introducidas en la cámara de secado a través del conducto (C2), se introducen en una dirección que es tangencial o perpendicular al flujo de corriente de gas (A) que se está introduciendo en la cámara de secado y/o la entrada de gas (L). Téngase en cuenta que este sistema ilustrativo no devuelve gas desde la unidad de filtración de vuelta a la cámara de secado; sin embargo, se puede modificar para hacerlo.

La mayor parte de las partículas en dichas cámaras de lecho fluidizado por lo general no alcanzan la altura de la nube de líquido de alimentación atomizado. Sin embargo, se pueden introducir las partículas finas formadas durante el proceso que se reciclan de vuelta a la cámara de secado a un lugar adyacente al atomizador de líquido de alimentación o a una ubicación entre el atomizador y el lecho fluidizado.

Durante el funcionamiento de cualquiera de los dos sistemas, puede ajustarse el flujo de la corriente de gas en varias ubicaciones dentro del sistema para modificar la fluidización en lecho, tasas de secado, clasificación y/o velocidad de entrada de las partículas finas en la cámara de secado. El proceso de secado de rocío en lecho fluidizado incluye:

proporcionar un líquido de alimentación (solución, suspensión o papilla) que comprende un vehículo líquido y opcionalmente una SAE-CD;

proporcionar en una cámara de secado un lecho fluidizado de partículas de SAE-CD que tengan un primer tamaño medio de diámetro de partícula, en donde el lecho es fluidizado con una corriente de gas caliente que fluye en una primera dirección;

atomizar el líquido de alimentación en el lecho fluidizado en la cámara de secado para formar una composición de SAE-CD en partículas que comprende partículas aglomeradas que tienen un segundo tamaño medio de diámetro de partícula mayor, en donde se lleva a cabo la atomización en una segunda dirección y una mayoría del vehículo líquido se ha eliminado de la composición en partículas; y

recoger la composición de partículas para formar la composición de SAE-CD.

Realizaciones específicas de los procesos incluyen aquellas en donde: 1) el proceso además comprende reciclar una parte de las partículas más pequeñas en la composición de partículas a la cámara de secado; 2) la porción reciclada de partículas se introduce en la cámara de secado en un lugar adyacente al punto de introducción del líquido de alimentación; 3) la parte reciclada de partículas se introduce en la cámara de secado en una dirección tangencial o perpendicular a la dirección de la introducción del líquido de alimentación en la cámara de secado; 4) se introduce la parte reciclada de partículas en la cámara de secado en un lugar adyacente al cono de la cámara de secado; 5) el proceso se realiza en forma de co-corriente; 6) el proceso se lleva a cabo en forma de contracorriente; 7) el proceso se lleva a cabo en forma de flujo mixto; 8) la composición de partículas comprende menos del 18% en peso de vehículo líquido; 9) el vehículo líquido es acuoso; 10) el líquido de alimentación comprende SAE-CD; 11) la composición de SAE-CD posee una combinación de propiedades físicas como se describe en este documento; y 12) el secador de rocío en lecho fluidizado tiene una cámara de secado cilíndrica y/o cónica.

En un proceso de secado de rocío en lecho fluidizado en co- corriente, la dirección de flujo del líquido de alimentación atomizado en la cámara de secado es la misma que la dirección de flujo del aire caliente usado para fluidizar el lecho de partículas. El atomizador puede ser una boquilla de pulverización o un atomizador rotativo (por ejemplo, disco giratorio). Puede controlarse la corriente de aire de manera que se produzca fundamentalmente un flujo laminar o turbulento.

En un proceso de secado de rocío en lecho fluidizado de contracorriente, el aire caliente que se utiliza para fluidizar

el lecho se mueve por la cámara de secado en una dirección opuesta a la del líquido de alimentación atomizado.

En un proceso de secado de rocío en lecho fluidizado de flujo mixto, las partículas se mueven a través de la cámara de secado tanto en fase de co-corriente como de contracorriente. Esta modalidad requiere el uso de un atomizador de boquilla pulverizando hacia arriba en un flujo de aire entrante o un atomizador pulverizando gotitas hacia abajo, hacia un lecho fluidizado integrado, en el que la entrada de aire y salida se encuentran en la parte superior de la cámara de secado. Tomas de aire adicionales dirigirán el flujo hacia arriba para fluidizar el lecho de partículas.

Las partículas finas o pequeñas usadas para formar el lecho fluidizado en la cámara de secado pueden ser preparadas por separado tal como por secado de rocío, molido, triturado, y otras formas de desgaste, tamizados, u otros medios adecuados. De lo contrario, las partículas finas pueden prepararse in situ operando el equipo como un secador del pulverizado convencional y posteriormente operando el equipo como un secador de rocío en lecho fluidizado. En una realización, las partículas finas o pequeñas se obtienen separando esas partículas del material eliminado de la cámara de secado y reciclando las partículas finas o pequeñas de nuevo a la cámara de secado. La invención incluye procesos mediante los cuales las partículas finas son introducidas en la cámara de secado y/o se generan in situ por el secado del líquido de alimentación atomizado.

Se puede ejecutar el proceso de la invención de manera continua o semicontinua mediante la cual el líquido de alimentación que contiene la materia prima de SAE-CD se introduce en la cámara de secado de forma continua o semicontinua y la composición de SAE-CD se extrae del lecho fluidizado de forma continua o semicontinua.

El vehículo líquido acuoso utilizado en el líquido de alimentación, que puede ser una solución o papilla, puede o no contener otros materiales, tales como producto(s) secundario(s) de la reacción de sulfoalquilación y alcalinización posterior del medio de reacción. Como se utiliza en el presente documento, un vehículo líquido es cualquier medio acuoso usado en las ciencias farmacéuticas para aglomerar o granular sólidos.

El contenido de sólidos de SAE-CD del líquido de alimentación oscila entre 0,1 y 80% en peso, 10 a 70% en peso, 30 a 70% en peso o 40 a 60% en peso de sólidos. Algunas realizaciones del líquido de alimentación comprenden: 1) sólo sulfoalquil éter ciclodextrina y agua; o 2) sólo sulfoalquil éter ciclodextrina, agua y subproductos del proceso sintético utilizado para preparar la sulfoalquil éter ciclodextrina. La sulfoalquil éter ciclodextrina utilizada en el líquido de alimentación es conocida en este documento a veces como la materia prima de sulfoalquil éter ciclodextrina.

El líquido de alimentación puede refrigerarse o calentarse antes de su entrada en la cámara de secado. La temperatura puede utilizarse para controlar la viscosidad del líquido de alimentación: cuanto mayor sea la temperatura, más baja será la viscosidad. La temperatura del líquido de alimentación puede ser 0º C a 100º C, o temperatura ambiente a 70º C.

El gas utilizado para conducir las partículas a través del sistema es generalmente un gas tal como el aire, helio o nitrógeno. El sistema puede incluir una unidad de carga de gas para cargar el gas para la operación, depuración y suplementación.

La temperatura del gas de entrada puede utilizarse para controlar la velocidad de secado de las partículas, tasa de producción, cantidad de aglomeración, contenido de agua de la composición de SAE-CD y/o tipo de aglomeración. La temperatura puede variar desde aproximadamente 100º a aproximadamente 300º C, aproximadamente 130º a aproximadamente 180º C, aproximadamente 150º C a aproximadamente 170º C, o aproximadamente 210º a aproximadamente 250º C.

La composición de SAE-CD tiene un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional en el intervalo de aproximadamente 3-7 mm o 4-6 mm, o menos de aproximadamente 10 mm o menos de aproximadamente 20 mm. El término "diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional" significa el diámetro mínimo de un orificio a través del cual la composición de SAE-CD proporcionará un flujo masivo aceptable. El ejemplo siguiente define el término más. Este parámetro se determina según el método del ejemplo 5, en el que se utiliza un aparato FLOWDEX (Hanson Research Corp., Northridge, CA). Los inventores presentes han logrado la preparación de una composición de SAE-CD que tiene un diámetro de orificio mínimo sustancialmente diferente del de la composición que ha sido preparada por secado de rocío convencional.

La composición de SAE-CD tiene un índice de CARR menor que o aproximadamente 24% de compresibilidad o menor que o aproximadamente 18% de compresibilidad o menos de o aproximadamente 16% de compresibilidad. Como se utiliza en este respecto, "compresibilidad" se refiere a la reducción porcentual relativa que sufrirá una masa de partículas durante la determinación de la densidad por asentamiento. El índice de CARR es una medida de la capacidad de compresión de una composición de SAE-CD. Se basa en la densidad aparente y la densidad por asentamiento del material. El índice de CARR se ha determinado de acuerdo con el ejemplo 8 siguiente. Los inventores presentes han logrado preparar un aglomerado del pulverizado de una composición de SAE-CD que tiene un índice de CARR que es sustancialmente diferente a otras composiciones de SAE-CD preparadas por secado de rocío, liofilización, o aglomeración del pulverizado.

SAE-CD tiene una densidad real en el intervalo de aproximadamente 1,25 a 1,35 g/cm^3 o 1,1 a 1,5 g/cm^3 o 1,29 a 1,32 g/cm^3. La densidad real se ha determinado según el Ejemplo 8 a continuación. La composición de SAE-CD de

la invención tiene una densidad real sustancialmente diferente de la de una composición de SAE-CD preparada por secado de rocío.

La composición de SAE-CD tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,55 a 0,66 g/cm^3. La composición de SAE-CD hecha según el proceso de aglomeración del pulverizado de la invención tiene una densidad aparente mayor que la de una composición de SAE-CD hecha por otros procesos de aglomeración del pulverizado.

La composición de SAE-CD tiene una densidad por asentamiento de aproximadamente 0,66 a 0,75 g/cm^3, o aproximadamente 0,49 a 0,66 g/cm^3 o aproximadamente 0,49 a aproximadamente 0,75 g/cm^3 cuando la determinación se realiza de acuerdo con el método 1 de USP <616>. La composición de SAE-CD hecha según el proceso de aglomeración del pulverizado de la invención tiene una densidad por asentamiento mayor que la de una composición de SAE-CD hecha por otros procesos de aglomeración del pulverizado.

Ya que la composición de SAE-CD sólida puede utilizarse para la fabricación de comprimidos, especialmente comprimidos de compresión, se determinó la resistencia a la trituración por compresión a presiones pico de compresión diferentes en composiciones de SAE-CD con contenido de humedad diferentes. El método del ejemplo 7 se utilizó para determinar esta relación. El comportamiento de la composición de SAE-CD se comparó (FIG. 4) al de Avicel PH-200, lactosa y Dical, que son tres excipientes utilizados corrientemente en la fabricación de formulaciones de comprimidos. La composición de SAE-CD de la invención es muy ventajosa, ya que su comportamiento de compresión puede mejorarse cambiando su contenido de humedad, tamaño de partícula y/o forma.

La dureza del comprimido o la resistencia al aplastamiento del comprimido en unidades de kilopondios (kP) versus la presión pico de compresión (pmax) en unidades de megapascales (MPa) se presenta para unas muestras (B3, B4) de composición de SAE-CD (SBE7-β-CD) de esta invención utilizadas 'tal cual', es decir, como obtenidas por el proceso de secado de rocío en lecho fluidizado, y equilibradas (B3 Eq y B4 Eq) sobre nitrato de magnesio saturado. El comportamiento de estas muestras fue comparado con el de excipientes comerciales a granel de compresión directa, por ejemplo celulosa microcristalina, o MCC (Avicel PH 200, FMC), monohidrato de lactosa (SuperTab, The lactose Co. de Nueva Zelanda), fosfato dibásico de calcio dihidratado (Emcompress, Penwest Pharm Co.). Para las herramientas utilizadas en este estudio, 100 MPa es aproximadamente equivalente a 6 kN de fuerza. El contenido de agua de la composición 'tal cual' de SAE-CD de esta invención fue 2,77% y 2,36% para B3 y B4, respectivamente, según lo determinado por la pérdida de secado (LOD) a 110º C por medio del modelo de Computrac 2000XL (Arizona Instrumentos, Tempe, AZ). El contenido de agua después de la equilibración determinado por LOD fue 5,46% y 5,50% para B3 Eq y B4 Eq, respectivamente.

En los niveles más bajos de humedad, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3% en peso (según lo determinado por LOD ejecutado de 104° a 110° C), la composición de SAE-CD tuvo una resistencia al aplastamiento en el intervalo de aproximadamente 1 a 20 kP (kilopondios) cuando se comprimió como un comprimido usando una Pmax (presión pico de compresión) en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 275 MPa (megapascales). A mayores niveles de contenido de humedad, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6% en peso (según lo determinado por LOD), la composición de SAE-CD tuvo una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11 kP cuando se comprimió como un comprimido usando una Pmax en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 70 MPa. El diámetro medio de las partículas, distribución del tamaño de diámetro de las partículas y morfología de la composición de SAE-CD se modifican fácilmente para que coincidan con la gran variedad de características de fármacos micronizados que se presentan a un formulador de la técnica. Una ventaja de la presente invención es la capacidad de un técnico para modular las propiedades fisicoquímicas de la composición de SAE-CD para coincidir con o complementar los procesos de formulación o de fabricación, propiedades de los fármacos o propiedades de los excipientes, resultando así en un producto óptimo.

La forma de dosificación de la invención puede utilizarse para administrar una amplia gama de agentes activos. Agentes activos generalmente incluyen sustancias fisiológicamente o farmacológicamente activas que producen un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales y seres humanos. Agentes activos también incluyen los pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, instigadores del crecimiento vegetal, agentes de esterilización, catalizadores, reactivos químicos, productos alimenticios, nutrientes, cosméticos, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, inhibidores de la esterilidad, instigadores de la fertilidad, microorganismos, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes de limpieza y otros compuestos para aplicaciones farmacéuticas, veterinarias, de horticultura, del hogar, de los alimentos, culinarias, agrícolas, cosméticas, industriales, de limpieza, de confitería y aplicaciones como saborizantes.

El agente activo se puede seleccionar independientemente en cada caso de agentes activos farmacéuticos tales como un agente antibiótico, antihistamínico, descongestivo, antiinflamatorio, antiparasitario, antiviral, anestésico local, antifúngico, antibacteriano, amebicida, tricomonocida, analgésico, anti-artrítico, anti-asmático, anticoagulante, anticonvulsivo, antidepresivo, antidiabético, antineoplásico, antisicótico, neuroléptico, antihipertensivo, hipnótico, sedante, ansiolítico, energizante, agente contra la enfermedad de Parkinson, agente contra la enfermedad de Alzheimer, relajante muscular, antimalárico, hormonal, anticonceptivo, simpaticomimético, agente hipoglucémico, contra la hipergliceridemia, agente contra la dislipidemia, agente reductor del colesterol, inhibidor de la absorción de ácidos biliares, antilipémico, oftálmico, electrolítico, de diagnóstico, procinético, inhibidor de la secreción ácida

gástrica, anti-úlcera, anti-flatulencia, anti-incontinencia, cardiovascular, corticosteroide, agonista de adrenoreceptores B_2, agonista del receptor de dopamina D_2, anticolinérgico, inhibidor de la IL-5, moduladores antisentido de IL-5, lactato de milrinona, inhibidor de la triptasa, antagonista del receptor de la taquiquinina, antagonista del receptor de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa, anticuerpo anti-IgE, inhibidor de la proteasa o una combinación de los mismos.

Otros agentes activos específicos que se pueden emplear de acuerdo con la invención incluyen isetiouato de pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaproterenol, flunisolida, cromolina de sodio, cromoglicato de sodio, tartrato de ergotamina, levalbuterol, terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrina, isoprebalina o hexoprenalina, un anticolinérgico, tal como tiotropio, ipratropio, oxitropio o glicopirronio; un antagonista de leucotrieno, tal como andolast, iralukast, pranlukast, imitrodast, seratrodast, zileutón, zafirlukast o montelukast; un inhibidor de la fosfodiesterasa, tal como filaminast o piclamilast; un inhibidor de paf, tal como apafant, forapafant o israpafant; un abridor de canales de potasio, como amilorida o furosemida; un analgésico, tal como la morfina, fentanilo, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina, metadona o heroína; un agente de potencia, tal como el sildenafil, alprostadil o fentolamina; un péptido o proteína, tales como la insulina, eritropoyetina, gonadotropina o vasopresina; calcitonina, factor ix, factor estimulante, de la colonia de granulocitos, colonia de granulocitos macrófagos, hormona de crecimiento, heparina, heparina (de bajo peso molecular), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, hormona de liberación de la hormona luteinizante, análogo de la somatostatina, amilina, factor neurotrófico ciliar, factor de liberación de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento tipo insulina, insulinotropina, antagonista del receptor de interleucina-l, Interleucina-3, Interleucina-4, interleucina-6, factor estimulante de la colonia de macrófagos (m-csf), factor de crecimiento nervioso, hormona paratiroide, timosina alfa 1, inhibidor de iib/iiia, antitripsina alfa-l, anticuerpo anti-rsv, gen regulador de la transmembrana de la fibrosis quística (cftr), deoxiribonucleasa (dnasa), bactericida/permeabilidad (ards), anticuerpos anti-cmv que aumentan la proteína, receptor de interleucina-l, o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.

Los agentes activos (fármacos) que figuran en el presente documento no deben considerarse como una lista exhaustiva y se consideran meramente ilustrativos de las realizaciones consideradas dentro del ámbito de la invención. Muchos otros agentes activos pueden administrarse con la composición de la invención presente. Medicamentos adecuados se seleccionan de la lista de los medicamentos incluidos en el presente documento así como de cualquier otros fármacos aceptados por la F.D.A. de Estados Unidos u otra autoridad reconocida de manera similar en Canadá (Health Canada), Méjico (Mexico Department of Health), Europa (European Medicines Agency (EMEA)), América del Sur (en particular en la Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica (ANMAT) y Brasil (Ministério da Saude)), Australia (Department of Health and Ageing), Africa (en particular en Sudáfrica (Department of Health) y Zimbawe (Ministry of Health and Child Welfare),) o Asia (en particular Japón (Ministry of Health, Labour and Welfare), Taiwan (Executive Yuans Department of Health), y China (Ministry of Health People's Republic of China)) como aptos para la administración a los seres humanos o animales. Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en donde la sustancia activa es farmacológicamente o biológicamente activa o en donde el entorno de uso es el tracto gastrointestinal de un mamífero.

El agente activo puede estar presente en su forma neutral, iónica, como sal, forma básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, epimérica, isómera, enantioméricamente pura, racémica, como solvato, hidrato, en forma anhidra, como quelato, derivado, análogo, forma esterificada, no esterificada o de otra forma común. Cuando un agente activo se menciona en el presente documento, todas esas formas disponibles se incluyen.

Un agente activo contenido en la formulación actual puede estar presente como su sal farmacéuticamente aceptable o como forma sin sal. Como se utiliza en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que se modifica el agente activo por reacción con un ácido o base según sea necesario para formar un par iónico enlazado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto primario formadas, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Sales adecuados no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y otros son conocidas por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención presente pueden sintetizarse a partir del agente activo principal que contiene una porción ácida o básica por métodos convencionales químicos. Listas de otras sales adecuadas se encuentran en Remington´s Pharmaceutical Sciences, 17ª edición., Mack, Publishing Company, Easton, PA, 1985, la parte relevante de cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito de buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en consonancia con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en este documento, el término "paciente" o "sujeto" se considerará animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, conejillos de Indias, caballos, vacas bovinas, ovejas y seres humanos.

Una formulación de la invención puede comprender un agente activo presente en una cantidad eficaz. El término "cantidad eficaz", significa el monto o la cantidad de agente activo que es suficiente para provocar la respuesta necesaria o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un sujeto.

La formulación de la invención puede utilizarse para administrar uno o más agentes activos diferentes. Pueden proporcionarse combinaciones particulares de agentes activos con la formulación actual. Algunas combinaciones de agentes activos incluyen: 1) un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de la misma clase terapéutica; 2) un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de una clase terapéutica diferente; 3) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene aproximadamente la misma actividad biológica; 4) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene un segundo tipo diferente de actividad biológica. Combinaciones ilustrativas de agentes activos se describen en este documento.

Cuando se utilizan combinaciones de agentes activos, uno o ambos de los agentes activos pueden estar presentes en una cantidad subterapéutica. Como se utiliza en el presente documento, una cantidad subterapéutica es esa cantidad del primer fármaco que proporciona menos de una respuesta terapéutica normal en un paciente al que se administra el primer fármaco sin el segundo fármaco de la combinación. En otras palabras, el primer y segundo fármaco pueden juntos proporcionan un beneficio terapéutico aumentado, mejorado, aditivo o sinérgico en comparación con la administración de cada fármaco solo, es decir, en ausencia de los otros fármacos.

Tras su preparación, la composición de SAE-CD puede incluirse en cualquier formulación farmacéutica o forma de dosificación conocida. Las composiciones y formulaciones de la invención son adecuadas para la administración a un sujeto por cualquier medio empleado en la industria farmacéutica. Modos ilustrativos de administración incluyen, sin limitación, la administración endobronquial (intrapulmonar, intratraqueal, intraaveolar), oral, peroral, ocular, oftálmica, ótica, sublingual, bucal, transdérmica, transmucosal, rectal, vaginal, uterina, uretral, intratecal, nasal, parenteral, intraperitoneal, intramuscular y subdérmica.

Una forma de dosificación está disponible en forma de dosis única o varias dosis que contienen entre otras cosas una cantidad de ingrediente activo y la composición de SAE-CD, dicha cantidad es tal que normalmente se requieren una o más unidades predeterminadas de la forma de dosificación en una sola administración terapéutica. En el caso de formas de dosis múltiples, tales como un comprimido con ranura, dicha unidad predeterminada será una fracción tal como medio o cuarto de la forma de dosificación múltiple. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores, entre ellos la indicación a tratar, el agente activo empleado, la actividad del agente activo, la gravedad de la indicación, salud del paciente, edad, sexo, peso, dieta y respuesta farmacológica, la forma de dosificación específica empleada y otros de tales factores.

Tras la preparación de la composición de SAE-CD, puede utilizarse para preparar una formulación en la que la composición de SAE-CD forma o no forma un complejo con un agente activo. Por "formar un complejo" se entiende el "ser parte de un clatrato o complejo de inclusión con", es decir, un agente activo que forma un complejo es parte de un clatrato o complejo de inclusión con un derivado de ciclodextrina.

Por complejo de agente activo/CD generalmente se entiende un clatrato o complejo de inclusión de un derivado de ciclodextrina y un agente activo. La relación de agente activo:CD presente en el complejo molecular puede variar y puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 0,1, en base molar. Así, la CD estará generalmente, pero no necesita estar, presente en exceso del agente activo. La cantidad en exceso se determinará por la solubilidad intrínseca del agente, la dosis esperada del agente y la constante de enlace del complejo de inclusión entre el fármaco específico (agente) y el derivado específico de CD utilizado. Debe señalarse que el derivado de ciclodextrina puede estar presente sin formar un complejo y por lo tanto, en cantidades sustancialmente en exceso de la cantidad de agente activo presente. La relación de peso o la relación molar de derivado de ciclodextrina a agente activo puede superar los 100, 1000 o incluso más.

Bajo ciertas condiciones, la composición de SAE-CD puede forman uno o más enlaces iónicos con un compuesto ionizable por ácido cargado positivamente. Por lo tanto, es posible que un compuesto forme un complejo por medio de un complejo de inclusión con el derivado de ciclodextrina y que esté unido no de forma covalente sino iónica al derivado de ciclodextrina.

A pesar de que la composición de SAE-CD puede ser el único vehículo o excipiente en una formulación, es posible añadir otros vehículos a la formulación para mejorar adicionalmente su rendimiento.

La composición de SAE-CD puede incluirse en cualquier formulación que requiera un derivado de ciclodextrina. Un agente activo incluido en la formulación puede administrarse de acuerdo con una formulación de liberación rápida, inmediata, pulsátil, cronometrada, dirigida, retardada y/o extendida.

Por "liberación inmediata" se entiende una liberación de un agente activo a un entorno durante un período de segundos a no más de 30 minutos una vez que ha comenzado la liberación y la liberación comienza dentro de no más de aproximadamente dos minutos después de la administración. Una liberación inmediata no presenta un retraso significativo en la liberación del fármaco.

Por "liberación rápida" se entiende una liberación de un agente activo a un entorno durante un período de 1-59 minutos o 0,1 minutos a tres horas una vez que ha comenzado la liberación y la liberación puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o después de la expiración de un período de retraso (tiempo de posposición) después de la administración.

Una formulación de liberación prolongada que contiene la composición de SAE-CD liberará el fármaco de manera extendida. Mecanismos empleados para tal liberación pueden incluir liberación de agente activo que es dependiente o independiente del pH; difusión o disolución controlada; liberación de orden seudo-cero (se aproxima a la liberación de orden cero), de orden cero, de seudo-primer orden (se aproxima a la liberación de primer orden), o de primer orden; o rápida, lenta, retardada, cronometrada o de liberación sostenida o de otra forma controlada. El perfil de liberación del agente activo también puede ser de forma sigmoide, en la que el perfil de liberación comprende una tasa inicial de liberación lenta, seguido de una tasa media de liberación más rápida y una tasa final de liberación lenta de agente activo. Como se utiliza en este documento, el término perfil de "liberación prolongada" asume la definición ampliamente reconocida en la técnica de ciencias farmacéuticas. Una forma de dosis de liberación prolongada liberará el fármaco a un ritmo sustancialmente constante durante un período prolongado de tiempo o una cantidad de fármaco sustancialmente constante se liberará gradualmente durante un período prolongado de tiempo. El término "liberación prolongada", en cuanto a la liberación del fármaco, incluye los términos "liberación controlada", "liberación prolongada", "liberación sostenida" o "liberación lenta", como estos términos se utilizan en las ciencias farmacéuticas. Una liberación controlada puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o después de la expiración de un período de retraso (tiempo de posposición) después de la administración. Una liberación prolongada puede comenzar dentro de unos pocos minutos después de la administración o después de la expiración de un período de retraso (tiempo de posposición) después de la administración.

Por "liberación controlada" se entiende la liberación de un agente activo a un entorno durante un período de aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día, o más de un día. Se entiende por "liberación sostenida" una liberación extendida de un agente activo para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o tejido diana de un sujeto al que se administra el dispositivo. Una liberación controlada puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o después de la expiración de un período de retraso (tiempo de posposición) después de la administración.

Una forma de dosificación de liberación cronometrada es aquella que comienza a liberar el fármaco después de un período predeterminado de tiempo medido desde el momento de la exposición inicial al entorno de uso.

Una forma de dosificación de liberación lenta es la que proporciona un ritmo lento de liberación del fármaco de manera que el fármaco se libera lentamente y aproximadamente de forma continua durante un período de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, un día, 2 o más días, una semana o 2 o más semanas, por ejemplo.

Una forma de dosificación de liberación dirigida generalmente se refiere a una forma de dosificación oral diseñada para administrar el fármaco a una parte concreta del tracto gastrointestinal de un sujeto. Una forma ilustrativa de dosificación dirigida es una forma de dosificación entérica que administra un fármaco de la mitad a la parte más baja del tracto intestinal, pero no al estómago o en la boca del sujeto. Otras formas de dosificación dirigida pueden administrar a otras secciones del tracto gastrointestinal, como el estómago, yeyuno, íleon, duodeno, ciego, intestino grueso, intestino delgado, colon o recto.

Una forma de dosificación de liberación pulsátil es la que proporciona pulsos de concentración alta de ingrediente activo, intercalados con valles de baja concentración. Un perfil pulsátil que contiene dos picos puede ser descrito como "bimodal".

Un perfil de liberación de seudo primer orden es uno que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un porcentaje constante de una carga inicial de fármaco por unidad de tiempo.

El perfil de liberación de orden pseudo-cero es uno que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de orden cero caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo.

Las formulaciones de liberación extendida pueden hacerse con arreglo a los procesos descritos en este documento o en Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering (editado por Teruo Okano, 1998); Encyclopedia of Controlled Drug Delivery (editado por Edith Mathiowitz; 1999). Future Strategies for Drug Delivery with Particulate Systems (editado por J.E. Diederichs; 1998). Controlled Release Series (editado por J.M. Anderson, 1987). Controlled Drugs Delivery Series (Editado por S.D. Bruck, 1983). Controlled Release of Drugs series (editado por M. Rosoff, 1989); Controlled Release Technology: Pharmaceutical Applications (ACS Symposium Series nº 348) (editores. P.I. Lee y W.R. Good; 1987); Extended Release Dosage Forms (editado

por L. Krowczynski, 1987); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology (editado por D.L. Wise; 2000); Intelligent Material for Controlled Release (editado por S.M. Dinh; 1999); Multicomponent Transport in Polymer Systems for Controlled Release (Polymer Science and Engineering Monograph Series) (editado por A. Polishchuk, 1997); Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release (editado por M. Rubenstein, 1987); Polymers for Controlled Drug Delivery (editado por P.J. Tarcha, 1991); Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems (ACS Symposium Series nº 709) (editado por I. McCulloch; 1998); Oral Colon-Specific Drug Delivery (editado por D.R. Friend, 1992); y otras publicaciones conocidas por aquellos con conocimientos ordinarios de la técnica, cuyas descripciones íntegras se incorporan aquí por referencia.

La capa de liberación extendida puede ser una composición controlada por difusión de matriz, erosión, disolución, o desintegración que comprende un fármaco y uno o más excipientes que modifican la velocidad de liberación y otros excipientes opcionales.

Por "liberación retardada" se entiende que la liberación inicial del fármaco desde una capa que contiene el fármaco respectivo se produce tras la expiración de un período aproximado de demora (o retraso). Por ejemplo, si la liberación del fármaco de la capa de liberación extendida se retrasa dos horas, entonces la liberación del fármaco de esa capa comienza en unas dos horas después de la administración del comprimido multicapa al paciente. En general, una liberación retardada es contraria a una liberación inmediata, en donde la liberación del fármaco comienza después de no más de unos minutos después de la administración. En consecuencia, el perfil de liberación del fármaco de una capa determinada puede ser una liberación extendida retardada o una liberación rápida retardada. Un perfil de liberación "extendida-retardada" es uno en el que la liberación extendida del fármaco comienza tras la expiración de un período de retraso inicial. Un perfil de liberación rápida retardada es uno en donde la liberación rápida del fármaco comienza tras la expiración de un período de retraso inicial.

Aunque no es necesario, una formulación de la invención presente puede incluir antioxidantes, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, agentes de tamponamiento, agentes para aumentar la solubilidad, agentes, potenciadores de la penetración, electrolitos, fragancias, glucosa, lubricantes, estabilizadores, agentes de aumento de volumen, crioprotectores, plastificantes, saborizantes, edulcorantes, modificadores de la tensión superficial, modificadores de la densidad, modificadores de la volatilidad, polímeros hidrófilos, conservantes, agentes antibacterianos, colorantes, agentes antimicóticos, agentes que potencian la complejación, disolventes, sal, agua, modificadores de tonicidad, agentes antiespumantes, aceite, potenciadores de penetración, otros excipientes conocidos por aquellos versados en la técnica para su uso en formulaciones farmacéuticas, o una combinación de los mismos. En cada aparición, estos materiales pueden estar independientemente incluidos en las partículas que contienen el agente activo o en las partículas del vehículo. Por ejemplo, el vehículo podría incluir uno o más de estos materiales y las partículas que contienen el agente activo también pueden incluir uno o más de estos materiales.

Como se utiliza en este documento, el término "lubricante" designa un agente utilizado para promover la fluidez del polvo seco. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato de magnesio, dodecilsulfato de sodio, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos para aquellos versados en la técnica. Como se utiliza en este documento, el término "antioxidante" designa un agente que inhibe la oxidación y así se utiliza para evitar el deterioro de los preparados por el proceso oxidativo. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acetona, metabisulfito de potasio, sulfito de potasio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, citrato de sodio, sulfuro de sodio, sulfito de sodio, bisulfito sódico, sulfoxilato de sodio de formaldehído, ácido tioglicólico, EDTA, pentetato y metabisulfito de sodio y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "agente alcalinizante" designa un compuesto utilizado para proporcionar el medio alcalino cuando el polvo seco de la invención es expuesto al agua. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, , hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, dietanolamina, base de amina orgánica, aminoácidos básicos y trolamina y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "agente acidificante" designa un compuesto que se utiliza para proporcionar un medio ácido cuando el polvo seco de la invención es expuesto al agua. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxiácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido nítrico y otros conocidos por aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "agente de tamponamiento" designa un compuesto utilizado para resistir el cambio de pH en una exposición a un medio de pH diferente. Los tampones se utilizan en las composiciones presentes para ajustar el pH a un intervalo de aproximadamente 2 y aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Al controlar el pH del polvo seco, puede reducirse la irritación de las vías respiratorias. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, acetato de sodio, ácido adípico, ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, ácido cítrico, glicina, ácido maleico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, HEPES, ácido

láctico, ácido tartárico, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, tris, tartrato de sodio y citrato de sodio anhidro y dihidratado y otros conocidos para aquellos versados en la técnica. Otros tampones incluyen la mezcla de ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxietil)iminotris(hidroximetil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacetico), ACES (ácido N (carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (ácido piperazina-N, N'-bis(2-etanosulfónico), MOPSO (ácido 3(N-morfolino)-2-hidroxipropanosulfónico), BIS-TRIS PROPANO (1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano), BES (ácido N, N-bis(2hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2hidroxietil)piperazino-N'-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxipropanosulfónico), MOBS ácido(4-(N-morfolino)-butanosulfónico), TAPSO ácido (3-(N-tris(hidroximetil) metilamino)-2-hidroxipropanosulfónico), TRIZMA™ (tris(hidroximetilaminometano), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietil)piperazino-N'-(2-hidroxipropanosulfónico), POPSO (ácido piperazino-N,N'-bis(2-hidroxipropanosulfónico), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazino-N'-(3-propanosulfónico), TRICINE (N-tris(hidroximetil)-metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINE (N,N-bis(2-hidroxyetil)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazino-N'-(4-butanosulfónico), TAPS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol), y/o cualquiera de otros tampones conocidos para aquellos versados en la técnica.

Un agente que potencia la formación de complejos es un compuesto o compuestos, que aumenta(n) la formación de complejos de un agente activo con el derivado de ciclodextrina. Cuando el agente que potencia la formación de complejos está presente, la proporción requerida de derivado de ciclodextrina a agente activo puede necesitar ser cambiada de modo que sea necesaria menos cantidad de derivado de ciclodextrina. Agentes para potenciar la formación de complejos adecuados incluyen uno o varios polímeros solubles en agua farmacológicamente inertes, hidroxiácidos y otros compuestos orgánicos que suelen utilizarse en formulaciones líquidas para potenciar la formación de complejos de un agente determinado con ciclodextrinas. Polímeros solubles en agua adecuados incluyen polímeros naturales solubles en agua, polímeros semisintéticos soluble en agua (como los derivados soluble en agua de celulosa) y polímeros sintéticos solubles en agua. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos como inulina, pectinas, derivados de algina y agar y polipéptidos como caseína y gelatina. Los polímeros semisintéticos incluyen derivados de celulosa como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sus éteres mixtos como hidroxipropilmetilcelulosa y otros éteres mixtos como hidroxietiletilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales, especialmente carboximetilcelulosa sódica. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados de polivinilo (alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona y poliestirenosulfonato) y diversos copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo, carbomer). Hidroxiácidos adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, ácido cítrico, málico y tartárico, ácido láctico y otros conocidos por aquellas personas versadas en la técnica.

Como se utiliza en el presente documento, el término "preservante" pretende significar un compuesto que se utiliza para evitar el crecimiento de microorganismos. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, metacresol, cloruro de picolinium de miristilgamma, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timol y metil, etil, propil o butil parabenos y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "colorante" pretende significar un compuesto usado para dar color a preparaciones farmacéuticas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, FD & C rojo Nº 3, FD & C rojo Nº 20, FD & C amarillo Nº 6, FD & C azul Nº 2, D & C verde Nº 5, D & C naranja Nº 5, D & C rojo Nº 8, caramelo y óxido de hierro (negro, rojo, amarillo), otros colorantes de FD&C. tintes y agentes colorantes naturales como son el extracto de la piel de uva, polvo de remolacha roja, beta-caroteno, bijol, carmín, cúrcuma, pimentón, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellos versados en la técnica.

Como aparecen en este documento, el término "modificador de tonicidad" pretende significar un compuesto o compuestos que se puede utilizar para ajustar la tonicidad de la formulación líquida. Modificadores de tonicidad adecuados incluyen glicerina, lactosa, manitol, dextrosa, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sorbitol, trehalosa y otros conocidos por aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "agente antiespumante" pretende designar un compuesto o compuestos que impiden o reducen la cantidad de espuma que se forma en la superficie de la composición de relleno. Agentes antiespumantes adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, dimeticona, simeticona, octoxinol y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Pueden utilizarse polímeros hidrófilos para mejorar las realizaciones de las formulaciones que contiene una ciclodextrina. Loftsson (documentos de patente de los Estados Unidos Nº 5.324.718 y Nº 5.472.954) han divulgado una serie de polímeros adecuados para uso combinado con una ciclodextrina (derivatizada o sin modificar) para mejorar la realización y/o las propiedades de la ciclodextrina. Polímeros adecuados se indican en *Pharmazie* (2001), 56(9), 746-747; *International Journal of Pharmaceutics* (2001), 212(1), 29-40; Cyclodextrin: From Basic Research to

Market, 10th International Cyclodextrin Symposium, Ann Arbor, MI, Estados Unidos, Mayo 21-24, 2000 (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, Mich.); PCT Documento de patente internacional Nº WO 9942111; *Pharmazie*, 53(11), 733-740 (1998); *Pharm. Technol. Eur.*, 9(5), 26-34 (1997); *J. Pharm. Sci.* 85(10), 1017-1025 (1996); Documento de patente europea EP0579435; Proceedings of the 9th International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela, España, Mayo 31- Junio 3, 1998 (1999), 261-264 (Editor(es): Labandeira, J. J. Torres; Vila-Jato, J. L. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda); *S.T.P. Pharma Sciences* (1999), 9(3), 237-242; ACS Symposium Series (1999), 737(Polysaccharide Applications), 24-45; *Pharmaceutical Research* (1998), 15(11), 1696-1701; *Drug Development and Industrial Pharmacy* (1998),24(4),365-370; *International Joumal of Pharmaceutics* (1998), 163(1-2), 115-121; Book of Abstracts, 216th ACS National Meeting, Boston, Agosto 23-27 (1998), CELL-016, American Chemical Society; *Journal of Controlled Release*, (1997), 44/1 (95-99); *Pharm.Res*. 5 (1997)14(11), S203; *Investigative Ophthalmology & Visual Science,* (1996), 37(6),1199-1203; Proceedings of the 23rd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1996), 453-454; *Drug Development and Industrial Pharmacy* (1996), 22(5), 401-405; Proceedings of the 8th International Symposium on Cyclodextrins, Budapest, Marzo 31-Abril 2, (1996), 373-376. (Editor(es): Szejtli, J.; Szente, L. Kluwer: Dordrecht, Holanda.); *Pharmaceutical Sciences* (1996), 2(6), 277-279; *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1996) 4(SUPLEMENTO.), S144; Third European Congress of Pharmaceutical Sciences Edinburgh, Scotland, UK Setiembre 15-17, 1996; *Pharmazie*, (1996), 51(1), 39-42; *Eur. J Pharm. Sci.* (1996), 4(Suplemento), S143; Documentos de patente de los Estados Unidos No. 5.472.954 y No. 5.324.718; *International Journal of Pharmaceutics* (Holanda), (Diciembre 29, 1995) 126, 73-78; Abstracts of Papers of the American Chemical Society, (02 Abril 1995) 209(1), 33-CELL; *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1994) 2, 297-301; *Pharmaceutical Research* (Nueva York), (1994) 11(10), S225; *International Journal of Pharmaceutics* (Holanda), (Abril 11, 1994) 104, 181-184; y *International Journal of Pharmaceutics* (1994), 110(2), 169-77, cuyas descripciones íntegras se incorporan aquí por referencia.

Otros polímeros adecuados son excipientes bien conocidos corrientemente usados en el campo de la formulación farmacéutica y están incluidos, por ejemplo en, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, *18ª Edición*, Alfonso R. Gennaro (editor), Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pp. 291-294; Alfred Martin, James Swarbrick y Arthur Commarata, *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3ª edición* (Lea & Febinger, Filadelfia, PA, 1983, pp. 592-638); A.T. Florence y D. Altwood, (*Physicochemical Principles of Pharmacy, 2ª edición,* MacMillan Press, Londres, 1988, pp. 281-334. Las descripciones íntegras de las referencias aquí citadas se incorporan aquí por referencia. Otros polímeros adecuados incluyen polímeros naturales solubles en agua, polímeros semisintéticos solubles en agua (tales como derivados soluble en agua de celulosa) y polímeros sintéticos solubles en agua. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos como inulina, pectina, derivados de algina (por ejemplo, alginato de sodio) y agar, y polipéptidos como caseína y gelatina. Los polímeros semisintéticos incluyen derivados de celulosa como la metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sus éteres mixtos como hidroxipropil metilcelulosa y otros éteres mixtos como hidroxietil etilcelulosa y hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales, especialmente carboximetilcelulosa de sodio. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados de polivinilo (alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona y sulfonato de poliestireno) y diversos copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo, carbomer). Otros polímeros sintéticos y semisintéticos naturales no nombrados aquí que cumplan los criterios de solubilidad en agua, aceptabilidad farmacéutica e inactividad farmacológica están considerados dentro del ámbito de la invención presente.

Un agente potenciador de solubilidad puede agregarse a la formulación de la invención. Un agente potenciador de la solubilidad es un compuesto o compuestos, que aumenta(n) la solubilidad del agente activo en un medio acuoso o húmedo, como el revestimiento de las vías respiratorias. Agentes potenciadores de solubilidad adecuados incluyen uno o más disolventes orgánicos, detergentes, jabones, tensioactivos y otros compuestos orgánicos que suelen utilizarse en formulaciones parenterales para potenciar la solubilidad de un agente determinado. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, poli(etilenglicoles), propilenglicol, poli(propilenglicoles), poloxameros y otros conocidos por aquellos versados en la técnica.

Como se usa en este documento, el término "crioprotector" pretende significar un compuesto que se utiliza para proteger un agente activo de la degradación física o química durante la liofilización. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dimetilsulfóxido, glicerol, trehalosa, propilenglicol, polietilenglicol y otros conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los plastificantes también pueden incluirse en las preparaciones de la invención para modificar las propiedades y características de las mismas. Como se utiliza en este documento, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o suavizar un polímero o relleno de la invención. El plastificante debería ser capaz de reducir la temperatura de fusión o temperatura de transición vítrea (temperatura del punto de ablandamiento) del polímero o relleno. Plastificantes, tales como PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular medio de un polímero en el que se incluyen con lo que disminuye su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Los plastificantes también suelen reducir la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas especialmente ventajosas al dispositivo osmótico de la invención.

Plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polialcoholes de bajo peso molecular

que contienen hidroxilos, plastificantes alifáticos de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros de mulibloque, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. También pueden incluir tales plastificantes etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, glicol de estireno, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), monopropilenglicol monoisopropiléter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutilsebacato, acetiltributilcitrato, citrato de trietilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están comercialmente disponibles de fuentes como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla y está dentro del ámbito de la invención, que se pueda utilizar una combinación de plastificantes en una formulación de la invención. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden hacerse por una variedad de métodos, tal como se revela en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, 20 NY), cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

Como se utiliza en este documento, el término "sabor" pretende significar un compuesto que se utiliza para dar un sabor y olor a menudo agradable a una preparación farmacéutica. Agentes de sabor o saborizantes ilustrativos incluyen aceites sintéticos de sabor y sustancias aromáticas saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y demás y combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, de laurel, de anís, de eucalipto, de tomillo, de hojas de cedro, de nuez moscada, de salvia, de almendras amargas y de cassia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítrico, incluyendo el limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas, incluyendo la manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y demás. Sabores que se han encontrado particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cerezas y chicle comercialmente disponibles y sus mezclas. La cantidad de saborizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en cualquier cantidad como deseados por aquellos versados en la técnica. Particularmente los sabores son los sabores de uvas y cerezas y sabores de los cítricos como la naranja.

Como se utiliza en este documento, el término "edulcorante" pretende significar un compuesto que se utiliza para impartir dulzor a una preparación. Esos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, maltodextrina, sucralosa, sacarosa, otros materiales conocidos para aquellos versados en la técnica y combinaciones de los mismos.

Como se utiliza en este documento, un potenciador de penetración es un agente o una combinación de agentes que mejora la penetración de un agente activo a través del tejido. Potenciadores de penetración que pueden incluirse en una formulación de la invención incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, quelantes de calcio como EDTA, P-ciclodextrina metilada y ácidos policarboxílicos; tensioactivos como laurilsulfato sódico, dodecilsulfato sódico, carnitina, ésteres de carnitina y tween; sales biliares como taurocolato sódico; ácidos grasos como el oleico y ácido linoleico; y no tensioactivos, como AZONE™ y dialquilsulfóxidos; Inhibidores del E-flujo, como AV171 (AyMax, Inc., South San Francisco, CA), succinato de D-α-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y aceite de menta; quitosano y derivados de quitosano como N-metil quitosano, N-trimetil quitosano, mono-N-carboximetil quitosano, derivados de quitosano cuaternizados; SNAC (caprilato de N-(8-(2hidroxibenzoil)amino)) y SNAD (decanoato de N-(10-(2-hidroxibenzoil)amino)) (Ernisphere Technologies, Inc., Tarrytown, NY); aminoácidos no alfa N acilados; agentes de transporte de la marca HEMISPHERE; Gelucire 44/14 o vitamina E TPGS; CARBOPOL® 934P; otros conocidos para aquellos versados en la técnica; y combinaciones de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, una fragancia es una sustancia relativamente volátil o combinación de sustancias que produce un aroma detectable, olor o fragancia. Fragancias ilustrativas incluyen las generalmente aceptadas como FD & C.

Un “modificador de tensión superficial" es un material o una combinación de materiales capaces de modificar las propiedades de superficie de una composición según la invención. Un modificador de la tensión superficial puede incluir un tensioactivo, detergente o jabón. Puede incluirse en las partículas del vehículo, las partículas que contienen el agente activo o en ambas.

Un “modificador de la densidad" es un material o combinación de materiales que se incluye en una composición de la invención para aumentar o disminuir la densidad de la misma. Puede incluirse en las partículas del vehículo, en las partículas que contienen el agente activo o en ambas. Un modificador de la densidad puede utilizarse para aumentar o disminuir (según sea necesario) la densidad del vehículo para mejorar la dispersión del agente activo en el vehículo. Asimismo, un modificador de la densidad se puede utilizar para reducir o aumentar, respectivamente, (según sea necesario) la densidad de las partículas que contienen agente activo.

Un modificador de la "volatilidad" es un material o una combinación de materiales añadido para modificar la volatilidad de un agente activo. En una realización, el modificador de la volatilidad aumenta la volatilidad del agente activo. En otra realización, el modificador de la volatilidad disminuye la volatilidad del agente activo.

Como se utiliza en este documento, el término "estabilizador" pretende designar un compuesto utilizado para estabilizar al agente terapéutico en procesos físicos, químicos o bioquímicos que reducirían la actividad terapéutica

del agente. Estabilizadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, albúmina, ácido siálico, creatinina, glicina y otros aminoácidos, niacinamida, acetiltriptofanato de sodio, óxido de zinc, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol, glicerol, glicoles de polietileno, caprilato de sodio y sacarina de sodio y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Como se utiliza en este documento, el término "agente de relleno" pretende significar un compuesto que se utiliza para agregar masa al producto liofilizado y/o ayudar en el control de las propiedades de una formulación durante la liofilización. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dextrano, trehalosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, inositol, sorbitol, dimetilsulfóxido, glicerol, albúmina, lactobionato cálcico, y otros conocidos para aquellos versados en la técnica.

Debe entenderse que los compuestos usados en la técnica de la formulación farmacéutica generalmente sirven una variedad de funciones o propósitos. Así, si el compuesto nombrado en este documento es mencionado una única vez o se usa para definir más de un término en este documento, su propósito o función no se definirá como si estuviera limitado a ese propósito(s) o función(es) nombrados.

En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, una persona con habilidad ordinaria en la técnica podrá practicar la invención como se reivindica sin experimentación indebida. Lo que sigue será mejor entendido con referencia a los ejemplos siguientes que detallan ciertos procesos para la preparación de composiciones y formulaciones según la presente invención. Todas las referencias hechas en estos ejemplos son con el propósito de ilustración. Los siguientes ejemplos no deberán ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solamente unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

Ejemplo 1

Formulaciones ilustrativas se realizaron de acuerdo a los procesos generales siguientes.

Método A. Formulación del sólido en una mezcla.

Una composición sólida que comprende ciclodextrina se mezcla con una composición sólida que comprende el agente activo hasta homogeneidad. Las composiciones que contienen el agente activo y la ciclodextrina contienen menos de aproximadamente 20% en peso de agua. La mezcla de las dos composiciones también puede incluir el triturado simultáneo de las mismas o el triturado puede realizarse como una etapa del proceso independiente. Por ejemplo, la composición que contiene la ciclodextrina y las composiciones que contienen el agente activo son cada una triturada por separado antes de la mezcla. Uno o más excipientes adicionales pueden incluirse en la composición de SAE-CD y/o la composición del agente activo.

Método B. Formulación líquida.

Una composición de SAE-CD se mezcla con un vehículo líquido que opcionalmente contiene un agente activo. La composición de SAE-CD puede mezclarse con el vehículo líquido antes, después o durante la adición del agente activo si hay uno. Uno o más de otros excipientes pueden incluirse en la formulación. Si es necesario, puede aplicarse calor para promover la mezcla o disolución.

Ejemplo 2

Preparación de las composiciones sólidas de SAE-CD.

En los métodos A y B a continuación, se proporcionó el material de partida de SAE-CD en un vehículo líquido acuoso, y el material de partida de SAE-CD fue preparado de acuerdo a un método de la bibliografía conocido. Realizaciones particulares incluyeron el material de partida de SAE-CD disuelto en agua. La concentración de SAE-CD en el vehículo líquido se varió según se necesitó para proporcionar el líquido de alimentación de la viscosidad o contenido de sólidos deseado.

Método A. Secado de rocío en lecho fluidizado

Un vehículo de SAE-CD fue preparado por aglomeración del pulverizado en un aparato de secado de fluido pulverizado FSD-16 (GEA Niro Inc., Columbia MD) como sigue. Varias soluciones de sulfobutiléter beta-ciclodextrina (grado de sustitución ~7, SBE7-BCD) con 20,1-49,8% de sólidos fueron aglomeradas en el FSD-16 mediante una boquilla de presión de Spraying Systems montada en la parte superior a presiones de atomización de 1.500-2.000 psig de presión y temperatura de alimentación de ~25° C. Las condiciones del proceso fueron temperaturas de entrada y salida de 210-250/83-100° C, temperatura de entrada del lecho fluidizado de 80-100° C y temperaturas del lecho del producto fluidizado de 67-87° C. Se investigó el regreso de las partículas finas en la boquilla del atomizador y en el cono de la cámara durante procesos separados. Los flujos de gas de secado son calentados eléctricamente.

Las soluciones de alimentación que contienen SAE-CD se prepararon agregando los componentes en polvo a la cantidad de agua requerida bajo calor y agitación en el tanque de alimentación.

Método B. Secado de rocío en lecho fluidizado

Una composición de SAE-CD fue preparada por aglomeración del pulverizado en un aparato de secado de rocío FSD 12,5 (GEA Niro Inc., Columbia MD) con un lecho fluidizado de 3 cámaras unidas. La cámara de lecho fluidizado interior (cámara 1) estaba abierta directamente a la cámara de secado y se utilizó para la aglomeración final, el secado del aglomerado y desempolvado. Las cámaras del lecho fluidizado del anillo exterior 2 y 3 se conectan secuencialmente a la cámara 1 de forma que el producto se mueve de la cámara 1 a la cámara 2 a la cámara 3 como se controla por las condiciones del proceso. La cámara 2 se usó para el secado posterior y desenpolvado continuado. La cámara 3 fue utilizada para la refrigeración y el desempolvado final. El producto final fue sacado de la cámara 3. Los flujos de gas (N_2) de secado son calentados eléctricamente y el principal gas de secado se introdujo en la cámara de secado a través de un dispersor de aire en el techo. El gas de secado a las tres cámaras del lecho fluidizado se distribuyó uniformemente a través de placas perforadas. El flujo de gas de secado fue individualmente ajustado a las diferentes cámaras del lecho fluidizado.

Las soluciones de sulfobutiléter beta-ciclodextrina (grado de sustitución ~7, SBE7-BCD) al 48-52% en peso de sólidos fueron aglomeradas en el FSD-12,5 usando una boquilla de presión de Spraying Systems montada en la parte superior a presiones de atomización de 10 - 50 bar y una temperatura de la solución de 45-55º C. Las condiciones del proceso fueron temperaturas de entrada y salida de 150-170/70-90° C, temperaturas de entrada de la cámara 1 del lecho fluidizado de 100–150º C y temperatura del lecho de la cámara 1 de 60-100° C. Las partículas finas fueron devueltas a un lugar adyacente a la boquilla de atomización.

Ejemplo 3

La distribución del diámetro (tamaño) de las partículas de varias composiciones de SAE-CD (sulfobutiléter beta-ciclodextrina, grado de sustitución ~7) se determinó mediante difracción de láser (Malvern Instruments Inc, modelo 2000, South Borough, MA), equipado con un accesorio de alimentador de polvo seco. La presión de dispersión versus la curva del tamaño de partícula fue generada y basada en una presión de dispersión de 60 psi. El polvo fue muestreado mediante 500 barridos del detector para validación estadística. Los valores de oscurecimiento fueron monitorizados para asegurar la adquisición adecuada de datos. Se utilizó la lente del detector de distancia focal de 300 mm, que proporciona una gama de tamaño de 5,8 a 564µ.

Los datos del análisis del tamaño de las partícula para composiciones de SAE-CD ilustrativas de sulfobutiléter beta-ciclodextrina con un grado medio de sustitución de ~7, SBE7-BCD se incluye en la tabla siguiente. Los datos de cada composición indican los diámetros de partículas en micras, correspondiente al diámetro medio de De Brouckere (D[4,3]) o el límite del tamaño de partícula para las fracciones de volumen acumulado de 10%, 50% o 90%. (µ significa micra.)

Lote SAE-CD	Diámetro medio (D[4,3]) Tamaño (µ)	Límite del tamaño de partícula en los percentiles de distribución del volumen establecido		
		10% D[v, 0,1]	50% D[v, 0,5]	90% D[v, 0,9]
*B3	78,7	28,7	67,9	138,1
B4	86,9	30,2	79,1	154,1
B5	83,8	33,1	76,7	145,4
B9	104,9	34,9	96,5	184,9
**A1	175			
A2	194			
A3	119			
A4	125			
A5	92			
A6	187			
A7	164			

* "B#" denota una composición de SAE-CD realizada de acuerdo con el ejemplo 2 método B, en donde "#" indica el número de lote de la muestra.

** "A #" denota una composición de SAE-CD realizada de acuerdo con el ejemplo 2, método A, en donde "#" indica el número de lote de la muestra.

Ejemplo 4

El contenido de humedad de las composiciones de SAE-CD se midió mediante el método de Karl Fisher (USP<921>, método Ia) o el método de equilibrio de la humedad.

Método de equilibrio de humedad

El modelo de balanza Computrac 200 XL para la humedad (Arizona Instruments, Tempe, AZ) se utilizó para determinar la pérdida de peso de muestras de polvo seleccionados a lo largo del tiempo a medida que el polvo fue expuesto a la calefacción infrarroja. Los polvos fueron pesados (aproximadamente 1 g para cada muestra), calentados a 110º C hasta que no se observó ningún cambio en el peso y se calculó el porcentaje de peso perdido.

Ejemplo 5

Se determinó la fluidez de composiciones de SAE-CD sólidas con un aparato de prueba (Flodex™, Hanson Research Corp., Northridge, California) provisto de:

- Un cilindro de acero inoxidable con una capacidad aproximada de 200 ml.

- Una serie de discos de acero inoxidable. Cada disco tiene un agujero preciso en el centro de tamaños graduados que difieren de 1-2 mm de diámetro que se conectan fácilmente para formar un fondo para el cilindro.

- Un obturador que cubre el agujero y que se puede quitar rápidamente sin vibración para permitir que el polvo fluya a través del agujero seleccionado.

- Un embudo ajustable para cargar el cilindro de muestra con una caída libre del polvo que se pruebe.

- Un contenedor adecuado para recoger el polvo que fluye a través de la unidad.

El embudo fue montado sobre el cilindro de manera que la parte inferior del embudo estaba cerca pero no tocaba la superficie del polvo una vez cargado en el cilindro. Un disco se insertó en la parte inferior del cilindro y el agujero en el disco se cerró. Una carga de polvo de 50 g se vertió después a través del embudo en el medio del cilindro. Se permitió que el polvo se asentara en el cilindro durante al menos 30 segundos y, a continuación, el agujero en el disco se abrió rápidamente y sin vibración. Luego se observó el flujo a través del disco de apertura. Un resultado positivo fue cuando el polvo fluyó a través del agujero dejando una cavidad en forma de un cono truncado, al revés en 3 de 3 ensayos y el polvo que cae implica toda la altura del polvo (no menos de 60 mm).

Un resultado negativo se observó cuando el polvo cayó abruptamente a través del agujero formando una cavidad cilíndrica en el polvo restante.

Si el resultado fue positivo, el proceso se repitió con discos que tenían agujeros de diámetro más pequeños hasta que se determinó el agujero de diámetro más pequeño que todavía daba un resultado positivo en 3 de los 3 ensayos.

Si el resultado fue negativo, el proceso se repitió con discos que tenían agujeros de diámetro más grandes hasta que se determinó el agujero más pequeño de diámetro que daba un resultado positivo en 3 de 3 ensayos.

A continuación figuran los resultados de las mediciones para composiciones de SAE-CD (sulfobutiléter beta-ciclodextrina con un grado de sustitución de ~7, SBE7-B-CD).

Lote de SBE7-B-CD	Diámetro de orificio mínimo (mm)
B4	6
B9	6
A1	9
A2	8
A3	5
A4	4
A5	10
A6	12
A7	10

Ejemplo 6

El tiempo promedio de disolución de composiciones de SAE-CD (sulfobutiléter beta-ciclodextrina con un grado medio de sustitución ~7, SBE7-BCD) fue determinado por un dispositivo de disolución de flujo a través, que comprende un soporte para filtro de vidrio (Millipore Corp. Billerica, MA) conectado a un depósito de agua y bomba. El soporte del filtro se compone de un embudo de capacidad ~300 ml y una base de vidrio fritado que se mantienen unidos con una pinza de metal.

La prueba se llevó a cabo mediante la colocación de una muestra de 2,5 g de polvo en un filtro de 47 mm x 10 micras de tamaño de poro montado entre las secciones del soporte del filtro. Se bombea agua a ~25° C a un caudal de 100 ml por minuto a través de la parte inferior del aparato de forma que el agua se elevaría a través del filtro al depósito. La muestra se observó para determinar el tiempo necesario para la disolución de todos los sólidos. Si la muestra flota y requiere más de 2,5 minutos para disolverse, la bomba fue detenida después de enviar 250 ml.

Datos representativos para sulfobutileter beta-ciclodextrina con un grado medio de sustitución de 7 (SBE7-CD) se incluyen en la tabla siguiente.

Composiciones de SBE_7-CD	**Tiempo de disolución (minutos)**		
	Ensayo 1	**Ensayo 2**	**Media**
B3	3,0	3,5	3,25
B4	2,0	2,25	2,13
B5	2,0	2,0	2,0
B6	2,5	2,5	2,5
B8	2,0	2,5	2,25
B10	2,25	2,0	2,13
A5	2,0	2,0	2,0

Ejemplo 7

Composiciones de SAE-CD se compararon en estudios de asentamiento con muestras de polvos comerciales utilizados a menudo en la preparación de comprimidos, por ejemplo, celulosa microcristalina (Avicel 200), lactosa USP y fosfato dibásico de calcio dihidratado (DiCal).

Los polvos fueron comprimidos en una prensa de estación única de Colton instrumentada, que corre a 15 tabletas por minuto. La prensa disponía de fuerza de compresión de punzado superior e inferior instrumentada y desplazamiento. El peso de la muestra fue 200 mg y las muestras fueron comprimidas a tres diferentes durezas de comprimido de aproximadamente 5, 10 y 15 kP mediante punzones de cara plana de 8,76 mm (0,345 pulgadas) de diámetro. Los datos de fuerza y el desplazamiento fueron recogidos mediante un osciloscopio digital de 4 canales, 12 bits (modelo #420, Nicolet instrument Corp., Madison, WI, USA); las muestras fueron recolectadas cada mseg. simultáneamente para cada uno de los cuatro canales. El troquel fue lubricado con una papilla al 10% (p/v) de estearato de magnesio en acetona aplicado con un hisopo de algodón. Para mantener la consistencia de comprimido a comprimido, fue desarrollado un proceso normalizado para aplicación y secado de la papilla en la pared del troquel. La cobertura de la pared del troquel también fue comprobada por inspección visual. Para reducir la señal-ruido, se llevó a cabo la transformaciçon de Fourier rápida (FFT) sobre los datos del punzón de la parte superior e inferior utilizando Igor Pro versión 3.1 (Wavemetrics, Inc., Oregon). También se utilizó el Igor Pro para encontrar la Pmax en la curva de presión media del comprimido (es decir, presión pico del punzón) después de que la FFT se había realizado; el algoritmo de software encontró el mínimo usando la derivada de la curva.

La resistencia a la rotura del comprimido se midió con un probador de dureza KEY ® HT-300 (Englishtown, NJ). Un indicador de esfera fue utilizado para medir la altura del comprimido después de la compresión. Normalmente, 5 comprimidos fueron comprimidos y probados para la dureza en cada uno de los tres niveles de dureza deseados.

Ejemplo 8

La densidad y compresibilidad de composiciones de SAE-CD se determinaron por los siguientes métodos:

Método A. Densidad aparente.

Se determinó la densidad aparente de las composiciones de SAE-CD según USP <616> método I, con un cilindro aforado de 100 ml.

Método B. Densidad por asentamiento

Se determinó la densidad por asentamiento de las composiciones de SAE-CD según USP <616> método I, usando un cilindro aforado de 100 ml.

Método C. Índice de compresibilidad de Carr

El índice de compresibilidad de Carr de composiciones de SAE-CD se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\%\ de\ compresibilidad = \left(\frac{Densidad\ de\ compactación - Densidad\ geométrica}{Densidad\ decompactación} \right) X\ 100\%$$

Método D. Densidad real

La densidad real de las composiciones de SAE-CD se determinó con un picnómetro de multivolumen (Micromeritics instruments Corp., modelo 1305, Norcross, GA) de acuerdo al método de la USP <699>. Un soporte de la muestra con un volumen de un cm^3 fue utilizado para todas las mediciones.

Los resultados de las mediciones para composiciones de SAE-CD (sulfobutiléter beta-ciclodextrina con un grado medio de sustitución ~7, SBE7-BCD se muestran en la tabla siguiente.

SBE7-BCD Muestra	Densidad aparente (g/cm^3)	Densidad por asentamiento (g/cm^3)	Índice de Carr (%)	Densidad real (g/cm^3)
B3	0,610	0,731	16,6	1,29
B4	0,594	0,701	15,3	1,30
B5	0,601	0,708	15,1	1,30
B6	0,604	0,692	12,8	
B8	0,573	0,670	14,6	
B9				1,28
B10	0,595	0,694	14,2	
A1	0,429	0,564	23,9	
A2	0,410	0,539	23,9	
A3	0,549	0,670	18,1	
A4	0,549	0,661	16,9	
A5	0,481	0,574	16,0	
A6	0,433	0,528	18,0	
A7	0,381	0,495	23,0	

Ejemplo 9

Una formulación de polvo seco apta para administración con un dispositivo DPI comprende uno o más agentes activos, el vehículo de la composición de SAE-CD y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante, agente acidificante, agente alcalinizante, agente tamponante, agente que potencia la solubilidad, potenciador de penetración, electrolito, fragancia, glucosa, lubricante, estabilizador, agente de volumen, crioprotector, plastificante, saborizante, edulcorante, modificador de tensión superficial, modificador de densidad, modificador de volatilidad o una combinación de éstos. El vehículo SAE-CD comprende aproximadamente 50% - 99,9% en peso de la formulación y tiene un diámetro de partícula promedio menor que 420 micras. Las partículas que contienen el agente activo tienen la mediana del diámetro de partícula entre aproximadamente 0,1 a 10 micras. El vehículo tiene un intervalo de aproximadamente 1,5 a 2,9 y el vehículo se ha hecho según la invención y opcionalmente triturando el sólido para formar el vehículo particulado. La SAE-CD usada en el vehículo tiene un DS promedio en el intervalo de aproximadamente 1 a 12.

Ejemplo 10

Se prepara un comprimido de liberación rápida que comprende sulfobutiléter beta-ciclodextrina, con un grado medio de sustitución de 4 (SBE_4-βCD, composición de SAE-CD) y piroxicam de acuerdo con la fórmula y el proceso siguiente.

Ingrediente	Cantidad (mg)
1:Piroxicam	10
1:SBE_4-βCD	77
2:sorbitol	45
2:dextrosa	50
2:ácido cítrico	10
2:xilitol	47,5
2:PEG 3350	9
3: estearato magnésico	1,5
3:dióxido de silicio pirogenado	1,5
3:croscarmelosa sódica	5,5
Total	257

Los ingredientes anteriores se utilizan para hacer un núcleo de comprimido de 257 mg que tiene un perfil de liberación rápida. Los números al lado de los ingredientes indican el orden general de la adición. Después de que se agrega cada grupo de ingredientes, la mezcla se mezcla en seco durante 5-10 min. El estearato de magnesio, el dióxido de silicio pirogenado (CABOSIL™ M5P) y la croscarrnelosa sódica se agregan en forma separada de otros ingredientes (etapa 3) y se añade una etapa de 5 minutos adicional de mezcla en seco al proceso general.

El polvo se comprime después para formar un comprimido con una dureza de aproximadamente 8-10 kg.

Ejemplo 11

Un comprimido de liberación controlada que comprende una composición de SAE-CD, sulfobutiléter beta-ciclodextrina con un grado medio de sustitución de 7 (SBE_7βCD) y prednisolona se prepara de acuerdo a la fórmula y el proceso siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Prednisolona	15
SBE7-βCD	210
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100M)	75
Total	300

Los ingredientes anteriores se utilizan para hacer un núcleo de comprimido de 300 mg que tiene un perfil de liberación controlada. Los ingredientes se mezclan a mano y los comprimidos individuales se preparan en una prensa carver bajo una presión de 1 tonelada durante 7 segundos. Los comprimidos se preparan usando una herramienta de copa cónica estándar de 5/16”

Ejemplo 12

Se prepara un comprimido de liberación inmediata orodispersable que comprende una composición de SAE-CD, sulfobutiléter gamma-ciclodextrina con un grado medio de sustitución de 7 (SBE_7-γCD) y zaleplon de acuerdo a la fórmula y al proceso siguiente.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Zaleplon	5
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	24
SBE_7-γCD	118
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	150
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil)	1,5
Estearato Magnésico	1,5
Total	300

Todos los ingredientes del comprimido se tamizan a través de una malla 40 (estándar US) antes del pesado y, a continuación, se mezclan todos los ingredientes excepto estearato de magnesio (Mg) en una botella de vidrio utilizando una técnica de dilución geométrica. La mezcla de polvo, a continuación, se pasa a través de una malla 40 dos veces para facilitar la mezcla homogénea de todos los ingredientes. Antes de la compresión mecánica, el estearato de Mg se agrega y luego se mezcla durante un minuto adicional. Por último, la mezcla final se comprime en comprimidos utilizando una herramienta cóncava de 7 mm con una prensa rotatoria de comprimidos para dar una dureza de comprimido de aproximadamente 3,0 kilopondios (kp).

Ejemplo 13

Se preparó una formulación en polvo reconstituible de lamotrigina y una composición de SAE-CD, sulfobutiléter beta-ciclodextrina, con un grado medio de sustitución de 7 (SBE_7βCD), mediante la siguiente fórmula.

Ingrediente	Cantidad(g)
Lamotrigina	7,50
SBE_7-βCD	37,5
Ácido cítrico USP	3,75
Xilitol	300
Sacarina sódica	0,75
Ácido benzóico	1,28
Sabor de fresa	1,4
Goma de Xantán	1,5
Total	353,68

La sacarina de sodio, el ácido benzoico, el sabor de fresa, el ácido cítrico y la goma xantan se combinan y mezclan bien. La lamotrigina se agrega a la mezcla se mezcla de nuevo bien y luego se agrega la SBE_7-βCD y se continua mezclando. El xilitol es añadido, a continuación al polvo resultante con dilución geométrica y mezcla posterior.

El polvo puede reconstituirse con agua para obtener un volumen final de 750 ml.

Los siguientes términos se definen como se detalla a continuación.

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Aglomerado	Una colección de partículas que se fusionan y actúan como una partícula mayor
Densidad aparente	Masa de polvo sin asentar dividida por su volumen sin asentar
Índice de Carr	Medida de las propiedades del flujo de los polvos
CD	Ciclodextrina
DPI	Inhalador de polvo seco
KF	Análisis de Karl Fisher

MDI	Inhalador de dosis medida, o más correctamente, inhalador de dosis medida conducida por el propelente
monodisperso	En términos de tamaño de partícula, se refiere a una población de partículas que tiene un tamaño de partícula uniforme
nC	Nanoculombios, medida de carga
ND	No determinado
pMDI	Inhalador de dosis medida presurizado
SEM	Microscopio electrónico de barrido
Densidad por asentamiento	Masa de polvo sin asentar dividida por el volumen del polvo asentado (después del asentamiento tras unos golpecitos en vertical)

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" significa +/-10% del valor indicado.

Lo anterior es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. Se apreciará que, aunque se han descrito realizaciones específicas de la invención en el presente documento con fines de ilustración, se pueden hacer diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, la invención no está limitada, excepto por las reivindicaciones adjuntas. Todas las realizaciones divulgadas y reivindicadas en el presente documento pueden hacerse y ejecutarse sin experimentación indebida a la vista de la presente descripción. La descripción de cualquier patente o publicación de otro tipo aquí citada se incorpora aquí por referencia.

1. Una composición que comprende una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene:

a. un contenido de humedad por debajo del punto de delicuescencia de la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina;

b. una densidad aparente en el intervalo de aproximadamente 0,55 g/cm^3 a aproximadamente 0,66 g/cm^3; y

c. una densidad por asentamiento en el intervalo de aproximadamente 0,66 g/cm^3 a aproximadamente 0,75 g/cm^3.

2. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un contenido de humedad menor qee aproximadamente 18% en peso.

3. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene una densidad real en el intervalo de 1,1 g/cm^3 a 1,5 g/cm^3.

4. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un índice de CARR menor que 24%.

5. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional menor que aproximadamente 20 mm.

6. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina se ha preparado por secado de rocío en lecho fluidizado.

7. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina comprende partículas aglomeradas.

8. La composición de 7, en donde las partículas aglomeradas tienen un diámetro medio de partícula menor o igual que 110 μm.

9. La composición de 7, en donde las partículas aglomeradas tienen un diámetro medio de partícula de 92 a 200 μm.

10. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un contenido de humedad

en el intervalo de 2% a 3% en peso, una resistencia a la trituración por compresión de aproximadamente 1,0 kP a aproximadamente 20 kP cuando se comprime en un comprimido usando una Pmax en el intervalo de aproximadamente 30 MPa a aproximadamente 275 MPa.

11. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un contenido de humedad de aptoxcimadamente 5-6% en peso y una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de aproximadamente 0,5kP a 11 kP cuando se comprime en un comprimido usando una Pmax en el intervalo de aproximadamente 15-70 MPa.

12. La composición de 1, en donde 2,5 g de la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tienen un tiempo medio de disolución menor que 4,5 minutos se pone en agua.

13. La composición de 1, en donde al menos 90% del volumen de partículas de la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina está hecho de partículas que tienen diámetros calculados mayores o iguales que 25 μm.

14. La composición de 1, en donde la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene además dos o más de las siguientes propiedades:

a. un contenido de humedad menor o igual que 18 % en peso;

b. una densidad real en el intervalo de 1,1 g/cm^3 a 1,5 g/cm^3;

c. un índice de CARR menor o igual que 24%;

d. un diámetro de orificio mínimo de flujo gravitacional menor que 20 mm;

e. un contenido de humedad en el intervalo de 2-3 % en peso y una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de 1,0 kP a 20 kP cuando se comprime en un comprimido usando una Pmax en el intervalo de 30-275 MPA; y

f. un contenido de humedad enel intervalo de 5-6 % en peso y una resistencia a la trituración por compresión en el intervalo de 0,5 kP a 11 kP cuando se comprime en un comprimido usando una Pmax en el intervalo de 15-70 MPa.

15. Un proceso para preparar una composición de sulfosalquil éter en partículas, comprendiendo el proceso:

a. proporcionar una alimentación líquida acuosa que comprende agua y sulfoalquil éter ciclodextrina; y

b. someter la alimentación líquida a un proceso combinado de secado de rocío en lecho fluidizado mediante el cual la sulfoalquil éter ciclodextrina se seca hasta por debajo del punto de deliquescencia para formar una composición en forma de partículas de sulfoalquil éter ciclodextrina que comprende partículas aglomeradas y que tiene un índice de CARR menor o igual que 24%, una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,66 g/cm^3, y una densidad por asentamiento en el intervalo de 0,66 a 0,75 g/cm^3.

16. El proceso de 15 en el que el proceso de secado de rocío en lecho fluidizado comprende:

proporcionar una alimentación lıquida acuosa que comprende un vehıculo lıquido y una sulfoalquıl éter ciclodextrina;

proporcionar en una cámara de secado un lecho fluidizado de partículas de sulfoalquil éter ciclodextrina que tienen un primer diámetro medio de partícula, en el que el lecho se fluidiza con una corriente de gas calentado que fluye en una primera dirección;

atomizar la alimentación de líquido con un atomizador sobre partículas en la cámara de secado para formar una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina en partículas que comprende partículas aglomeradas que tienen un segundo diámetro medio de partícula mayor, en donde la atomización se realiza en una segunda dirección y una mayoría del vehículo líquido ha sido retirado de la composición en partículas; y

recoger la composición en partículas para formar la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina.

17. El proceso de 16, en el que el proceso de combinación se realiza en un aparato que tiene una cámara cilíndrica de secado.

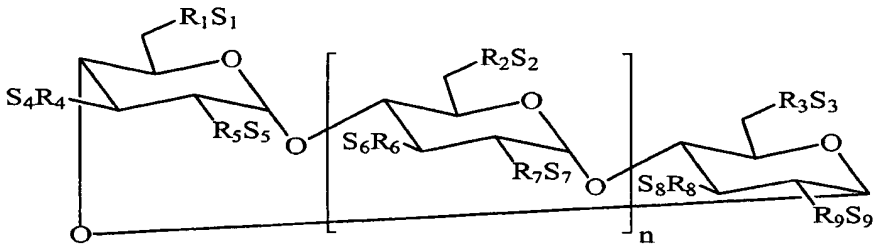
18. El proceso de 16 que comprende además: reciclar una parte de las partículas más pequeñas en la composición en partículas de nuevo a la cámara de secado en un lugar entre el atomizador y el lecho fluidizado de partículas.

19. El proceso de 16, en el que el proceso se lleva a cabo de una manera en co-corriente.

20. El proceso de la reivindicación 16, en el que el proceso se lleva a cabo de una manera a contracorriente.

21. El proceso de 16, en el que el proceso se lleva a cabo de una manera de flujo mixto.

22. El proceso según 16, en el que la sulfoalquil éter ciclodextrina es un compuesto, o una mezcla de los mismos, de Fórmula 1:



(I)

en donde:

n es 4, 5, ó 6;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, en donde al menos uno de R_1 a R_9 es, independientemente, un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, un grupo -O-$(CH_2)_mSO_3^-$ en donde m es 2 a 6, -$OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$, o -$OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; y

S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8 y S_9 son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

23. Una composición que comprende una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene:

a. un contenido de humedad por debajo de su punto de delicuescencia;

b. una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,66 g/cm^3; y

c. una densidad por asentamiento en el intervalo de 0,49 a 0,75 g/cm^3.

24. Una composición que comprende una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene:

a. Un contenido de humedad por debajo de su punto de delicuescencia;

b. Una densidad aparente en el intervalo de 0,38 a 0,66 g/cm^3; y

c. Una densidad por asentamiento en el intervalo de 0,66 a 0,75 g/cm^3.

25. La composición de 23 ó 24, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de partícula de 92 a 200.

26. La composición de 23 ó 24, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina está en forma de partículas y tiene un diámetro medio de partícula de 110 micras o menos.

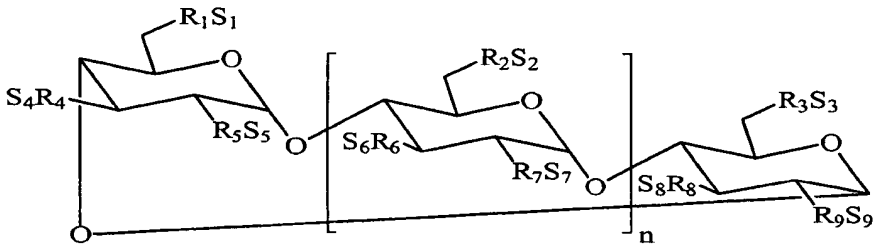
27. La composición de 23 ó 24, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un diámetro mínimo

de orificio de flujo gravitatorio de 20 mm o menos.

28. La composición de 23 ó 24, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un índice de CARR de 24% o menos.

29. Una composición que comprende una composición de sulfoalquil éter ciclodextrina, en la que la composición de sulfoalquil éter ciclodextrina tiene un diámetro mínimo de orificio de flujo gravitatorio de 10 mm o menos.

30. La composición de 1, 14, 23, 24 ó 29, en la que el éter sulfoalquílico es un compuesto, o una mezcla de los mismos, de Fórmula 1:



(I)

en donde:

n es 4, 5, ó 6;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, en donde al menos uno de R_1 a R_9 es, independientemente, un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, un grupo -O-$(CH_2)_mSO_3^-$ en donde m es 2 a 6, -$OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$, o -$OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; y

S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8 y S_9 son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

31. Una composición de acuerdo con cualquiera de 1-14, 23 ó 24, que comprende además uno o más agentes activos.

32. La composición 31 comprende además uno o más excipientes.

33. Una composición de acuerdo con cualquiera de 1-14, 23 ó 24, que comprende además uno o más excipientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende unA sulfoalquil éter ciclodextrina y un agente activo, comprendiendo el método

combinar una composición de partida de sulfoalquil éter ciclodextrina, el agente activo, y un vehículo líquido para formar una solución, y donde la composición de partida de sulfoalquil éter ciclodextrina comprende partículas aglomeradas y tiene

una densidad aparente en el intervalo de 0,38 g/cm^3 a 0,66 g/cm^3; y

una densidad por asentamiento en el intervalo de 0,49 g/cm^3 a 0,75 g/cm^3.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el vehículo líquido es agua.

3. El método de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además secar la solución para formar una composición sólida.

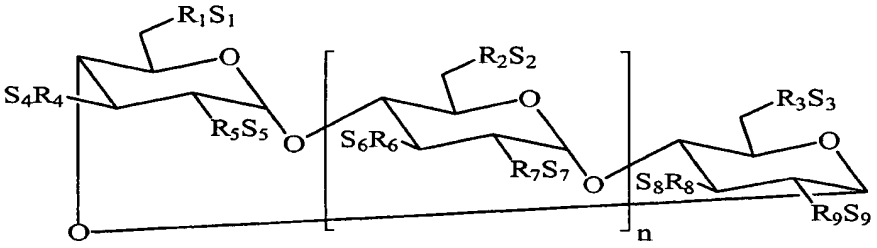
4. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la razón en moles de sulfoalquil éter ciclodextrina a agente activo está en el intervalo de 10 a 0,1.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la densidad por asentamiento está en el intervalo de 0,66 g/cm^3 a 0,75 g/cm^3.

6. El método de la reivindicación 5, en el que la densidad aparente está en el intervalo de 0,55 g/cm^3 a 0,66 g/cm^3.

7. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la sulfoalquil éter ciclodextrina se mezcla con el vehículo líquido antes, durante o después de la adición del agente activo.

8. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la sulfoalquil éter ciclodextrina es un compuesto, o una mezcla de compuestos, de Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde:

n es 4, 5, ó 6;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, en donde al menos uno de R_1 a R_9 es, independientemente, un grupo -O-(alquileno C_{2-6})-SO_3^-, un grupo -O-$(CH_2)_mSO_3^-$ en donde m es 2 a 6, -$OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$, o -$OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; y

S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8 y S_9 son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

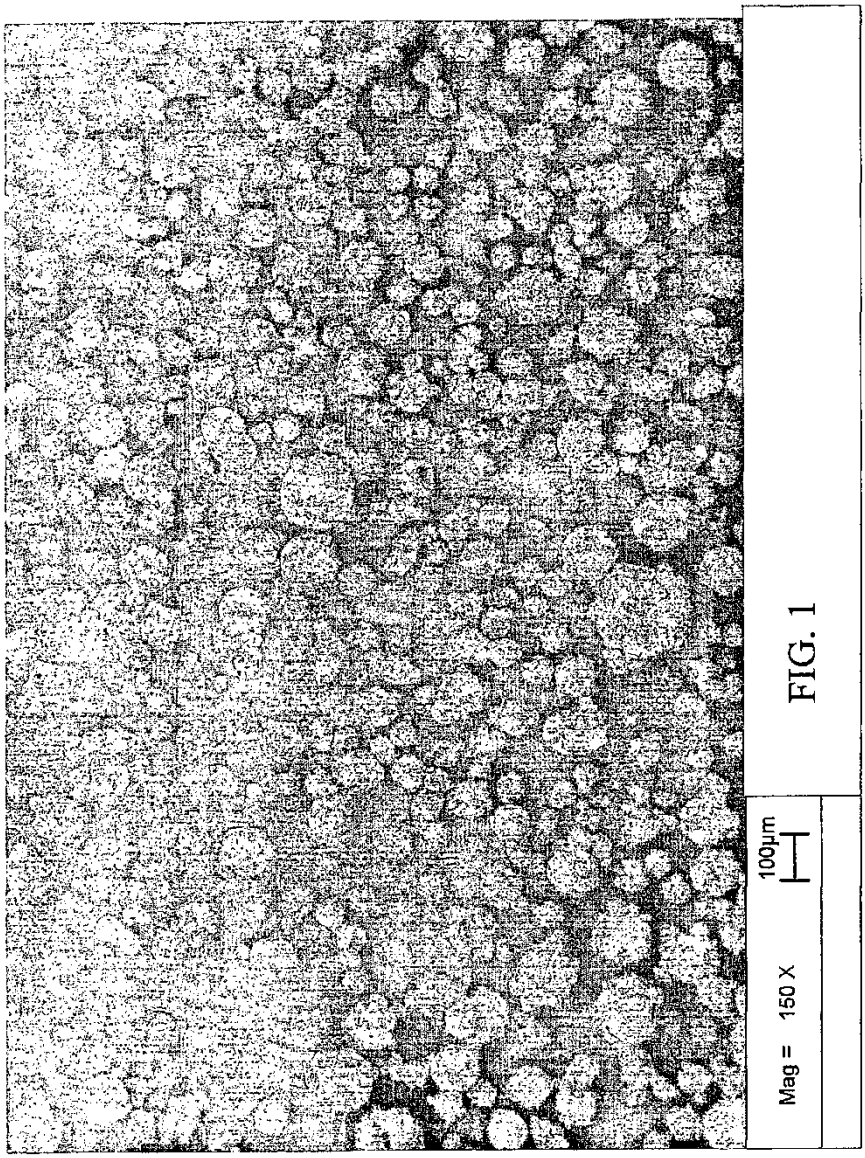


FIG. 1

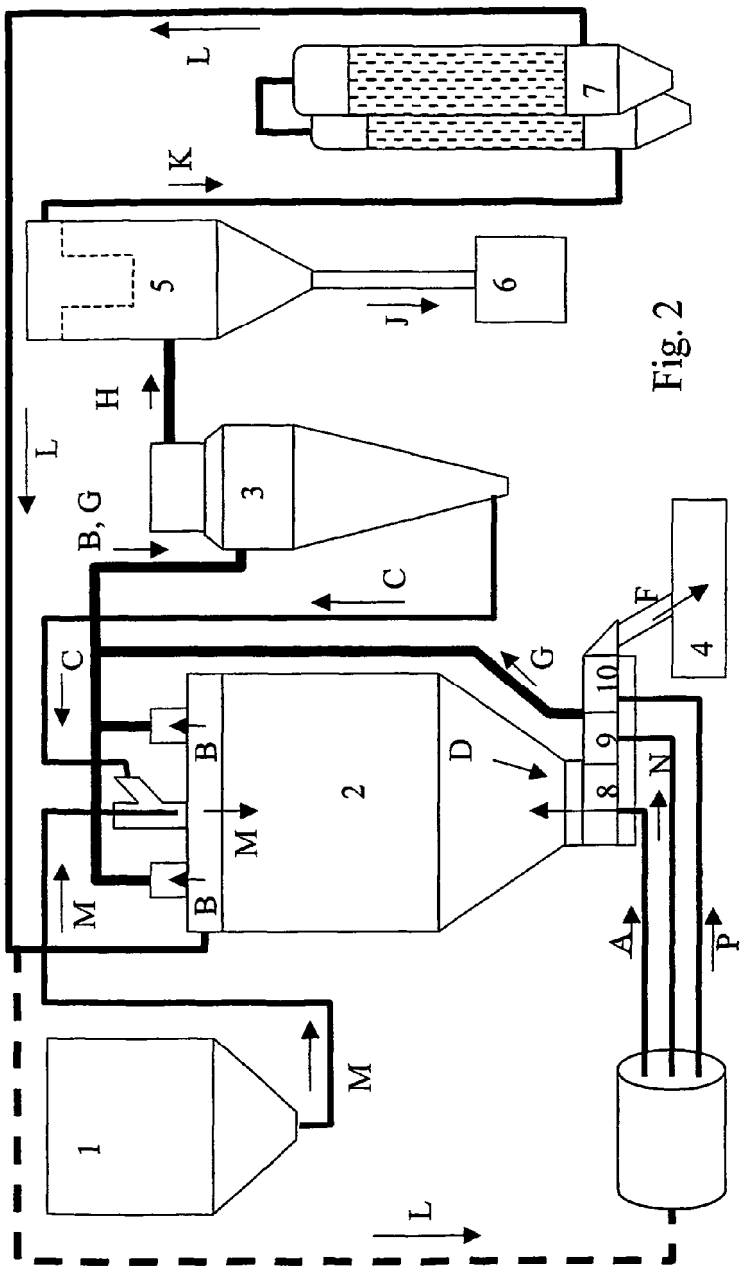


Fig. 2

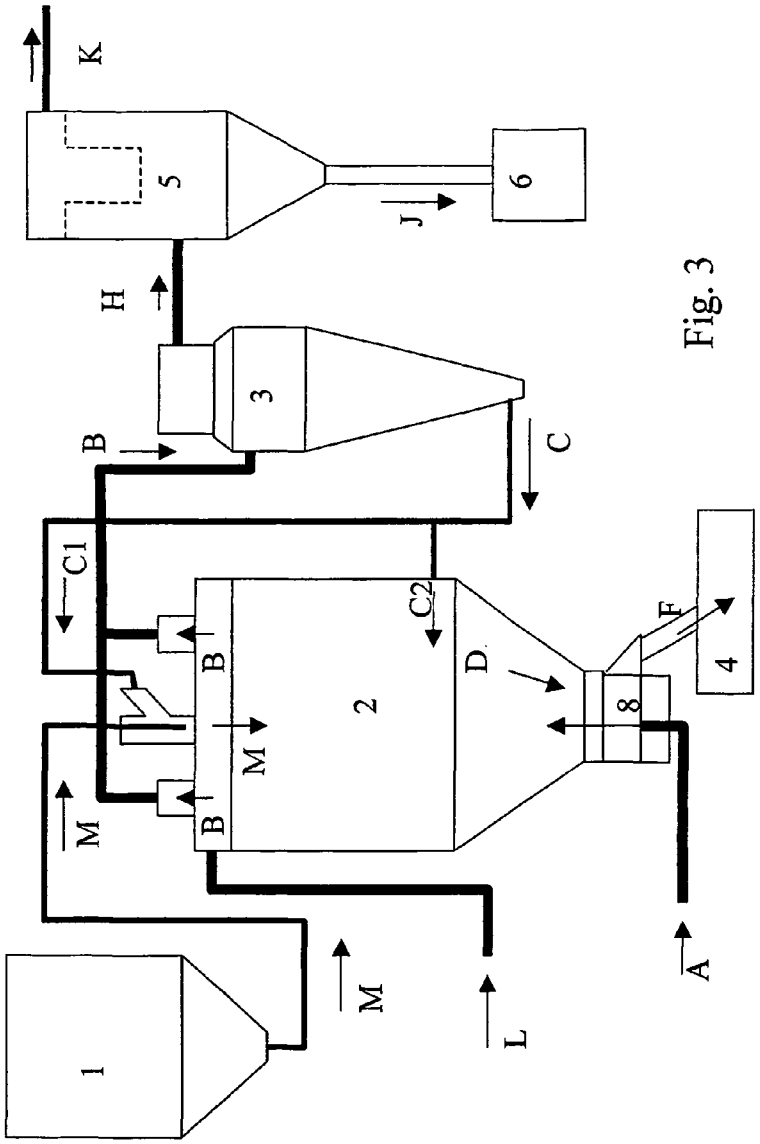


Fig. 3

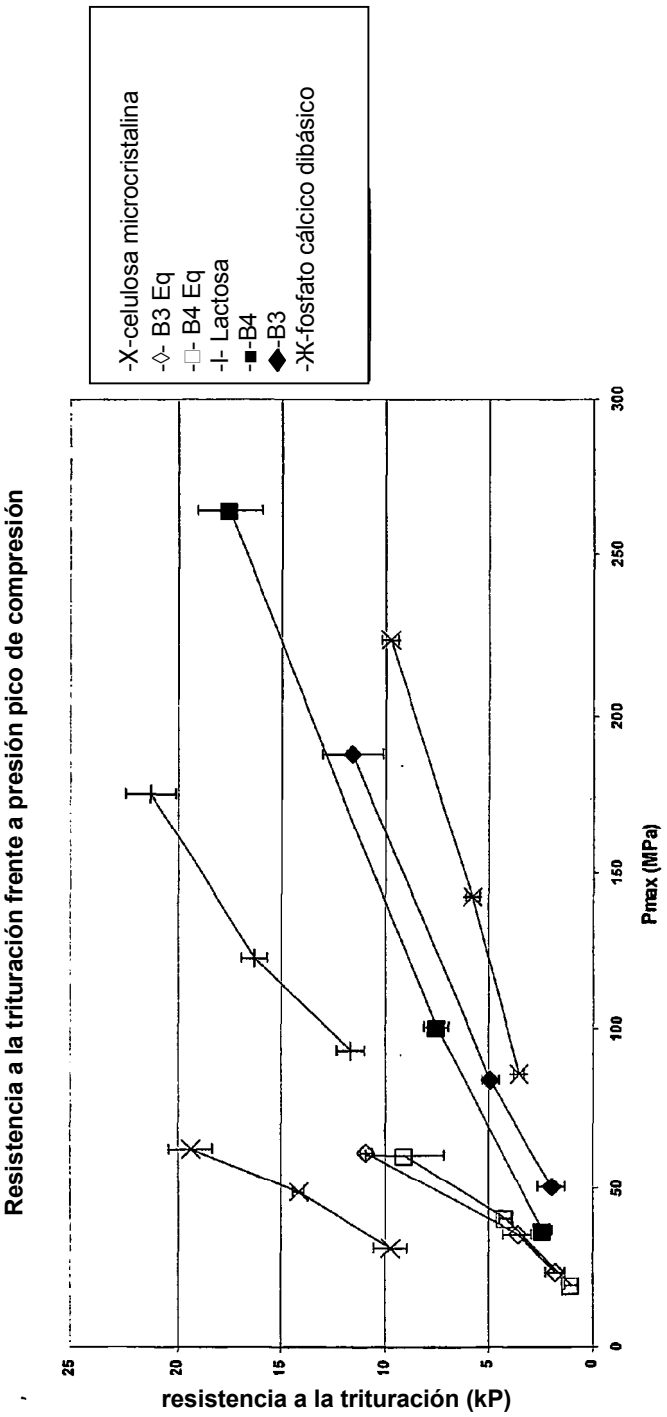

-X-celulosa microcristalina
-◇- B3 Eq
-□- B4 Eq
-I- Lactosa
-■-B4
-◆-B3
-Ж-fosfato cálcico dibásico
Resistencia a la trituración frente a presión pico de compresión
resistencia a la trituración (kP)
Pmax (MPa)
0
5
10
15
20
25
50
100
150
200
250
300

Fig. 4