

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 943**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/28** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/EP2012/074785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12797933 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2788029**

54 Título: **Formulación de polvo seco de derivado de azol para inhalación**

30 Prioridad:

**09.12.2011 EP 11192851**

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

**29.09.2017**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES SMB SA (100.0%)  
Rue de la Pastorale 26-28  
1080 Bruxelles, BE**

72 Inventor/es:

**VANDEBIST, FRANCIS;  
SEBTI, THAMI;  
DEBOECK, ARTHUR;  
DURET, CHRISTOPHE;  
AMIGHI, KARIM y  
BAUDIER, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 634 943 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación de polvo seco de derivado de azol para inhalación

5 **Campo de la invención**

La aspergilosis se refiere al espectro de patologías causadas por las especies *Aspergillus* que son hongos filamentosos, más precisamente ascomicetos clasificados en forma de subdivisión de Hongos Imperfectos.

10 La aspergilosis invasiva (IA) es un estado de avance de colonización de *aspergillus* tras la germinación de los conidios, y es una causa frecuente de enfermedad infecciosa relacionada con la morbilidad y la mortalidad en pacientes inmunocomprometidos (IC). En las últimas dos décadas, la tasa incidente de infecciones de IA se ha incrementado drásticamente. Por ejemplo, desde los años 1980 hasta 1997, la tendencia de la mortalidad asociada a la aspergilosis invasiva mostró un incremento del 357%. Al ser una enfermedad oportunista, esto puede explicarse por la elevación del número de pacientes IC encontrados hoy en día en la práctica clínica.

15 La principal entrada de este patógeno (80 a 90% de IA) son con frecuencia los puntos de partida de la invasión que puede conducir a un estado diseminado, fatal en más del 90% de los casos. El hongo puede diseminarse tras la invasión del tejido pulmonar a través de la corriente sanguínea para alcanzar el hígado, bazo, riñón, cerebro y otros  
20 órganos. El estado invasivo se alcanza principalmente en la población de IC que tras la inhalación de conidios no tiene suficientes defensas inmunes (principalmente macrófagos) para impedir su germinación y por lo tanto la proliferación de hifas (principalmente neutrófilos) a través de los tejidos y de los capilares sanguíneos en la zona de contaminación.

25 Las directivas clínicas recomiendan el uso de amfotericina B como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva pulmonar. Sin embargo, la amfotericina B no se tolera bien, muestra un buen número de reacciones adversas. Además, la amfotericina B inhalada ha demostrado ser ineficaz como profilaxis en pacientes con neutropenia prolongada a continuación de la quimioterapia o el trasplante de médula ósea autóloga. Por estas razones, está  
30 contraindicada con frecuencia, y la terapia de primera línea, considerada como la clase oro estándar, son los derivados de azol (itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol). A pesar de esas terapias actuales (oral e intravenosa), una vez que se ha alcanzado la fase invasiva, la tasa de mortalidad va desde el 50 al 90% (en relación con la categoría y el estudio de la población. Para la mayor parte de pacientes de IC, la progresión puede ser  
35 terroríficamente rápida (por ejemplo, 7-14 días desde el comienzo hasta la muerte). Esta alta tasa de fracaso puede ser explicada por la concurrencia de varios factores. En primer lugar, la dificultad de la aspergilosis pulmonar invasiva para su diagnóstico en la primera fase de la enfermedad y una vez que ocurre el avance de las primeras manifestaciones se alcanza ya con frecuencia el estado invasivo. Otra razón importante de fracaso consiste en que las terapias existentes (oral, intravenosa) inducen a una cantidad de efectos colaterales e interacciones metabólicas debido a su alta exposición sistémica necesaria para alcanzar la concentración pulmonar adecuada. Además, debido  
40 a la pobre solubilidad en agua de los derivados de azol (por ejemplo, <1 µg/ml para el itraconazol), las terapias orales muestran una alta variación inter- e intra-individual en términos de biodisponibilidad que conducen a infra concentraciones terapéuticas en el tejido del pulmón. Otro factor importante consiste también en tener en cuenta en la explicación la alta tasa de fracaso del tratamiento. En efecto, para una actividad antifúngica óptima, se debe mantener una concentración mínima inhibitoria (MIC) en el epitelio pulmonar y en el tejido del pulmón. Con terapias convencionales (oral, IV), esas concentraciones no se pueden alcanzar en el interior de la lesión fúngica a pesar de  
45 las altas concentraciones sistémicas.

Por esas razones, el suministro pulmonar puede ser una alternativa interesante para profilaxis y/o tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva. Suministrando antifúngicos directamente al pulmón en el sitio de la infección, se  
50 pueden mantener de forma efectiva y directa concentraciones por encima del 90% de MIC en el tejido del pulmón mientras se minimiza la exposición sistémica y por lo tanto los efectos colaterales y las interacciones metabólicas. Sin embargo, para alcanzar ese resultado, el ingrediente activo pobremente soluble en agua debe ser suministrado eficazmente al pulmón y debe ser disuelto *in situ* tanto como sea posible.

Con el paso de los años, se ha desarrollado ampliamente el suministro de fármacos pulmonares. El interés en esta  
55 ruta particular de administración puede estar justificado por los numerosos problemas que supera y las ventajas que ofrece en situaciones particulares. En efecto, el suministro de fármacos pulmonares puede ser efectivo tanto para un suministro sistémico como para un suministro localizado, para tratar enfermedades sistémicas o del pulmón. Esta ruta no invasiva de administración evita el efecto hepático de primer paso que, por ejemplo, puede conducir a la inactivación del ingrediente farmacéutico activo (API) o a la formación de metabolitos tóxicos. Se ha demostrado  
60 el suministro de fármaco pulmonar requiere dosis más pequeñas que por vía oral para conseguir efectos terapéuticos pulmonares equivalentes. Esto puede ser particularmente interesante en el caso de enfermedades pulmonares infecciosas tratadas por inhalación de fármacos anti-infecciosos (como los derivados de azol) que presenten efectos colaterales sistémicos e interacciones metabólicas. De hecho, el suministro de fármaco pulmonar permite minimizar la concentración sistémica, así como los efectos colaterales, mientras que mantiene una  
65 concentración efectiva en el pulmón, directamente en el sitio de la infección. La administración de fármaco anti-infeccioso directamente al pulmón permite la minimización de las concentraciones sistémicas, y por lo tanto los

efectos colaterales sistémicos y las interacciones metabólicas que son muy pronunciadas con los fármacos antifúngicos comunes. Esas interacciones y los efectos colaterales son con frecuencia la razón de los fallos de tratamiento en diferentes poblaciones de pacientes.

5 Existen varias alternativas para conseguir la inhalación oral (suministro pulmonar). Los dispositivos inhaladores pueden ser clasificados en tres tipos diferentes, que incluyen los nebulizadores de líquido, los inhaladores de dosis medida de aerosol a presión (pMDIs), y los dispositivos de dispersión de polvo seco. Los dos primeros están perdiendo interés debido a que sus desventajas que pueden ser superadas mediante el uso de inhaladores de polvo seco (DPIs). Los principales problemas encontrados en la nebulización líquida son la inestabilidad del fármaco durante el almacenaje, el tiempo relativamente largo para conseguir la nebulización total, el riesgo de contaminación bacteriana, el alto coste, la baja eficiencia y la pobre reproducibilidad. Con relación a los pMDIs, una de las principales fuentes de fallo del procedimiento de administración es la necesidad de sincronización entre la activación de la dosis y la respiración. Por ese motivo, los DPIs están hoy en día en la parte más alta de interés de investigación en el campo del suministro pulmonar.

15 Con relación a los problemas que subyacen en lo que antecede, el problema a ser resuelto consiste en proporcionar a los pacientes, composiciones antifúngicas inhaladas que ofrezcan una alta deposición pulmonar y permitan un perfil de disolución adecuado *in situ* del ingrediente activo pobremente soluble en agua, permitiendo por tanto una eficacia optimizada del producto del fármaco. Adicionalmente, las composiciones inhaladas deben presentar un perfil de seguridad aceptable, deben ser estables, deben ser fáciles de administrar de una forma reproducible y precisa. El proceso de fabricación de dicha composición debe ser corto, simple, barato, ecológico, fiable, y respetuoso con el medio ambiente (sin solventes USP de clase 1 ó 2).

25 En primer lugar, una característica importante que la formulación debe poseer es un perfil de disolución *in vitro* mejorada y óptima (en comparación con el fármaco no formulado). El proceso de fabricación debe presentar la flexibilidad de controlar la velocidad de disolución del ingrediente activo para obtener un perfil farmacocinético óptimo, proporcionando con ello una respuesta terapéutica óptima. Un perfil farmacocinético óptimo corresponde a una optimización del tiempo de residencia pulmonar mientras se minimiza la absorción sistémica y la eliminación. Los compuestos de azol son sustancias pobremente solubles en agua (por ejemplo, la solubilidad del itraconazol de pH 7 es  $<1 \mu\text{g/ml}$ ) y la inhalación de un polvo insoluble puede conducir a: (i) una pobre tolerancia, y (ii) falta de eficacia. La baja mojabilidad de ingredientes activables pobremente solubles en agua puede causar irritación e inflamación en la mucosa pulmonar tras la inhalación. La mojabilidad de las partículas inhaladas ha de ser potenciada. Además, para que sean efectivos, los fármacos antifúngicos han de alcanzar tras la administración (en este caso, por inhalación) una concentración pulmonar que esté por encima de la MIC del hongo afectado. Se comprende normalmente que la forma activa de un fármaco es el estado disuelto. En otras palabras, la proporción disuelta de la dosis inhalada ha de ser mantenida en el epitelio del pulmón y en el tejido del pulmón por encima de la MIC de *Aspergillus*. Entonces, la velocidad de disolución del fármaco influirá directamente en la proporción de la dosis depositada que puede jugar su actividad antifúngica. Según se ha mencionado en lo que antecede, los compuestos de azol son un material a granel pobremente soluble y micronizado, que presenta una velocidad de disolución extremadamente pobre. La mejora de su velocidad de disolución y su mojabilidad, son en este caso necesarios para evitar una eliminación excesiva de la fracción no disuelta del fármaco por medio de los macrófagos alveolares en las vías respiratorias inferiores y del aclaramiento mucociliar en las vías respiratorias superiores. Sin embargo, la aceleración de la velocidad de disolución del ingrediente activo tiene que ser preferiblemente limitada a una determinada cantidad debido a que una velocidad de disolución demasiado rápida podría dar como resultado una absorción excesiva de la fracción disuelta en el compartimento sistémico y, por lo tanto, posiblemente a un efecto adverso. Una necesidad que la invención debe satisfacer consiste en la posibilidad de modificar la composición de polvo seco para mejorar y/o modular su velocidad de disolución mientras se mantiene una buena fluidez del polvo y altas propiedades de dispersabilidad. La velocidad de disolución del ingrediente activo debe ser mantenida en un rango determinado y debe ser posible hacer que varíe el perfil de disolución (mayor o menor cantidad de sustancia activa disuelta en el mismo instante de tiempo dentro del rango de disolución) con el fin de hacer que varíe la velocidad de disolución *in situ* y por tanto los efectos terapéuticos y colaterales.

55 En segundo lugar, el compuesto de azol tras la inhalación tiene que alcanzar el sitio de la infección. El polvo seco debe presentar un comportamiento aerodinámico optimizado. Eso significa que el polvo seco debe alcanzar el sitio de deposición potencial de los conidios donde los hongos pueden crecer e invadir la zona de tejido periférico. Con relación a todo esto, es obvio que, tras la aplicación de la dosis desde un inhalador de polvo seco, una fracción determinada de las partículas generadas han de presentar un rango de diámetro aerodinámico similar al de los conidios fúngicos (entre 1,9 y 6  $\mu\text{m}$ ) para proporcionar al pulmón una dosis antifúngica apropiada. Las partículas generadas desde un dispositivo inhalador en estado de respiración, deben presentar un alto porcentaje de partículas que tengan un diámetro aerodinámico menor de 6  $\mu\text{m}$ . Este porcentaje influirá directamente en la dosis que realmente alcance los pulmones. El comportamiento aerodinámico de las partículas se determina por medio de su tamaño y su composición. Según se ha descrito en lo que antecede, la formulación debe presentar un perfil de disolución optimizado para obtener un perfil farmacocinético óptimo *in vivo*. Una vez que se ha desarrollado una composición optimizada, debe ser posible modificar su comportamiento aerodinámico con el fin de modular la fracción de partículas finas de polvo para alcanzar una deposición de dosis adecuada que pueda ejercer correctamente su actividad fúngica (dependiendo de su perfil de velocidad de disolución).

En tercer lugar, hay otro punto primordial que debe ser tomado en consideración. En efecto, tras la inhalación, el polvo seco debe presentar un buen perfil de seguridad y debe ser compatible con la membrana pulmonar para evitar hiper-sensibilidad, tos, espasticidad de las vías respiratorias o inflamación. La mejora de la velocidad de disolución, necesaria en este caso particular, necesita con frecuencia el uso de excipientes específicos que pueden causar reacción adversa o que no son adecuados para su administración pulmonar. Puesto que la documentación sobre el perfil de seguridad del excipiente inhalado es muy limitada, para evitar toxicidad pulmonar tras la inhalación, el componente fisiológico usado, reconocido generalmente como seguro (GRAS) y los excipientes autorizados, deben ser privilegiados en formulaciones pulmonares (por ejemplo, véase la base de datos de la Administración de Alimentos y Drogas ((base de datos de FDA) de U.S.). Ésta es una limitación real debido a que los excipientes autorizados son muy limitados y principalmente endógenos o derivados de sustancias endógenas para el pulmón que se reconocen como excipiente de GRAS. Además, considerando de nuevo el perfil de seguridad de la formulación, el proceso de fabricación debe evitar preferentemente el uso de solventes de clase 1 y 2 de la Convención de Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y de la Farmacopea Europea, debido a su alta toxicidad y bajo nivel residual tolerado en formulaciones farmacéuticas. Desde una perspectiva ecológica, el uso de solvente solamente de clase 3 salva riesgos de polución considerablemente reducida de los excipientes y riesgos de contaminación peligrosa de los operadores que no son nada despreciables. Esto reduce también el coste de fabricación al reducir los recursos que deben ser implementados para evitar la contaminación de los operadores o las fugas al medio ambiente.

En cuarto lugar, el polvo para su uso en el inhalador de polvo seco debe presentar una buena fluidez, una baja tendencia a la aglomeración para un fácil procesamiento a escala industrial.

Finalmente, el proceso de fabricación debe ser simple, continuo y estar diseñado para ser realizado en una o dos etapas para obtener el producto seco final.

Existe una necesidad de desarrollar un proceso simple, flexible, usando solamente un excipiente de GRAS autorizado y solventes de bajo potencial tóxico para producir un polvo seco para inhalación en el tratamiento de aspergilosis invasiva pulmonar, (i) que permita mejorar y/o controlar la velocidad de disolución del ingrediente activo, (ii) que permita la modificación del comportamiento aerodinámico de la partícula mientras mantiene la mejora y/o la modificación de la velocidad de disolución, (iii) que presente buenas propiedades de fluidez, y (iv) que envuelva un proceso de fabricación que sea simple, fiable, reproducible y relativamente barato.

La presente invención permite producir un polvo seco con un alto porcentaje de partículas que presentan el mismo diámetro aerodinámico que los conidios inhalados. Esta fracción de partículas presenta un perfil de disolución mejorado y/o controlado en comparación con un medicamento no formulado. Este perfil de liberación puede ser modificado usando solamente sustancias endógenas o de GRAS y solventes de bajo potencial de toxicidad. El proceso completo consiste en un procedimiento de una o dos etapas.

#### **Antecedentes de la invención**

Se han desarrollado varias alternativas para el desarrollo de una formulación adecuada para la administración pulmonar de compuesto pobremente soluble. La mayor parte de estas invenciones divulgan una estrategia de proceso o formulación, pero ninguna de ellas satisface todas las necesidades descritas en lo que antecede.

Con relación a los problemas que subyacen en lo anterior, el problema que ha de ser resuelto consiste en proporcionar a los pacientes composiciones inhaladas antifúngicas que ofrezcan una alta deposición pulmonar y al mismo tiempo permitan un perfil de disolución adecuado del ingrediente *activo* pobremente soluble en agua *in situ*, permitiendo por lo tanto una eficacia optimizada del producto del fármaco. Adicionalmente, las composiciones inhaladas deben presentar un perfil de seguridad aceptable, deben ser estables, deben ser fáciles de administrar de una manera reproducibile y precisa. El proceso de fabricación de dicha composición debe ser corto, simple, barato, ecológico, fiable y respetuoso con el medio ambiente (sin solventes USP de clase 1 o 2).

Numerosos inventores han desarrollado suspensiones, nanosuspensiones y soluciones de ingredientes activos pobremente solubles adecuados para nebulización (patente de EE.UU. n° 6.264.922 B1, publicación de patente alemana n° 10145361 A1, publicación internacional PCT n° WO 03035031, publicación internacional PCT n° WO 2009/137611 A2). Pero según se ha mencionado anteriormente, la administración pulmonar por nebulización presenta problemas y desventajas tal como la inestabilidad del fármaco, un tiempo largo para conseguir una administración de dosis total, riesgo de contaminación bacteriana, alto coste, baja eficacia y pobre reproducibilidad. Además, esas estrategias, debido a la solubilidad inherente de nanopartículas del fármaco, no permiten la optimización de la velocidad de disolución de la droga.

La publicación internacional PCT n° WO 2009/106333 A1 describe una nueva nanosuspensión de derivados de azol antifúngicos con un perfil de pureza mejorado. Este perfil de alta pureza se garantiza mediante un proceso de producción de alta calidad que minimiza la contaminación de la formulación que pudiera proceder de los equipos. Eso asegura una toxicidad mínima que pueda ser causada por impurezas insolubles inorgánicas.

La publicación canadiense nº 2014401 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar infecciones invasivas fúngicas por inhalación. Ésta describe polvo seco para inhalación en donde el ingrediente activo micronizado se mezcla con un portador aceptable. Estas composiciones permiten una penetración profunda del ingrediente activo en el pulmón, pero no fomentan ninguna velocidad de disolución.

Muchos otros grupos de investigación han mostrado interés en el desarrollo de un fármaco formulado como polvo seco para inhalación, que presente una solubilidad mejorada.

La patente de EE.UU. nº 6.645.528 B1 divulga un método de fabricación de matrices de medicamento porosas que presentan una velocidad de disolución más rápida que el material a granel y que las matrices de medicamento no porosas del mismo fármaco. El producto matricial podría ser administrado por inhalación en forma de polvo seco. En el procedimiento de fabricación, el ingrediente activo se disuelve en un solvente volátil para formar una solución de medicamento. Un agente de formación de poro se combina con la solución de medicamento para formar una emulsión, suspensión o segunda solución. El solvente volátil y el agente de formación de poro son retirados a continuación (preferiblemente mediante secado por pulverización) para producir la matriz porosa de medicamento. El agente de formación de poro puede ser un líquido volátil o un sólido volátil, preferentemente una sal volátil que sea inmiscible con el solvente volátil. Los autores describen que el uso de un agente de formación de poro fue la característica crítica para el aumento de la velocidad de disolución del ingrediente activo. Sin embargo, éstos no han mencionado o demostrado que mediante este proceso in vitro, la velocidad de disolución y el comportamiento aerodinámico de las partículas inhaladas puedan ser optimizados. Además, no se ha descrito ningún ejemplo de impactación in vitro ni de pruebas de disolución diseñadas específicamente para polvo seco para inhalación. En otro aspecto, el solvente y el excipiente utilizados en todos los ejemplos no fueron conformes con los requisitos de toxicidad en el campo de la administración pulmonar. Este concepto de formulación ha sido desarrollado preferentemente para producir formulaciones parenterales que necesitan una etapa de re-dispersión en solución antes de la administración. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0105821 A1 aplicó este concepto al polvo seco para inhalación en la formulación de liberación sostenida producida para inhalación, e incluía la descripción de una aplicación a agentes antifúngicos tales como los derivados de azol, pero no se proporcionaron ejemplos.

La patente de EE.UU. nº 7.521.068 B2 describe las formulaciones y el procedimiento de fabricación asociado para aerosol de dispersión de nanopartículas, y la preparación de formulaciones de aerosol a base de propelente. La dispersión acuosa de polvo seco descrita en esa memoria contenía partículas del fármaco insolubles (incluyendo los derivados de azol) que tenían un modificador superficial en su superficie. En el modificador de superficie están incluidos los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos. Tales excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes.

La formulación de polvo seco se obtiene mediante secado de una nanosuspensión acuosa. Con anterioridad al secado, la dispersión acuosa de medicamento y el modificador superficial puede contener un diluyente disuelto tal como azúcares.

Con relación a nuestra situación particular (optimización del tiempo de residencia en el pulmón mientras se minimiza la absorción y la eliminación sistémica), en que la velocidad de disolución es primordial, esa invención presenta algunas desventajas. En efecto, se ha hecho hincapié correctamente sobre la ventaja de que la reducción de tamaño aporta una mejora de la velocidad de disolución puesto que existe proporcionalidad entre la velocidad de disolución de API sólido y su área superficial disponible para la disolución según se ha descrito mediante la ecuación de Nernst-Brunner/Noyes-Whitney. Pero no resulta posible con este proceso de fabricación modificar la velocidad de disolución de la nanopartícula sólida presente en la formulación. La velocidad de disolución del API sólido tras la inhalación podría ser inherente a la velocidad de disolución de nanopartículas que puede conducir a una absorción excesiva en el compartimento sistémico potenciando por lo tanto la probabilidad de reacciones adversas, interacciones de medicamento-medicamento y metabólicas que podrían inducir fallos en el tratamiento. La velocidad de disolución de nanopartículas es por lo general tremendamente rápida y la presente invención no establece claramente la posibilidad de retardar, reducir o controlar la velocidad de disolución del ingrediente activo. Adicionalmente, se necesita un modificador superficial para estabilización de la nanosuspensión y esto dará como resultado un aumento de la mojabilidad superficial de partículas y consiguientemente de la velocidad de disolución de las mismas. Además, los diluyentes y excipientes que pueden ser añadidos con anterioridad a la etapa de secado de la nanosuspensión acuosa están limitados a componentes hidrofílicos y no pueden ser hidrofóbicos debido a la naturaleza acuosa de los dispersantes descritos. Una vez que este diluyente entra en contacto, tras la inhalación, con el surfactante pulmonar acuoso, su disolución será rápida y no podrá ser posible modificar la velocidad de disolución de nanopartículas, conduciendo por tanto su absorción sistémica a una eliminación excesiva.

La publicación internacional PCT nº WO 2004/060903 A2 divulga una concentración pulmonar y un tiempo de residencia efectivos para la amfotericina B tras la inhalación para tratar o proporcionar una profilaxis frente a la infección fúngica. Sin embargo, los recientes datos sindicados que la toxicidad relativa a este tipo de formulación es una seria limitación para la administración pulmonar que no puede ser aceptada (Spickard y Hirschmann, Archivos de Medicina Interna 1994, 154(6), 686). Adicionalmente, se ha demostrado que la amfotericina B es ineficaz como

profilaxis en pacientes con neutropenia prolongada a continuación de la quimioterapia o trasplante de médula ósea autóloga. Las formulaciones descritas en esta memoria son formulaciones basadas en complejos de lípidos de anfotericina B, que pueden ser desventajosas para los derivados de azol debido a su pobre solubilidad. En la descripción de la invención, los derivados de azol están incluidos, pero no se ha incluido ningún ejemplo de esta clase farmacéutica. No se ha definido ningún procedimiento de fabricación específico que permita la optimización de esa concentración y ese tiempo de residencia. Los métodos de producción de formulaciones a base de lípido/fosfolípido han sido descritos, pero esos procesos son específicos de la anfotericina B (formación compleja) y no podrían ser aplicados a compuestos diferentes tales como los derivados de azol.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2007/0287675 A1 describe composiciones inhalables y métodos para realizar tales composiciones. Las composiciones están constituidas por uno o más agregados respirables que comprenden uno o más agentes activos pobremente solubles en agua. Tras la inhalación, esas composiciones permiten alcanzar una concentración pulmonar máxima de al menos 0,25 µg/g que puede ser mantenida durante un período determinado. Los inventores describen una serie de métodos que pueden ser usados para preparar esos agregados respirables. Esos métodos comprenden congelación ultra rápida (publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0137070), congelación de pulverización en líquido (patente de EE.UU. nº 6.862.890), precipitación evaporativa en solución acuosa (patente de EE.UU. nº 6.862.890), precipitación de control (publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2003/0049323), soluciones de fase interna alta (patente de EE.UU. nº 5.539.021 y nº 5.688.842). Demuestran, en un ejemplo comparativo, la posibilidad de proporcionar agregados con diferente velocidad de disolución in vitro, pero no con el mismo proceso de fabricación. Sus procesos incluyen el uso de surfactante en una proporción determinada. Esas proporciones se fijan de modo que se genere un tamaño controlado de partícula y no para modular las propiedades de disolución de la sustancia del medicamento. No se divulgan ejemplos de pruebas de impactación ni los resultados in vitro, específicamente diseñados para secar el polvo para inhalación. En todos los ejemplos proporcionados en la memoria se requirió el uso de solvente de clase 1 y 2, tóxico tras la inhalación, para la estabilización total del itraconazol.

La solubilización de drogas en co-solventes o soluciones micelares, es otra de las posibilidades de mejorar y/o modificar la velocidad de disolución de ingredientes activos pobremente solubles en agua. Sin embargo, esas clases de formulaciones están también diseñadas para ser administradas por nebulización y no como polvo seco para inhalación. La complejación con ciclodextrina es otra estrategia para mejorar la velocidad de disolución de una sustancia pobremente soluble cuando se formula como polvo seco para inhalación. Sin embargo, la ciclodextrina ha demostrado, tras la inhalación, que induce signos de reacción inflamatoria y su perfil de seguridad no está, en estos momentos, suficientemente claro. Los surfactantes poliméricos tales como los co-polímeros de polioxietileno y de polioxipropileno han sido usados en varias formulaciones DPI presentando una velocidad de disolución in vitro mejorada (McConville et al., 2006). Se ha apreciado que esos polímeros producen una ligera alveolitis tras 2 semanas de exposición en un estudio de toxicidad de inhalación. La formación de formas de sales con perfiles de disolución incrementados y la formación de dispersión sólida, son también técnicas comunes en el campo de la formulación para mejorar la velocidad de disolución de sustancias pobremente solubles.

Otra posibilidad de mejorar la velocidad de disolución de un fármaco es la modificación de la forma física del ingrediente activo seco. Tanto la nanonización de partículas cristalinas secas como la formación de una forma seca amorfa del medicamento, inducen a una mejora de la velocidad de disolución de la sustancia. Sin embargo, el secado de las partículas induce en general a su agregación y a continuación a una pérdida de mejora de la velocidad de disolución debido a la reducción del área superficial total disponible para el medio de disolución. Además, existe una necesidad de formar partículas con un diámetro aerodinámico determinado que alcancen, tras la inhalación, el sitio de infección del sitio de colonización de *Aspergillus* (con relación a su diámetro aerodinámico). La dispersión de esas partículas de nanotamaño cristalinas y/o amorfas en un excipiente aceptable para la inhalación, es una alternativa interesante para formar partículas con un diámetro aerodinámico apropiado y para mantener la mejora de la velocidad de disolución de las partículas secas generadas o la velocidad de disolución retardada del ingrediente activo (en comparación con otra formulación). Todos los excipientes y solventes en uso han de ser fisiológicamente tolerados o reconocidos como un ahorro para minimizar la toxicidad potencial tras la inhalación o durante la producción, y para reducir las contaminaciones medioambientales peligrosas.

La presente invención proporciona un procedimiento de una o dos etapas para producir este tipo de polvo seco usando solamente excipiente/solvente seguro y autorizado. Este polvo seco presenta una buena fluidez. Los polvos secos producidos presentan características aerodinámicas apropiadas (con relación a los conidios inhalados) una vez emitidos desde un dispositivo inhalador de polvo seco. El concepto de formulación permite la mejora y/o la modificación/el control de la velocidad de disolución del ingrediente activo pobremente soluble, para obtener una formulación que pueda minimizar la absorción sistémica mientras optimiza el tiempo de residencia en el pulmón y con ello su eficacia.

### Sumario de la invención

El objeto de la presente invención está definido en las reivindicaciones independientes anexas. Las realizaciones preferidas están definidas en las reivindicaciones dependientes.

En una primera realización, el objeto de la presente invención es el de partículas (X) secas en espray, para una composición de inhalación que comprende: (a) entre 5 y 50% en peso de al menos un derivado de azol en estado amorfo y (b) al menos un agente matricial para la composición seleccionado en el grupo consistente en poliol tal como sorbitol, manitol y xilitol; un monosacárido tal como glucosa y arabinosa; un disacárido tal como lactosa, maltosa, sacarosa y dextrosa; colesterol, y una mezcla cualquiera de los mismos. Con preferencia, dicho agente matricial es manitol o colesterol. Ventajosamente, la relación de peso del (de los) derivado(s) de azol/agente(s) matricial(es) está entre 0,5/99,5 y 40/60, con preferencia entre 1/99 y 35/65, más preferiblemente entre 10/90 y 35/65. Dicho derivado de azol no comprende ningún compuesto del grupo consistente en omeprazol, esomeprazol, lanzaprazol, pantoprazol y rabeprazol.

En particular, dichas partículas comprenden además un surfactante y con preferencia comprenden entre 0,1 y 5% en peso del surfactante. Ventajosamente, dicho surfactante se selecciona a partir de lecitina, derivados fosfolípidos tales como ácidos fosfáticos, fosfatidil colina (saturada e insaturada), fosfatidil etanol amina, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, fosfatidil inositol, dioleoilfosfatidilcolina, dismiristoil fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoil fosfatidilcolina, diaraquidoil fosfatidilcolina, dibenoil fosfatidilcolina, ditricosanoil fosfatidilcolina, dilignocerilfosfatidilcolina, dismiridoilfosfatidiletanolamina, dimaltoil-fosfatidiletanolamina, pipalmitoleoil-fosfatidiletanolamina, diestearoil-fosfatidiletanolamina, dimiristorilfosfatidilglicerol, dipalmitofosfatidil glicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, y más preferiblemente, derivados hidrogenados o vitaminas modificadas que comprenden derivados de  $\alpha$ -tocoferoles.

El objeto de la presente invención consiste también en una composición de polvo seco en espray para inhalación que comprende las partículas (X), en donde dicha composición comprende al menos un 50% del agente matricial y proporciona una velocidad de disolución de dicho derivado de azol de al menos un 5% en 10 minutos, un 10% en 20 minutos, y un 40% en 60 minutos cuando se prueba en el aparato de disolución de tipo 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos a 50 vueltas por minuto, 37 °C en 900 mililitros de un medio de disolución acuosa ajustado a pH 1,2 y que contiene un 0,3% de laurilsulfato de sodio. Dicha composición proporciona con preferencia una Fracción de Partícula Fina del derivado de azol de al menos un 35% de la dosis nominal total del azol en el polvo siguiendo el método "preparaciones para inhalación: evaluación de partículas finas" usando el Impingente de Líquido Multifase, Aparato C – capítulo 2.9.18 de la Farmacopea Europea.

Ventajosamente, dicha composición comprende además otro tipo de partículas (Y) que contienen: (a) entre 5 y 50% en peso de al menos un derivado de azol en estado amorfo, (b) al menos un agente matricial, y (c) un surfactante. Dichas partículas (Y) contienen con preferencia entre 0,5 y 5% en peso del surfactante.

Ventajosamente, dicha composición comprende además otro tipo de partículas (Z) que contienen además hasta un 20% en peso de nanopartículas del derivado de azol en estructura cristalina que tiene un tamaño medio comprendido entre 0,1 y 1  $\mu\text{m}$ .

En particular, dicha composición proporciona una velocidad de disolución del derivado de azol del 5 al 50% en 5 minutos, 10 a 60% en 10 minutos, 15 a 90% en 20 minutos y 40 a 100% después de 60 minutos.

Con preferencia, el (los) derivado(s) de azol se selecciona(n) a partir de miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, isoconazol, cetoconazol, oxiconazol, bifonazol, fenticonazol, tioconazol, terconazol, sulconazol, ravuconazol, econazol, tereconazol, con preferencia itraconazol.

El objeto de la presente invención consiste también en un método para preparar dichas partículas secas en espray y dicha composición, que comprende las siguientes etapas:

a) preparar una composición líquida que comprende:

i. un portador líquido elegido a partir de un solvente de clase 3 conforme a la Farmacopea Europea tal como ácido acético, heptano, acetona, isobutil acetato, anisoll, isopropil acetato, 1-butanol, metil acetato, 2-butanol, 3-metil-1-butanol, butil acetato, metiletilcetona, ter-butilmetil éter, metilisobutilcetona, cumeno, 2-metil-1-propanol, dimetil sulfóxido, pentano, etanol, 1-pentanol, etil acetato, 1-propanol, etil éter, 2-propanol, etil formato, propil acetato, ácido fórmico, o una mezcla de los mismos, o la mezcla de solvente de ese tipo con agua,

ii. al menos un derivado de azol en solución en dicho portador líquido, y

iii. al menos un agente matricial en solución en dicho portador líquido,

en donde la relación de peso del (de los) derivado(s) de azol/agente(s) matricial(es) está entre 0,5/99,5 y 40/60, con preferencia entre 1/99 y 35/65, más preferiblemente entre 10/90 y 35/65;

b) secado por pulverización de la composición líquida para producir partículas para la composición de polvo seco.

Con preferencia, dicho método comprende además las etapas de:

c) preparar otra composición líquida que comprende un portador líquido seleccionado a partir de un solvente de clase 3 o de una mezcla cualquiera de todos o más solventes con o sin agua y de al menos un agente matricial en solución en dicho portador líquido, en donde la composición líquida comprende además:

- 5 i. al menos un derivado de azol en solución en dicho portador líquido y al menos un surfactante, y/o
- ii. nanopartículas de al menos un derivado de azol que tienen un tamaño medio de entre 0,1 y 1  $\mu\text{m}$ ;
- 10 d) secado por pulverización de dicha composición líquida proporcionada por la etapa (c) para producir partículas para la composición de polvo seco; y
- e) mezclar físicamente las partículas obtenidas mediante las etapas (b) y (d).

15 El objeto de la presente invención consiste también en una composición líquida que comprende:

i. un portador líquido seleccionado a partir de un solvente de clase 3 conforme a la Farmacopea Europea, tal como ácido acético, heptano, acetona, isobutil acetato, anisol, isopropil acetato, 1-butanol, metil acetato, 2-butanol, 3-metil-1-butanol, butil acetato, pentano, etanol, 1-pentanol, etil acetato, 1-propanol, etil éter, 2-propanol, etil formato, propil acetato, ácido fórmico, o una mezcla de los mismos, o la mezcla de un solvente de ese tipo con agua,

20 ii. al menos un derivado de azol en solución en dicho portador líquido, y

25 iii. al menos un agente matricial en solución en dicho portador líquido;

en donde la relación de peso del (de los) derivado(s) de azol/agente(s) matricial(es) está comprendida entre 0,5/99,5 y 40/60, preferiblemente entre 1/99 y 35/65, más preferiblemente entre 10/90 y 35/65.

30 Con preferencia, dicha composición líquida comprende además al menos un surfactante y/o nanopartículas de al menos un derivado de azol que tiene un tamaño medio entre 0,1 y 1  $\mu\text{m}$ .

### Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 son curvas de calentamiento de MDSC de itraconazol secado por pulverización.

La figura 2 es un perfil de disolución in vitro de itraconazol a granel cristalino micronizado, itraconazol puro amorfo y formulación de polvo secado por pulverización, de acuerdo con la presente invención (ejemplo 1B) que comprende matricial hidrofílico e itraconazol.

40 La figura 3 muestra patrones de deposición in vitro (media  $\pm$ S.D. núm. 3) de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 2A a 2D), determinados con un dispositivo MsLI de Axhaler®. Los resultados están expresados como porcentaje de itraconazol (expresado en función de la dosis nominal) recuperado desde el dispositivo y cada parte del impactador (garganta, fase 1, 2, 3, 4 y filtro). Se usaron las condiciones siguientes: 100 ml/min, 2,4 s. Se usaron tres cápsulas núm. 3 de HPMC, rellenas con una cantidad de formulación correspondiente a 2,5 mg de itraconazol por cada prueba.

La figura 4 es un perfil de disolución in vitro de itraconazol cristalino a granel y de formulaciones secadas por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 2A a 2D).

50 La figura 5 son fotografías SEM de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E) y de itraconazol secado por pulverización (ejemplo 3F) con una ampliación x1000.

55 La figura 6 son las curvas de calentamiento de MDSC de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E), itraconazol secado por pulverización (ejemplo 3F) y manitol secado por pulverización.

60 La figura 7 son patrones de deposición in vitro (media  $\pm$ S.D. núm. 3) de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E) determinados con un dispositivo MsLI de Axhaler®. Los resultados se exponen como porcentaje de itraconazol (expresado en función de la dosis nominal) recuperado del dispositivo y de cada parte del impactador (garganta, fase 1, 2, 3, 4 y filtro). Se usaron las condiciones siguientes: 100 ml/min, 2,4 s. Tres cápsulas de HPMC núm. 3 rellenas con una cantidad de formulación correspondiente a 2,5 mg de itraconazol por cada prueba.

65 La figura 8 es un perfil de disolución in vitro de itraconazol a granel cristalino micronizado, itraconazol amorfo secado por pulverización (ejemplo 3F) y formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E).



La figura 9 es un perfil de disolución in vitro de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E), donde la curva A define la velocidad de disolución del 5% en 10 minutos, 10% en 20 minutos y 40% en 60 minutos.

5 La figura 10 es un perfil de disolución in vitro de formulaciones de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención (ejemplos 3A a 3E) donde las Curvas B y B' definen la velocidad de disolución del 5% en 5 minutos, 10% en 10 minutos, 15% en 20 minutos y 40% en 60 minutos, y la de 50% en 5 minutos, 60% en 10 minutos, 90% en 20 minutos y 100% en 60 minutos, respectivamente.

10 La figura 11 es un perfil de disolución in vitro de itraconazol a granel cristalino micronizado y de formulación de polvo secado por pulverización conforme a la presente invención que comprende itraconazol, colesterol y fosfolipón (ejemplo 4).

15 La figura 12 es un perfil de disolución in vitro de itraconazol a granel cristalino micronizado y de formulaciones de polvo secado por pulverización que comprende itraconazol y manitol de acuerdo con la presente invención, es decir, partículas que no contienen nanopartículas cristalinas de itraconazol (ejemplo 5A) y partículas que contienen nanopartículas cristalinas de itraconazol (ejemplo 5B).

## 20 Descripción de la invención

Esta invención se refiere a una formulación de polvo seco para inhalación de derivados de azol con la provisión de que dicho derivado de azol no es un compuesto del grupo consistente en la familia de omeprazol, esomeprazol, lansaprazol, pantoprazol, y rabeprazol, y a un proceso para proporcionar el mismo.

25 Los derivados de azol pueden ser seleccionados en el grupo consistente en miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, isoconazol, cetoconazol, oxiconazol, bifonazol, fenticonazol, tioconazol, terconazol, sulconazol, ravuconazol, econazol, terconazol.

30 El polvo seco de la invención puede presentar propiedades de alta dispersabilidad para optimizar, tras la inhalación desde un dispositivo inhalador, la proporción de partículas que presenten un rango de diámetro aerodinámico apropiado.

35 Rango aerodinámico apropiado se refiere al diámetro aerodinámico que presentan los conidios inhalados. Las partículas generadas desde un dispositivo inhalador en condiciones de respirar, deben presentar el mismo rango aerodinámico que los conidios de aspergillus inhalados (1,9 – 6 µm) para alcanzar los sitios de infección potenciales para un objetivo de tratamiento óptimo y con efectividad.

40 Ventajosamente la composición de polvo seco se basa en el uso de excipientes de componentes exclusivamente fisiológicos, seguros, generalmente reconocidos como excipientes de ahorro (GRAS), excipientes autorizados por la FDA para terapia de inhalación para garantizar un buen perfil tras la inhalación y que son compatibles con la membrana pulmonar para evitar una hiperreactividad, tos, espasticidad o inflamación de las vías respiratorias.

45 El proceso de fabricación requiere una o dos etapas para obtener el producto seco final y todas las técnicas usadas se realizan para un escalado fácil para la producción industrial con tamaño de lotes. El polvo seco en sí mismo está diseñado para poseer propiedades de fluidez aumentadas para un fácil procesamiento a escala industrial.

50 El polvo seco está diseñado específicamente para inhalación oral para tratar o proporcionar profilaxis frente a aspergilosis pulmonar invasiva. Los derivados de azol son tales que permiten que la velocidad de disolución pueda ser mejorada en distinta medida y/o modificada variando la composición del polvo seco. La mejora puede ser controlada modificando la composición del polvo seco y/o el estado físico del ingrediente farmacéutico activo o combinando con anterioridad a la administración diferentes realizaciones de la invención.

55 Esto resulta ventajoso debido a que la modificación de la velocidad de disolución (API) puede superar in vivo los mecanismos de aclaramiento y absorción que conducen a la reducción de la proporción de fármaco en el sitio de la infección.

60 El polvo seco está constituido por micropartículas matriciales. Las micropartículas matriciales están constituidas por un componente fisiológico, seguro, o por un excipiente de inhalación autorizado por la FDA en donde el ingrediente se dispersa en un estado físico modificado. Tras la inhalación de esas micropartículas, tras la disolución o erosión de la matriz, el ingrediente activo expondrá un área superficial a la mucosa pulmonar más alta que la misma dosis de micropartículas de ingrediente activo puro secadas por pulverización, dando como resultado una velocidad de disolución mejorada.

65 La naturaleza del agente matricial influye directamente en el perfil de disolución del ingrediente activo. El agente matricial puede ser: (i) hidrofílico para liberar directamente el ingrediente activo cuando esté en contacto con la

mucosa pulmonar, (ii) hidrofóbico para retardar la liberación del ingrediente activo, (iii) una mezcla de agente hidrofílico e hidrofóbico (en diferentes proporciones) para obtener un perfil de liberación intermedio.

5 Los agentes matriciales son excipientes de componente fisiológico, excipientes GRAS, excipientes autorizados por la FDA para terapia de inhalación que eviten en la medida de lo posible la toxicidad pulmonar o sistémica. Los agentes matriciales pueden ser combinados entre sí para conferir al polvo seco las características deseadas de fluidez, aerodinámicas y de disolución. El agente matricial es necesario en la composición.

10 El agente matricial puede ser seleccionado en el grupo consistente en alcoholes de azúcares, polioles tales como sorbitol, manitol y xilitol, y azúcares cristalinos, incluyendo los monosacáridos (glucosa, arabinosa) y disacáridos (lactosa, maltosa, sacarosa, dextrosa) y colesterol.

15 En una realización de la invención, el API está en su mayor parte en estado amorfo. La proporción de ingrediente activo amorfo (en porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo de la invención) va desde el 51% al 100%, con preferencia entre el 70% y el 100%, e incluso más preferiblemente es del 100%.

20 Una manera de obtener un compuesto amorfo consiste en pulverizarlo a partir de una solución debido a que la rápida evaporación del solvente durante el proceso de secado no deja tiempo suficiente para que las partículas sólidas recristalicen. Sin embargo, los compuestos de azol y en particular el itraconazol, son solo escasamente solubles en solvente cloruro tal como el diclorometano y el cloroformo los cuales, debido a su alta toxicidad, no son recomendables para la preparación de formulaciones farmacéuticas. La invención proporciona métodos para obtener un producto amorfo mediante secado por pulverización del API a partir de una solución usando solamente un solvente de clase 3. Esos solventes están considerados como solventes de bajo potencial tóxico y ofrecen por tanto un mejor perfil de seguridad en caso de inhalación de residuos. Esta categoría de solventes incluye ácido acético, 25 heptano, acetona, isobutil acetato, anisol, isopropil acetato, 1-butanol, metil acetato, 2-butanol, e-metil-1-buanol, butil acetato, metiletilcetona, ter-butilmetil éter, metilisobutilcetona, cumeno, 2-metil-1-propanol, dimetil sulfóxido, pentano, 1-pentanol, etil acetato, 1-propanol, etil éter, 2-propanol, etil formato, propil acetato, ácido fórmico o mezclas de los mismos.

30 Mediante el secado por pulverización de una solución orgánica de ingrediente activo es posible obtenerlo tras el proceso de secado en un estado amorfo con un tamaño geométrico apropiado para terapia de inhalación (< 5 µm). Esto puede hacerse a partir de una solución orgánica saturada de medicamento. Sin embargo, la solubilidad de los derivados de azol tal como el itraconazol en solventes de clase 3, es extremadamente baja. Estas bajas concentraciones podrían no ser óptimas para una buena recuperación del polvo seco después del secado. A efectos de obtener una buena recuperación del polvo seco después del secado, se pueden seleccionar derivados de azol con una solubilidad más alta en vez de itraconazol. Se puede añadir un agente matricial antes del secado por pulverización de esta clase de soluciones para aumentar la concentración total de soluto. Se puede añadir un ácido en un solvente orgánico precalentado de clase 3 con el fin de aumentar la solubilidad del compuesto de azol pobremente soluble, tal como itraconazol. Una solución orgánica que comprende compuesto(s) de azol, puede ser también calentada a alta temperatura bajo agitación magnética para obtener una solubilidad incrementada del (de los) compuesto(s) de azol. Esas opciones solamente permiten la disolución de los excipientes hidrofóbicos en la solución. Una cantidad determinada de agua puede ser añadida a uno de esos tipos de soluciones con el fin de permitir disolver tanto los ingredientes activos pobremente solubles como los excipientes hidrofílicos e hidrofóbicos. Esto puede ser particularmente interesante a efectos de modificar la velocidad de disolución del ingrediente activo, el tamaño de partícula, el comportamiento aerodinámico y las propiedades del flujo. La relación preferente de agua respecto a solvente orgánico (en porcentaje de volumen respecto a volumen) son de 0 a 50%, con preferencia entre 0% y 30%, más preferiblemente entre 10% y 30%, e incluso más preferiblemente entre 20% y 30%.

50 Desde un punto de vista termodinámico, debido a su estructura no organizada, los compuestos amorfos presentan la ventaja de poseer una solubilidad más alta que el mismo compuesto cristalino. En la práctica, durante la disolución, los compuestos amorfos recristalizan con frecuencia a un estado cristalino de energía más baja que presenta una solubilidad más baja que la del producto inicial. La invención proporciona formulaciones en las que un compuesto activo está en estado amorfo y está formulado de modo que su disolución ocurre antes de la recristalización completa del medicamento, conduciendo a un producto de velocidad de disolución mejorada. En efecto, las mejoras y la ampliación del área superficial de la formulación de polvo seco que llegan al sitio local de un paciente pueden ser obtenidas mediante el secado por pulverización de una solución de un ingrediente activo junto con un agente matricial hidrofílico que proporciona partículas que comprenden el ingrediente activo en estado amorfo dispersas en el agente matricial. Tales mejoras en el área superficial pueden acelerar la velocidad de disolución del ingrediente activo evitando una recristalización excesiva con anterioridad a la disolución.

60 También puede ocurrir la recristalización de medicamentos amorfos durante el almacenaje, lo que conduce a una reducción del rendimiento del producto de la disolución. Un aspecto de la presente invención proporciona un producto amorfo estable cuando se formula en forma de dispersión sólida del ingrediente activo en un agente matricial.

65 En una composición de la invención, la cantidad de derivados de azol que puede ser incorporada en el (los)

agente(s) matricial(es) va desde 0,5 a 40%, con preferencia desde 1 a 35%, más preferiblemente desde 10 a 35% en peso.

5 Sorprendentemente, es posible variar la concentración de la solución secada por pulverización o de la relación de agente matricial/API para modificar el comportamiento aerodinámico de las partículas generadas. Variando la concentración en solución o la relación de agente matricial/API se puede modificar directamente el diámetro geométrico y la densidad de las partículas secadas, y de ese modo su diámetro aerodinámico, el cual modificará también directamente su comportamiento aerodinámico. Modificar uno de esos parámetros conducirá a la formación de partículas que presenten un comportamiento aerodinámico diferente mientras presentan una velocidad de disolución similar. Esto puede ayudar a proporcionar polvo seco con una velocidad de disolución optimizada que penetrará en el pulmón en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis antifúngica apropiada a partir de una dosis nominal predeterminada. La variación de esos parámetros permite entonces la optimización de la dosis de partícula fina (FDP) del polvo secado por pulverización mientras mantiene una velocidad de disolución mejorada.

15 Con preferencia, la cantidad de derivado de azol añadida a la composición líquida está comprendida entre el 0,1% y el 5%, con preferencia entre el 0,5% y el 2% en peso de derivado de azol con respecto al volumen de la composición líquida (g/100 ml).

20 Se puede añadir un surfactante a la matriz de partículas comprendidas en una formulación de polvo seco conforme a la presente invención, con el fin de mejorar el incremento de la velocidad de disolución del ingrediente activo. Un surfactante es un compuesto anfifílico con ambas características hidrofílica e hidrofóbica. Secando por pulverización una solución que contiene tanto el ingrediente activo con el agente matricial como un surfactante, es posible producir micropartículas matriciales en donde el ingrediente activo y el surfactante están dispersados. El surfactante jugará un efecto de incremento de mojabilidad sobre el ingrediente activo resultante, en relación a una reducción en la aglomeración de la partícula y la aceleración/mejora de su velocidad de disolución cuando se compara con micropartículas matriciales sin surfactante.

30 El (los) surfactante(s) puede(n) ser seleccionado(s) en el grupo consistente en componente fisiológico, excipientes de GRAS (generalmente reconocido como ahorro), excipientes autorizados por la FDA para terapia de inhalación para evitar cualquier toxicidad pulmonar o sistémica.

La cantidad de surfactante añadido podría influir en la mejora de la velocidad de disolución del compuesto de azol. La cantidad preferida de surfactante está comprendida entre 0,1 y 5% en peso en la composición de polvo seco.

35 Preferiblemente, el surfactante puede consistir en fosfolípidos, lecitina, lípidos o vitaminas modificadas con GRAS, o una combinación de tales surfactantes. Los fosfolípidos que pueden usarse comprenden los ácidos fosfáticos, fosfatidil colina (saturada e insaturada), fosfatidil etanol amina, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, fosfatidil inositol. Ejemplos de tales fosfolípidos incluyen dioleoilfosfatidilcolina, dimiristol fosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diesteroil fosfatidilcolina (DSPC), diarquidoil fosfatidilcolina (DAPC), dibenoil fosfatidilcolina (DBPC), ditricosanoil fosfatidilcolina (DTPC), dilignoceroilfosfatidilcolina (DLPC), dilignoceroilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristoilfosfatidiletanolamina (DMPE), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), pialmitoleoilfosfatidiletanolamina, diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidil glicerol (DPPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol, y más preferiblemente derivados hidrogenados. Ejemplos de vitaminas modificadas con GRAS comprende los derivados de los  $\alpha$ -tocoferoles.

45 Una cantidad demasiado alta de surfactante en la formulación puede inducir un incremento importante del tamaño de partícula durante el secado por pulverización. Debido a su bajo punto de fusión, los surfactantes podrían ablandarse o fundirse durante el incremento por secado del tamaño de partícula. La dilución del surfactante en el agente matricial puede enmascarar este efecto, dando como resultado la producción de partículas más pequeñas con características apropiadas.

Una realización particular de la invención consiste en obtener el ingrediente activo en forma de nanopartículas cristalinas mediante un método descrito en el estado de la técnica.

55 El término "nanopartículas" usado para describir la presente invención tiene el significado de partículas discretas sólidas comprendidas en una gama de tamaño desde 1 nm a 1000 nm. La presencia de las nanopartículas cristalinas de derivado de azol en una partícula secada por pulverización y la relación de peso de las nanopartículas cristalinas comprendidas en la partícula, puede ser determinada usando difracción por rayos X del polvo, y calorimetría por exploración diferencial concomitante con cuantificación de medicamento por HPLC.

60 Esas nanopartículas son dispersadas a continuación en un agente matricial para conferir a la formulación un tamaño de partícula, unas propiedades de flujo, una velocidad de disolución y un comportamiento aerodinámico apropiados. La velocidad de disolución de esas nanopartículas es instantánea (en 5 minutos) con un efecto de estallido muy pronunciado que no puede ser retardado debido a la velocidad de disolución inherente de las nanopartículas.

65 La producción de estos tipos de formulación (es decir, partículas que contienen nanopartículas cristalinas del

ingrediente activo y del agente matricial), incluye dos etapas en el procedimiento de fabricación. La primera etapa es la producción de nanopartículas del fármaco y la segunda etapa es el procedimiento de secado. Las nanopartículas podrían ser producidas mediante un método descrito en el estado de la técnica. Con preferencia, las nanopartículas se producen mediante homogeneización a alta presión. El agente matricial puede ser añadido con anterioridad a la etapa de reducción de tamaño o antes del procedimiento de secado por pulverización.

En una realización particular de la invención, el ingrediente activo está dispersado en el agente matricial tanto en forma de nanopartículas cristalinas como de compuesto amorfo. Esta realización puede ser el resultado del secado por pulverización tanto del agente matricial como del ingrediente activo en solución junto con nanopartículas del ingrediente activo. Otro aspecto de esta realización es que la formulación de polvo seco conforme a la presente invención se fabrica mediante una simple mezcla de las nanopartículas del ingrediente activo, las cuales se obtienen mediante secado por pulverización de una suspensión que comprende sus nanopartículas cristalinas y un agente matricial, o mediante molienda mecánica del ingrediente activo cristalino, y una formulación matricial amorfa obtenida mediante secado por pulverización del ingrediente activo en solución. Esta mezcla de polvo se rellenará en cápsulas, blíster o dispositivo multidosis.

El resultado deseado consiste en conferir a la formulación un perfil de disolución controlado optimizando la proporción de nanopartículas/compuesto amorfo en la formulación. El perfil de disolución podría no ser alcanzado usando solamente estas nanopartículas en las formulaciones. La modificación de la proporción de nanopartículas/compuesto amorfo permite variar el perfil de disolución. Con preferencia, la relación (v/v) de partículas matriciales amorfas/composición matricial cristalina está comprendida entre 100/0 y 80/20.

En otra realización, el ingrediente activo se dispersa a modo de nanopartículas o de micropartículas en una matriz del mismo ingrediente activo. El matricial de ingrediente activo está en estado amorfo.

La nanosuspensión podría ser secada por pulverización concomitantemente con una solución de ingrediente activo que contenga un conformador de matriz. Las diferencias que existen entre la velocidad de disolución amorfa y la de nanopartículas, podría permitir modificar la velocidad de disolución de la formulación. El API en solución podría ser usado no obstante como conformador de matriz que encapsula las nanopartículas. Esto podría proporcionar una formulación que presente una velocidad de disolución interesante y unas características aerodinámicas óptimas.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

El material de partida está constituido por itraconazol (ITZ) micronizado cristalino con un diámetro medio en volumen de 3,5  $\mu\text{m}$  y un 90% de partículas por debajo de 6,2  $\mu\text{m}$ . El itraconazol amorfo puro (Ejemplo 1A) y una formulación matricial hidrofílica de polvo seco de itraconazol (Ejemplo 1B) fueron producidos a escala de laboratorio mediante secado por pulverización usando un Secador de Mini Pulverización Buchi B-191a (Büchi-Laboratory-Techniques, Suiza). Se prepararon dos soluciones madre, y a continuación se secaron por pulverización separadamente en las condiciones siguientes: flujo de aire de pulverización, 800 l/h; flujo de aire de secado, 35  $\text{m}^3/\text{h}$ ; velocidad de alimentación de la solución, 2,7 g/min; tamaño de boquilla, 0,5 mm; temperatura de entrada, 90  $^{\circ}\text{C}$ ; temperatura de salida resultante, 53  $^{\circ}\text{C}$ . La composición de las soluciones madre se resume en la Tabla 1. Cada uno de los componentes se disolvió bajo agitación magnética (600 rpm) en una solución hidro-alcohólica (20 de agua – 80 de isopropanol), calentada a 70  $^{\circ}\text{C}$ . Durante el secado por pulverización las soluciones se pesaron a una temperatura de entre 60 y 70  $^{\circ}\text{C}$ .

**Tabla 1:** Composición de soluciones secadas por pulverización en el Ejemplo 1

Composición líquida	Itraconazol (g)	Manitol (g)	Isopropanol (ml)	Agua
<b>Ejemplo 1A:</b> (Comparativo: Cex)	0,56	-	80	20
<b>Ejemplo 1B:</b> (Invención: INV)	0,56	1	80	20

El perfil de cristalinidad de las muestras secadas fue evaluado usando MDSC (calorimetría por exploración diferencial de temperatura modulada) y PXRD (difracción por rayos X del polvo). Esas dos técnicas son complementarias y proporcionan un máximo de información sobre el polimorfismo de la muestra.

Los experimentos de MDSC fueron llevados a cabo usando un Q 2000 DSC (Instruments TA) equipado con sistema de enfriamiento. El MDSC difiere del DSC estándar en la posibilidad de aplicar dos tasas de calentamiento simultáneas a la muestra, añadiendo una modulación sinusoidal a la rampa de calentamiento lineal. El flujo de calor total medido corresponde al flujo de calor estándar en el DSC clásico. Las condiciones de calentamiento ofrecen la posibilidad de realizar la desconvolución del flujo de calor de inversión y no inversión en el que se puede detectar de forma singular un evento térmico particular. A continuación se observaron los fenómenos de cristalización en el flujo de calor de no inversión y se observaron las transiciones vítreas en el flujo de calor de inversión mientras se observó la fusión en el flujo de calor total. Todas las muestras fueron analizadas en las mismas condiciones siguientes. Una

mezcla de 2-3 mg fue pesada con exactitud en un recipiente hermético de aluminio de baja masa. Se aplicó a la muestra una tasa de temperatura de 5 °C/min con una modulación de  $\pm 0,8$  °C cada 60 segundos, desde 25 °C hasta 185 °C. El instrumento fue calibrado para temperatura usando indio como estándar. Las señales de flujo de calor y de capacidad de calor fueron calibradas usando una muestra de zafiro estándar. Se usó el software de Universal Analysis 2000 para integrar cada evento térmico.

PXRD es una potente herramienta ampliamente utilizada para evaluar la forma cristalina de varios compuestos. Ésta puede ayudar a determinar el estado físico estructural de un producto. A una red cristalina dada, corresponderá un espectro de PXRD dado y, a la inversa un sistema caótico dado (como estado amorfo) no podrá proporcionar ningún pico de difracción. Esto ayudará, por lo tanto, a evaluar la polimorfía del producto obtenido tras el secado por pulverización, y en un segundo momento, a estimar la proporción de fase amorfa dentro de la muestra. Los polvos fueron analizados por el método de Debye-Scherrer. Las muestras fueron sometidas a la línea  $K\alpha$  de cobre. Radiación monocromática ( $\lambda = 1,540$  Å). El difractómetro (Siemens D5000, Alemania) está equipado con un montaje para dicha reflexión Bragg-Brentano, conectado al monocromador y un programa de canal Diffracplus. Las mediciones se determinan a 40 KV, 40 mA en una gama angular  $2\theta$  de  $2^\circ$  a  $60^\circ$  en etapas de  $0,02^\circ$  a través de una velocidad de conteo de 1,2 s por etapa y una velocidad de rotación de muestra de 15 rpm. Cada muestra fue almacenada en un contenedor de plástico hermético y situada a 8, 25, 40 °C. Éstas fueron analizadas directamente tras el secado por pulverización, y después de 2 meses de almacenaje a las diferentes temperaturas.

Es posible cuantificar el porcentaje de fase cristalina en un compuesto dado. Se han desarrollado varias técnicas de cálculo que en este caso miden las áreas bajo las curvas, usadas para determinar el porcentaje de fase amorfa en la muestra. En efecto, existe una relación proporcional entre la relación del área bajo la curva de los picos de difracción por encima de la desviación desde la línea de base ( $A_C$ ) y el área total del diagrama ( $A_{Tot}$ ) con la cantidad de fase cristalina en la muestra. Para calcular el grado de cristalinidad dentro de una muestra es suficiente con medir el área bajo la curva de los picos de difracción ( $A_C$ ) sin integrar la desviación desde la línea de base debido a que ésta proviene del ruido y de las áreas amorfas presentes en la muestra. A continuación se integra el área total bajo la curva del difractograma ( $A_T$ ). El porcentaje de fase cristalina podrá ser expresado como en la ecuación 1. El contenido amorfo expresado en % fue estimado como el 100% menos el grado de cristalinidad estimado.

#### 30 Ecuación 1:

$$\% \text{ de Cristalinidad} = (A_C / A_T) \times 100$$

El análisis de MDSC (figura 1) mostró que el itraconazol amorfo (Ejemplo 1A) presentaba una transición vítrea de aproximadamente 49 °C.

Se observó un pico de recristalización exotérmica entre 100 °C y 125 °C, el cual fue seguido por un pico endotérmico a aproximadamente 164 °C que correspondía a la fusión del material cristalino formado con anterioridad. Este itraconazol cristalino fundió a una temperatura inferior a la del material a granel cuando se analiza en las mismas condiciones (alrededor de 168 °C). Esos eventos térmicos son característicos del itraconazol vídrioso.

El PDRX confirmó el estado amorfo del itraconazol en los Ejemplos 1A y 1B. En el mes T 0 no apareció ningún pico de difracción en el difractograma del Ejemplo 1A. La fase amorfa aproximada calculada en esta muestra fue igual al 100%. Esto se traduce en la carencia de cualquier estructura cristalina en la muestra.

**Tabla 2:** Contenido de la muestra amorfa estimada en base a DRX

Formulación	T 0 meses	T 2 meses
<b>8 °C</b>		
Ejemplo 1A (Cex)	100%	100%
Ejemplo 1B (INV)	52%	52%
<b>25 °C</b>		
Ejemplo 1A (Cex)	100%	100%
Ejemplo 1B (INV)	52%	55%
<b>40 °C</b>		
Ejemplo 1A (Cex)	100%	<b>63%</b>
Ejemplo 1B (INV)	52%	55%

No ocurrió ninguna recristalización después de 2 meses de almacenaje a 8 y 25 °C. El porcentaje de fase amorfa se mantuvo en el 100% y no se observaron ningunas características de pico de difracción del itraconazol cristalino en los difractogramas. Cuando se almacenó a 40 °C, el itraconazol amorfo recristalizó y la fase amorfa aproximada

cambió al 63%. Los picos de cristalización aparecieron en los ángulos de difracción originales del itraconazol cristalino a granel lo que significa que el itraconazol amorfo recrystalizó a su forma original más estable.

A T 0, el difractograma del Ejemplo 1B mostró algunos picos de difracción. Sin embargo, ninguno de esos picos correspondió a itraconazol cristalino. Los perfiles de difracción de  $\alpha$ , P y  $\delta$  manitol, estuvieron presentes. La cantidad total aproximada de fase amorfa dentro de la muestra fue igual al 52%. Este valor era más alto que el contenido real de itraconazol en la muestra. Esto provenía probablemente de la proporción de manitol que seguía siendo amorfo después del secado por pulverización. Cuando se almacenó a 8 °C, 25 °C y 40 °C, solamente se observaron pequeñas variaciones en la fase amorfa aproximada de la muestra (véase la Tabla 2). Al contrario que en el Ejemplo 1A, no estuvo presente ninguna evidencia de recrystalización de itraconazol en sus ángulos de difracción característicos. La dispersión de itraconazol amorfo en manitol (mediante secado por pulverización de una solución que contenía ambos componentes), produjo la estabilización del API amorfo.

El comportamiento aerodinámico de partículas generadas tras la actuación de una dosis desde un inhalador de polvo seco, fue evaluado usando un impingente líquido multifase (MsLI). El inhalador de polvo seco utilizado era un Axahaler® (SMB Laboratories). Se aplicó una velocidad de flujo (ajustada a una caída de presión de 4 kPa) de 100 l/min durante 2,4 segundos a través del dispositivo para cada actuación. El dispositivo se llenó con cápsulas de HPMC núm. 3, cargadas con una cantidad aproximada de polvo seco correspondiente a 2,5 mg de itraconazol. Se realizó un ensayo con tres descargas. Después de las actuaciones de la dosis, se cuantificó el polvo seco total depositado para cada parte del impactor con un método de HPLC adecuado y validado. Cada ensayo fue replicado tres veces. Para cada ensayo, ha sido estimada la dosis de partícula fina (FDP) mediante el método descrito en la Farmacopea Europea 7.2 para evaluación aerodinámica de partícula fina, aparato C (MsLI). Los resultados expresados han sido pesados a una dosis nominal de itraconazol constante de 2,5 mg. La fracción de partícula fina (FPF) es la FDP expresada en % de la dosis nominal.

Se utilizó un equipo de difracción láser de Malvern Spraytec® para medir la distribución por tamaño de partícula (PSD) durante el ensayo de evaluación de partícula fina aerodinámica. El haz de láser fue situado directamente entre la garganta y el impactador para medir la PSD de la nube de polvo seco generada, la cual se dividió a lo largo de su diámetro aerodinámico en el MsLI durante las condiciones de inhalación simuladas. La PSD media fue medida a partir de tres réplicas de cada muestra. Los resultados fueron expresados en elementos de D[4, 3], d(0,5) y (0,9), los cuales son, respectivamente, el diámetro medio en volumen y el tamaño en micras al que el 50% y el 90% de las partículas son más pequeñas que el resto de la distribución. Los resultados se han expresado en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Tamaño y características aerodinámicas de las diferentes formulaciones: Características de Tamaño de Partícula (Media  $\pm$ SD, n=3). Medido con el Spraytec® y fracciones de partículas finas (% de partículas con anchura  $d_{ae} < 5 \mu\text{m}$ ) expresado en función de la dosis nominal (FPF; Media  $\pm$ SD, n=3) medido mediante ensayo de impactación (MsLI)

Formulación	Spraytec®			MsLI
	d(0,5) ( $\mu\text{m}$ )	D[4,3] ( $\mu\text{m}$ )	d(0,9) ( $\mu\text{m}$ )	FPF (%)
<b>Ejemplo 1B (INV)</b>	2,22 $\pm$ 0,11	2,75 $\pm$ 0,39	13,38 $\pm$ 0,28	46,9 $\pm$ 1,9

El análisis de tamaño de partícula reveló que el diámetro medio en volumen estaba por debajo de 5  $\mu\text{m}$ , lo que constituye el primer criterio para la deposición pulmonar profunda. Esto fue confirmado mediante el ensayo de evaluación de partícula fina aerodinámica. La invención presentaba una FPF alta, igual a 46,9 $\pm$ 1,9.

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo usando un aparato de paleta USP 33, tipo 2 (Distek Dissolution System 2100C, Distek Inc., USA). El medio de disolución estuvo constituido por agua desionizada establecida en un pH de 1,2 (CIH 0,063N) que contenía un 0,3 de lauril sulfato de sodio. Esta solución permitió mantener condiciones SINK a través del ensayo. El medio se calentó a 37 °C y se mantuvo a esta temperatura durante el ensayo. La velocidad de las paletas se estableció en 50 rpm y el recipiente de disolución se llenó con 900 ml del medio de disolución. Una cantidad exactamente pesada de polvo seco correspondiente a 10 mg de itraconazol, fue esparcida sobre el medio de disolución (0 TO). Se cuantificó el itraconazol a intervalos predeterminados (0, 2, 5, 10, 20, 30, 60 y 120 minutos) usando un método de HPLC validado adecuado. Se retiraron cinco mililitros de medio de disolución desde el recipiente de disolución, y se reemplazaron directamente por medio de disolución nuevo. Estos cinco mililitros fueron filtrados directamente a través de filtros de 0,2  $\mu\text{m}$  de diámetro para evitar la cuantificación de partículas disueltas en el intervalo de tiempo determinado. Se calculó la cantidad acumulativa de liberación de medicamento y se expresó en porcentaje de carga de medicamento inicial y se representó con relación al tiempo. Cada ensayo fue replicado tres veces.

Los perfiles de disolución han sido mostrados en la figura 2. La comparación de las curvas de disolución del ITZ micronizado cristalino (ITZ a granel) y de ITZ amorfo puro (Ejemplo 1A) no sugirieron ninguna diferencia en las curvas de liberación del medicamento. Esta observación fue interesante puesto que se podría esperar que el ITZ amorfo tuviera un perfil de disolución más rápida en comparación con el ITZ cristalino. Esto puede provenir del

hecho de que la naturaleza altamente hidrofóbica de la sustancia del medicamento podría conducir a una pobre mojabilidad mediante un medio de disolución acuosa que impida la mejora de la disolución del medicamento.

La recristalización progresiva del ITZ amorfo podía haber ocurrido durante la disolución, retardando la disolución de la forma amorfa. Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que la formulación del Ejemplo 1B conforme a la presente invención, en la que el ITZ está dispersado en micropartículas de manitol, proporcionó una mejora significativa de la velocidad de disolución del ITZ, es decir, el 11,4% en 10 minutos, 15,2% en 20 minutos, y 46,7% en 60 minutos, en comparación con el ITZ cristalino micronizado a granel y el ITZ amorfo puro. El incremento del área superficial disponible para el medio de disolución de ITZ amorfo cuando está dispersado en micropartículas de manitol, podría explicar esta aceleración significativa (figura 2) de la velocidad de disolución. Al disolverse casi instantáneamente en manitol, se pudo suponer que las restantes partículas de ITZ expuestas a un área superficial más alta en el medio de disolución que el puro, secaron por pulverización las partículas amorfas. El manitol forma una matriz esférica en donde el ITZ amorfo se dispersa. Una vez que el manitol se ha disuelto, las partículas de ITZ amorfo porosas son liberadas en el recipiente de disolución, debido a los numerosos poros formados por la disolución de manitol. El área superficial incrementada disponible para el medio de disolución incrementa la velocidad de disolución e impide la recristalización excesiva, lo que aumenta la solubilidad y por tanto la velocidad de disolución.

#### Ejemplo 2

El propósito de este ejemplo era demostrar la capacidad de la invención para modificar el comportamiento aerodinámico del polvo seco sin modificar la velocidad de disolución, modificando la relación de excipiente /API y el soluto total en la composición líquida para secado por pulverización.

Se prepararon cuatro formulaciones a escala de laboratorio mediante secado por pulverización usando un Büchi Mini Spray Dryer B-191a (Büchi Laboratory-Techniques, Suiza). Se prepararon por separado cuatro soluciones madre y se secaron por pulverización. Se disolvió una cantidad determinada de itraconazol y de manitol (véase la Tabla 4) en 100 ml de una solución hidro-alcohólica (20 de agua – 80 de isopropanol) calentada a 70 °C bajo agitación magnética (600 rpm). La cantidad de producto seco total en solución para los Ejemplos 2A y 2B es similar (1,56 g). La única diferencia entre las dos formulaciones es la relación de itraconazol/manitol. Para las formulaciones 2A, 2C y 2D, la relación de itraconazol/manitol fue constante, pero la cantidad total de soluto en solución en la composición líquida fue diferente. Las condiciones de secado por pulverización son las mismas que en el ejemplo 1.

**Tabla 4:** Cantidad de itraconazol y de manitol en las composiciones líquidas para secado por pulverización en el Ejemplo 2

Composición Líquida	Composición (por 100 ml)
<b>Ejemplo 2A (INV)</b>	Itraconazol 0,56 g Manitol 1 g
<b>Ejemplo 2B (INV)</b>	Itraconazol 0,234 g Manitol 1,326 g
<b>Ejemplo 2C (INV)</b>	Itraconazol 0,28 g Manitol 0,5 g
<b>Ejemplo 2D (INV)</b>	Itraconazol 0,84 g Manitol 1,5 g

Se evaluó el perfil cristalino de las muestras usando PXRD (difracción por rayos X del polvo) en las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 1.

Las difractogramas de las cuatro formulaciones presentaron algunos picos de difracción. Sin embargo, ninguno de esos picos de difracción correspondía al itraconazol cristalino. Eso significa que el itraconazol, en esas formulaciones, estaba en estado amorfo. El manitol estuvo en su mayor parte en estado cristalino. Sus tres formas morfológicas diferentes ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ ) estuvieron presentes en todas las muestras pero en diferentes proporciones, siendo la mayor parte en forma  $\delta$ .

Se evaluó la fluidez del polvo mediante el índice de compresibilidad de Carr (CI) según se ha descrito en el Ejemplo 1. Los valores del índice de Carr por encima del 40% están generalmente relacionados con una pobre fluidez del polvo mientras que por debajo el 20% están relacionados con una fluidez del polvo extremadamente buena. Las cuatro presentan un valor de CI que va desde un 20,9% a un 28,8%. Esos valores indican una buena fluidez del polvo para ambas formulaciones.

Se evaluó la distribución del tamaño de partícula de los polvos mediante dispersión láser usando un Malvern Mastersizer 2000® (Malvern Instrument) a través de una unidad de dispersión de un alimentador en seco Sirocco 2000® (Malvern Instrument). La medición del tamaño de partícula se hizo sobre una muestra de  $\pm$  50 mg a una

presión de 4 bar con una oscilación de la tasa de alimentación establecida en un 40%. Esas condiciones permiten medir la distribución del tamaño de partícula del polvo desaglomerado prácticamente en su totalidad, debido a las condiciones de dispersión muy drásticas. Se eligió un índice de refracción de partícula con una parte real que es igual a 1,48 y una parte imaginaria de 0,1. Esos valores aseguran un residuo de bajo peso (<2%) lo que traduce la integridad del resultado.

Se usó un Malvern Spraytec® según se ha descrito en el Ejemplo 1. Para ambas técnicas, se midieron las PSDs medias a partir de tres réplicas de cada muestra. Los resultados se expresaron en términos de C[4, 3], d(0,5) y d(0,9) que son, respectivamente, el diámetro medio en volumen y el tamaño en micrones a los que el 50% y el 90% de las partículas son más pequeñas que el resto de la distribución. Los resultados se han expresado en la Tabla 5.

El comportamiento aerodinámico de las partículas generadas fue evaluado mediante ensayo de impactación según se ha descrito en el Ejemplo 1. La fracción de partículas finas es la FPD expresada en % de la dosis nominal (FPF) tiene un diámetro aerodinámico inferior a 5 µm. Se han calculado las dosis emitidas y corresponden a la dosis recuperada desde el puerto de inducción y a cinco fases del MSLI durante los ensayos. La dosis emitida se expresa en porcentaje de la dosis nominal y corresponde al porcentaje de la dosis nominal que abandonó de forma efectiva el dispositivo y la cápsula. Los resultados se han expresado en la Tabla 6 y se han representado en la figura 3.

Las mediciones del Malvern Sirocco® mostraron que para las cuatro formulaciones presentaban un diámetro medio en masa similar d(0,5), y que los valores de diámetro medio en volumen (D[4, 3]) de las formulaciones 2B y 2C eran más altos que los de las otras dos formulaciones según se ha expresado en la Tabla 5. La formación de partículas ligeramente más grandes pareció ocurrir en esas dos formulaciones. Adicionalmente, la desaglomeración pareció ser más difícil con relación a los valores más altos d(0,5) y D[4, 3] obtenidos en las formulaciones 2B y 2C con el análisis Spraytec® en condiciones de respiración simulada.

**Tabla 5:** Características de tamaño de las diferentes formulaciones del Ejemplo 2: Las características de Tamaño de Partícula (Media±SD, n=3) fueron medidas con el Malvern Mastersizer 2000® y con Spraytec®

Formulación	Malvern Sirocco®			Spraytec®		
	d(0,5) (µm)	D[4,3] (µm)	d(0,9) (µm)	d(0,5) (µm)	D[4,3] (µm)	d(0,9) (µm)
<b>Ejemplo 2A</b> (INV)	0,74 ± 0,01	1,00 ± 0,04	1,78 ± 0,09	2,22 ± 0,11	2,75 ± 0,39	3,38 ± 0,28
<b>Ejemplo 2B</b> (INV)	0,73 ± 0,03	1,2 ± 0,46	1,89 ± 0,49	2,99 ± 0,11	6,45 ± 1,78	14,91 ± 9,94
<b>Ejemplo 2C</b> (INV)	0,76 ± 0,03	1,54 ± 0,18	3,08 ± 0,75	2,701 ± 0,05	4,60 ± 10,62	7,121 ± 2,20
<b>Ejemplo 2D</b> (INV)	0,76 ± 0,01	1,01 ± 0,04	1,86 ± 0,12	2,16 ± 0,04	2,31 ± 0,04	2,90 ± 0,03

A pesar de su tamaño de partícula más alto y de su eficacia de desaglomeración más baja, las formulaciones 2B y 2C tienen una FPF más alta que las formulaciones 2A y 2D. Esto está directamente relacionado con la dosis emitida más alta para esas dos formulaciones (2B y 2C). Debido a la granulometría extremadamente fina, a pesar de la tendencia de desaglomeración más baja y del tamaño de partícula ligeramente más grande, esas dos formulaciones penetraron más profundo en el impactador que las formulaciones 2A y 2D, lo que dio como resultado una FDF más alta.

**Tabla 6:** Deposición de partícula, FPD y FPF (media ±SD) y dosis emitida (% de dosis nominal) obtenida durante el ensayo de impactación (MSLI, 100 1/min, 2,4 segundos, 3 descargas por ensayo, dosis nominal pesada en 2,5 mg, n = 3)

	Ejemplo 2A	Ejemplo 2B	Ejemplo 2C	Ejemplo 2D
<b>FPD media (mg)</b>	1,17 ± 0,05	1,40 ± 0,01	1,36 ± 0,09	1,19 ± 0,04
<b>FPF media (%)</b>	49,6 ± 1,9	56 ± 0,4	54,4 ± 1,8	47,6 ± 1,6
<b>Dosis<sub>nom</sub> emitida (%)</b>	53,3 ± 1,0	71 ± 0,5	73,5 ± 6,3	53,3 ± 1,5

Los ensayos de disolución se realizaron según se ha descrito en el Ejemplo 1. Los perfiles de disolución obtenidos han sido mostrados en la figura 4. Las cuatro formulaciones presentaron una velocidad de disolución diferente y más rápida que la del itraconazol cristalino micronizado a granel (figura 4). Los perfiles de disolución de los Ejemplos 2A, 2B, 2C y 2D fueron similares.

Con relación a esos resultados, es posible modificar el comportamiento aerodinámico de las partículas generadas



modificando la relación de ingrediente activo/conformador de matriz, la cantidad total de soluto o la concentración del ingrediente activo en solución de la solución secada por pulverización mientras se mantiene un perfil de disolución similar. La modificación del comportamiento aerodinámico se realizó sin variar el tipo de excipiente o los parámetros de secado por pulverización. Esto muestra las posibilidades de este proceso flexible de una etapa para variar el comportamiento aerodinámico de las partículas sin modificar la velocidad de disolución de API. Todos los excipientes utilizados fueron GRAS. Las cuatro formulaciones presentaron buena fluidez del polvo.

### Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo fue el de mostrar la capacidad de la invención para modificar la aceleración de la velocidad de disolución de una formulación mientras se mantienen buenas propiedades de flujo y características aerodinámicas.

Se produjeron tres formulaciones a escala de laboratorio mediante soluciones madre de secado por pulverización usando un Büchi Mini Spray Dryer B-191a (Büchi Laboratory-Techniques, Suiza). Para los cinco ejemplos, se disolvió una cantidad predeterminada de itraconazol, manitol y lecitina de soja hidrogenada con más del 90% de fosfatidilcolina hidrogenada (Phospholipon 90H) (véase la Tabla 7), en 100 ml de solución hidro-alcohólica (20 de agua – 80 de isopropanol) calentada a 70 °C bajo agitación magnética (600 rpm). Las condiciones del secado por pulverización son las mismas que en el Ejemplo 1.

**Tabla 7:** Composición teórica de soluciones secadas por pulverización, formulaciones secas usadas durante el proceso de secado por pulverización en el Ejemplo 3

Formulación	Composición líquida			Composición de polvo seco		
	ITZ % (p/v)	Manitol % (p/v)	PL90H % (m/m <sub>ITZ</sub> )	ITZ (% p/p)	Manitol (% p/p)	PL90H (% p/p)
Ejemplo 3A (INV)	0,56	1	-	35,9	64,1	-
Ejemplo 3B (INV)	0,1	0,9	-	10	90	-
Ejemplo 3C (INV)	0,56	1	1	35,77	63,87	0,36
Ejemplo 3D (INV)	0,56	1	10	34,65	61,88	3,47
Ejemplo 3E (INV)	0,1	0,9	10	9,90	89,11	0,99
Ejemplo 3F (Cex)	0,56	-	-	100	-	-

La determinación del contenido de medicamento fue usada a efectos de comparar el contenido de medicamento esperado y el real. Para esa cantidad determinada de polvo seco, se disolvió polvo en una fase de dilución y fue sonificado durante 20 minutos. Esas soluciones fueron analizadas mediante HPLC-UV a partir de las cuales se determinó el contenido de medicamento (% en peso). El contenido medio (% en peso) y las desviaciones estándar fueron calculados a partir de cinco análisis. Las mediciones del contenido de itraconazol dieron como resultado las diferentes formulaciones que se han resumido en la Tabla 8. Los valores medidos estuvieron muy cerca del esperado con errores relativos comprendidos en la gama de entre un -3,9% y 3,0%. El contenido más bajo de itraconazol, así como la introducción de fosfolípidos en las formulaciones, indujo una reducción de este error relativo. El ingrediente activo pareció estar uniformemente distribuido dentro de las partículas puesto que las muestras han sido seleccionadas aleatoriamente y puesto que el coeficiente de variación para la totalidad de las cinco muestras no fue mayor del 3,25%. Esos valores de contenidos de ITZ exactos fueron usados durante el análisis de tamaño de partícula aerodinámica para determinar las dosis nominales exactas. No pareció ocurrir ninguna degradación de ITZ durante el proceso de secado por pulverización. El error relativo entre el contenido de ITZ medido y el esperado para itraconazol secado por pulverización puro (Ejemplo 3F) fue igual al 0,7%.

**Tabla 8:** Contenido de ITZ medido por determinación de HPLC del polvo secado por pulverización del Ejemplo 3 (media  $\pm$  SD; n=5)

Formulación	Contenido de ITZ medido (% en peso)	Variación de coeficiente (%)	Contenido de ITZ esperado (% en peso)	Error relativo (%)
Ejemplo 3A (INV)	34,5 $\pm$ 0,6	1,64	35,9	-3,9

<b>Ejemplo 3B</b> (INV)	9,99 ± 0,3	3,25	10	-0,1
<b>Ejemplo 3C</b> (INV)	35,6 ± 0,7	1,82	35,8	-0,6
<b>Ejemplo 3D</b> (INV)	33,6 ± 0,7	2,01	34,65	-3,1
<b>Ejemplo 3E</b> (INV)	10,2 ± 0,2	1,98	9,9	3,0
<b>Ejemplo 3F</b> (Cex)	100,7 ± 1,6	1,61	100	0,7

Las evaluaciones morfológicas cualitativas fueron realizadas mediante escaneo con microscopio electrónico usando un Philips XL30 ESEM-FEG (FEI, Holanda). Las muestras fueron esparcidas sobre una banda de adhesivo de carbono, recubiertas a continuación con oro a 40 mA durante 90 segundos a 6,10-2 mbar bajo argón. Se realizaron observaciones a una aceleración comprendida entre 5 y 25 KV dependiendo de la muestra.

Con relación a la composición cualitativa de las formulaciones secadas por pulverización, el manitol fue el componente principal y fue por lo tanto sometido a la formación de partículas matriciales en cuyo interior se dispersó el ITZ y, cuando fue aplicable, el PL. La evaluación morfológica mostró que se formaron partículas esféricas muy pequeñas ( $\approx 1-2 \mu\text{m}$  con presencia de partículas con tamaño de sub-micra) con superficies suaves, a partir de la solución secada por pulverización que contenía manitol e itraconazol sin PL (Ejemplos 3A y 3B, figura 5). No se observaron diferencias morfológicas entre estas formulaciones a pesar de las diferentes proporciones de contenido amorfo y de polimorfos de manitol. Sin embargo, el Ejemplo 3B parece estar constituido por partículas esféricas ligeramente más grandes. La presencia de PL induce la formación de partículas más grandes con apariencia granular. Para que la formulación presente el contenido de PL más grande (Ejemplo 3D), esta apariencia granular fue la más pronunciada y se observaron enlaces inter-particulares (figura 5). Esos enlaces se formaron probablemente durante el proceso de secado por pulverización debido a que el reblandecimiento y la fusión de PL induce agregación de partículas. La reducción del contenido de PL (Ejemplos 3C y 3E) redujo considerablemente este aspecto granular.

La humedad residual y el contenido de solvente de los diferentes polvos secos fueron evaluados usando análisis termogravimétrico (TGA) con un aparato Q500 (TA Instruments, New Castle, USA) y usando un software de Universal Analysis 2000, versión 4.4A (TA Instruments, Zelik, Bélgica). El contenido de agua o de solvente residuales se calculó como la pérdida de peso entre 25 °C y 125 °C y fue expresado como un porcentaje de la masa de la muestra inicial. El recorrido se estableció desde 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min sobre una masa de muestra de alrededor de 10 mg y se realizó por triplicado. La pérdida de peso medida durante el calentamiento de las muestras entre 25 °C y 125 °C fue muy baja (<0,5 %) para cada una de las formulaciones.

El MDSC se realizó según se ha descrito en el Ejemplo 1, y los resultados se han mostrado en la figura 6. Según se ha descrito previamente (Ejemplo 1A), el secado por pulverización en esos análisis MTDSC de condiciones mostraron que el itraconazol fue recuperado en su estado vítreo amorfo particular después del proceso de secado por pulverización (en este caso, Ejemplo 3F). Este perfil particular fue observado también de nuevo en termogramas de MDSC para las formulaciones que contenían la proporción más alta de itraconazol (Ejemplos 3A, 3C y 3D; figura 6). La transición vítrea a alrededor de 49 °C estuvo presente en el flujo de calor de reversión y fue la cristalización fría exoterma a alrededor de 100 °C en el flujo de calor de no reversión. Esos eventos térmicos no fueron detectados en las formulaciones que contenían la proporción más pequeña de itraconazol ( $\approx 10\%$ ; Ejemplos 3B y 3E), probablemente debido a la carencia de sensibilidad de la detección térmica para composiciones diluidas. El manitol y el itraconazol secados por pulverización se fundieron (flujo de calor total) aproximadamente a la misma temperatura. Se observó un solo punto de fusión a alrededor de 164 °C para todas las formulaciones. Un pico endotérmico suplementario, seguido de un pico exotérmico a alrededor de 150 °C, fue observado para el Ejemplo 3E. Esas transiciones corresponden a la fusión de  $\delta$ -manitol seguido de cristalización en el polimorfo  $\beta$ . Las otras formulaciones no presentaron este evento térmico probablemente debido a que casi la totalidad (98,5%) era manitol en forma  $\delta$  en esta formulación (véase resultados de PXRD).

Se realizaron análisis de PXRD sobre polvos secados por pulverización según se ha descrito en el Ejemplo 1. Los contenidos amorfos calculados usando el área bajo los difractogramas, han sido resumidos en la Tabla 9. Las formulaciones con contenido de ITZ más alto mostraron un contenido amorfo más alto. Se obtuvo una buena correlación entre el contenido amorfo calculado y el contenido de itraconazol medido mediante HPLC ( $R^2 > 0,9$ ).

La proporción de participación de cada polimorfo de manitol en la formación de la red cristalina total fue evaluada usando la metodología de relación de intensidad de referencia. Se realizaron cálculos con el software Diffracplus EVA. Este método semi-cuantitativo de estimación consiste en la identificación de las diferentes fases en una

muestra por comparación con patrones de referencia (procedentes de la base de datos ICDD) y la estimación relativa de las proporciones de las diferentes fases en las muestras multifase comparando intensidades de pico atribuidas a las fases identificadas.

5 **Tabla 9:** Contenido amorfo estimado en base a PXRD y  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\Delta$  manitol

Formulación	Contenido amorfo (%)	$\alpha$ manitol (%)	$\beta$ manitol (%)	$\Delta$ manitol (%)
Ejemplo 3A (INV)	55	42	2,5	55,1
Ejemplo 3B (INV)	34,5	38,3	1,3	60,3
Ejemplo 3C (INV)	53	31,4	2,9	65,7
Ejemplo 3D (INV)	57	1,1	0,4	98,5
Ejemplo 3E (INV)	57	20,5	0,9	78,8
Ejemplo 3F (Cex)	100	-	-	-

10 Se eligió un pico de difracción específico por cada polimorfo sin que ninguna otra estructura cristalina pudiera estar presente en el polvo seco difractado. Se usaron los picos de difracción específicos en 43,92, 16,81 y 22,09° 2 $\theta$  para  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ -manitol, respectivamente, y se ajustaron sus respectivos espectros de ICDD para esos rayos de difracción para el cálculo. Los resultados han sido expresados como estimación del porcentaje de cada polimorfo en las formulaciones y se han resumido en la Tabla 9.

15 Las propiedades de flujo se evaluaron determinando el índice de compresibilidad de Carr (CI) según se ha descrito en el Ejemplo 2. Una buena fluidez del polvo es una característica necesaria para un procesamiento eventualmente fácil a escala industrial. Además, más específicamente para el polvo seco para inhalación, ya se ha mencionado que una buena fluidez genera una medición, dispersión y fluidización adecuadas de un polvo seco desde un dispositivo inhalador. Todas las formulaciones presentaron unos valores de CI comprendidos en la gama entre 15,6% y 26,4% (véase la Tabla 10), lo que indicó un buen potencial en las propiedades de flujo para este tipo de formulación.

20 Los análisis de tamaño de partícula se realizaron usando dos métodos diferentes. El primer método (usando un Malvern Mastersizer2000®) proporcionó resultados de tamaño correspondientes a partículas totalmente individualizadas. El segundo método (usando un Malvern Spraytec®) permitió evaluar el tamaño de las partículas en una tasa de desaglomeración que se produjo después de una dispersión desde un dispositivo inhalador.

25 Los resultados del Malvern Mastersizer2000® mostraron que todas las formulaciones presentaban una granulometría muy fina con un diámetro medio en volumen comprendido en la gama de 1,00  $\mu\text{m}$  a 2,04  $\mu\text{m}$  y un diámetro medio en masa comprendido entre 0,74  $\mu\text{m}$  y 1,81  $\mu\text{m}$  (Tabla 10). La PSD de las formulaciones sin PL, Ejemplos 3A y 3B, fueron muy cercanas con un valor de d(0,5) de 0,74  $\mu\text{m}$  y 0,88  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Sin embargo, según se observó mediante SEM, una pequeña proporción de las partículas más grandes se formaron en el Ejemplo 3B, lo que se tradujo en un incremento del D<sub>3</sub> y del d(0,5).

30 **Tabla 10:** Características de tamaño, aerodinámicas y de flujo de formulaciones obtenidas a partir de diferentes soluciones: Características de tamaño de partícula (Media $\pm$ SD, n=3) medida con el Mastersizer 2000® y con el Spraytec®, dosis emitida (expresada en % de la dosis nominal) y fracciones de partículas finas (% de partículas con  $d_{ae} < 5 \mu\text{m}$ ) medidas mediante ensayo de impactación (Media $\pm$ SD, n=3), valor de índice de Carr (CI) (Media $\pm$ SD, n=3)

Formulación	Dispersión de luz láser				Evaluación aerodinámica		CI (%)
	Mastersizer 2000®		Spraytec®		ED (% <sub>nom</sub> )	FPF (% <sub>nom</sub> )	
	d(0,5) ( $\mu\text{m}$ )	D[4,3] ( $\mu\text{m}$ )	d(0,5) ( $\mu\text{m}$ )	D[4,3] ( $\mu\text{m}$ )			
Ej. 3A	0,74 $\pm$ 0,01	1,00 $\pm$ 0,04	2,2 $\pm$ 0,01	2,8 $\pm$ 0,4	53,3 $\pm$ 1,9	46,9 $\pm$ 1,9	26,4 $\pm$ 0,1
Ej. 3B	0,88 $\pm$ 0,07	1,15 $\pm$ 0,05	2,71 $\pm$ 0,08	3,66 $\pm$ 0,07	81,9 $\pm$ 0,6	67,0 $\pm$ 1,0	20,6 $\pm$ 0,8
Ej. 3C	1,35 $\pm$ 0,01	1,59 $\pm$ 0,01	2,97 $\pm$ 0,04	3,14 $\pm$ 0,08	68,3 $\pm$ 7,8	52,5 $\pm$ 4,9	18,1 $\pm$ 2,1
Ej. 3D	1,81 $\pm$ 0,05	2,04 $\pm$ 0,05	4,63 $\pm$ 0,01	5,27 $\pm$ 0,07	75,2 $\pm$ 4,6	43,0 $\pm$ 5,2	24,9 $\pm$ 0,9
Ej. 3E	0,93 $\pm$ 0,01	1,23 $\pm$ 0,04	3,14 $\pm$ 0,09	3,93 $\pm$ 0,40	84,9 $\pm$ 5,3	66,4 $\pm$ 3,6	15,6 $\pm$ 1,9

40 La evaluación de partículas finas aerodinámicas se realizó según se ha descrito en el Ejemplo 2. Los resultados se han mostrado en la Tabla 10. Para todas las formulaciones, se calculó que la FPF llegaba hasta el 40% e incluso hasta el 60% para los Ejemplos 3B y 3E. En otras palabras, más del 40% de las formulaciones cargadas en el dispositivo podrían ser depositadas en el sitio de deposición potencial de las esporas fúngicas inhaladas después de

la emisión desde el dispositivo. El patrón de deposición se ha expuesto en la figura 7.

Los ensayos de disolución se realizaron en las condiciones descritas en el Ejemplo 1. Cada una de las formulaciones presentó una velocidad de disolución diferente y más rápida que el itraconazol amorfo secado por pulverización (Ejemplo 3F) y el ITZ a granel cristalino (figura 8). Según se ha mostrado en la figura 9, todas las velocidades de disolución de ITZ conforme a la presente invención, 3A a 3E, actúan al menos con un 5% en 10 minutos, 10% en 20 minutos y 40% en 60 minutos cuando se probaron en el aparato de disolución, tipo 2, de la Farmacopea de los Estados Unidos a 50 vueltas por minuto, 37 °C en 900 mililitros de un medio de disolución acuoso ajustado a un pH de 1,2 y que contenía un 0,3% de laurilsulfato de sodio; principalmente estas velocidades de disolución han sido encontradas en la zona superior de la curva A, la cual define la velocidad de disolución de un 5% en 10 minutos, 10% en 20 minutos y 40% en 60 minutos. Según se ha mostrado en la figura 10, las velocidades de disolución de ITZ conforme a 3A a 3E están también incluidas en un área comprendida entre las curvas B y B', la cual define la velocidad de disolución de un 5% en 5 minutos, 10% en 10 minutos, 15% en 20 minutos y 40% en 60 minutos, y la de un 50% en 5 minutos, 60% en 10 minutos, 90% en 20 minutos y 100% en 60 minutos, respectivamente, cuando se probó en el aparato de disolución, tipo 2, de la Farmacopea de los Estados Unidos a 50 vueltas por minuto, 37 °C en 900 mililitros de un medio de disolución acuoso ajustado a pH 1,2 y que contiene un 0,3% de laurilsulfato de sodio.

La adición de fosfolípidos indujo una aceleración de la velocidad de disolución de itraconazol, es decir, >20% de la relación de disolución en 5 minutos, >35% en 10 minutos, >60% en 20 minutos, >90% en 60 minutos. Los resultados se han mostrado en la Tabla 11.

**Tabla 11:** Velocidad de disolución de ITZ

Formulación	Velocidad de disolución de ITZ (%)			
	5 min	10 min	20 min	60 min
<b>Ejemplo 3A</b> (INV)	7,9	11,4	15,2	46,7
<b>Ejemplo 3B</b> (INV)	8,1	11,7	16,8	47,3
<b>Ejemplo 3C</b> (INV)	6,8	12,7	34,1	98
<b>Ejemplo 3D</b> (INV)	24,7	37,2	64,6	96,4
<b>Ejemplo 3E</b> (INV)	19,8	36,7	68,3	96,9

El incremento de la cantidad de fosfolípidos incorporados en la formulación indujo la aceleración de la velocidad de disolución del API. En efecto, como ejemplo, véase el Ejemplo 3C que contenía un 1% (p/p). La formulación 3E que contenía también un 10% (p/p) de fosfolípidos, expresados en peso de itraconazol, presentó un perfil de disolución similar al del Ejemplo 3D, el cual contenía también un 10% (p/p) de fosfolípidos. Aunque la cantidad total de fosfolípidos en la forma seca final fue mucho más baja para el Ejemplo 3E (0,99% para el Ejemplo 3E) esta formulación no mostró un perfil de disolución diferente al del Ejemplo 3D que contenía una cantidad total más alta de fosfolípidos en la forma seca final (3,47%).

Esto indica que, cuando se evaluó en esas condiciones, la relación de itraconazol/fosfolípidos pareció ser el factor clave para el aumento de la velocidad de disolución del API. Por lo tanto, es posible hacer que varíe, para modular la velocidad de disolución dentro de esta gama, variando esta relación. Esto podría ser una ventaja in vivo para ofrecer una posibilidad diferente de farmacocinética intrapulmonar del medicamento.

En relación con todo esto, es posible producir una formulación, procesar una alta fracción de partículas finas, con una velocidad de disolución más alta que la del material a granel. Pero también es posible controlar/modular esta aceleración variando la cantidad de surfactante incorporado.

#### Ejemplo 4

El objetivo de este ejemplo fue el de mostrar la capacidad de la invención para producir polvos secos matriciales con fracciones altas de partículas finas, mojabilidad mejorada, perfil de disolución diferente y buenas propiedades de fluidez usando agentes de formación de matriz hidrofóbica segura potencialmente saludables.

La formulación se preparó a nivel de laboratorio mediante secado por pulverización usando un Büchi Mini Spray Dryer B-191a (Büchi Laboratory-Techniques, Suiza). Una cantidad determinada de itraconazol, colesterol y lecitina de soja hidrogenada con más de un 90% de fosfatidilcolina hidrogenada (Phospholipon 90H) (véase la Tabla 12), se disolvió en 100 ml de isopropanol calentado a 70 °C bajo agitación magnética (600 rpm). La disolución fue secada por pulverización en las siguientes condiciones: flujo de aire de pulverización, 800 l/h calentado a 50 °C; flujo de aire de secado, 35 m<sup>3</sup>/h; velocidad de alimentación de la solución, 2,7 g/min; tamaño de boquilla, 0,5 mm; temperatura de entrada, 70 °C; temperatura de salida resultante, 45 °C.

**Tabla 12:** Composición de las soluciones secadas por pulverización en el Ejemplo 4

Composición líquida	Composición (g/100 ml)
<b>Ejemplo 4 (INV)</b>	Itraconazol 0,525 g Colesterol 1,5 g Phospholipon 90H 0,525 g

Se estimó el valor de CI, según se ha descrito en el Ejemplo 1, en un 18,9% lo que indica una buena fluidez del polvo.

5

El análisis de medición del tamaño de partícula (Tabla 13) mostró que la formulación 4 presentó un diámetro medio de partícula en volumen de alrededor de 1,1  $\mu\text{m}$  con el Mastersizer 2000® y de 2,9  $\mu\text{m}$  con el Spraytec®. Pareció estar presente algo de aglomerado en la formulación con valores  $d(0,9)$  más altos. Estos se formaron probablemente mediante un cierto reblandecimiento del fosfolípido durante el proceso de secado por pulverización debido a la temperatura de salida próxima a su transición vítrea.

10

**Tabla 13:** Parámetros de distribución de tamaño medidos mediante métodos de difracción láser para la formulación del Ejemplo 4

Formulación N=3	Mastersizer Sirocco 2000®		Malvern Spraytec®	
	$d(0,5)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,9)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,5)$ ( $\mu\text{m}$ )	$d(0,9)$ ( $\mu\text{m}$ )
<b>Ejemplo 4</b>	1,3 $\pm$ 0,03	7,20 $\pm$ 1,57	2,94 $\pm$ 0,07	9,35 $\pm$ 0,19

15

La presencia de aglomerados influyó en la deposición de partículas evaluada durante la evaluación aerodinámica del ensayo de partículas finas realizado según se ha descrito en el Ejemplo 1. Sin embargo, el 44% de la dosis cargada para el Ejemplo 4 alcanzó las tres fases más bajas del impactador (Tabla 14).

**Tabla 14:** Deposición de partículas en mg (media  $\pm$ SD) y FPF obtenida durante el ensayo de impactación (MSLI, 100 l/min), 2,4 segundos, 3 descargas por ensayo, dosis nominal pesada a 2,5 mg, n=3)

20

	<b>Ejemplo 4</b>
<b>Dispositivo (mg)</b>	0,73 $\pm$ 0,05
<b>Garganta (mg)</b>	0,15 $\pm$ 0,03
<b>Fase 1 (mg)</b>	0,26 $\pm$ 0,14
<b>Fase 2 (mg)</b>	0,17 $\pm$ 0,08
<b>Fase 3 (mg)</b>	0,31 $\pm$ 0,03
<b>Fase 4 (mg)</b>	0,50 $\pm$ 0,05
<b>Fase 5 (mg)</b>	0,28 $\pm$ 0,03
<b>FPD media (mg)</b>	1,1 $\pm$ 0,1
<b>FPF media (%)</b>	44 $\pm$ 4

Se realizaron ensayos de disolución según se ha descrito en el Ejemplo 1, pero el medio de disolución estuvo constituido por agua desionizada establecida a un pH de 1,2 (CIH 0,063N) que contenía el 1% de lauril sulfato de sodio (figura 11). La formulación 4 presentó una velocidad de disolución más rápida que el itraconazol a granel micronizado cristalino.

25

#### Ejemplo 5

El propósito de este ejemplo es el de mostrar la influencia del estado físico del API (nanopartículas amorfas frente a cristalinas) en la formulación. Se produjeron y caracterizaron dos formulaciones que presentaban la misma composición cuantitativa. Sin embargo, el API estuvo en un estado físico diferente en cada formulación.

30

Las formulaciones 5A y 5B se obtuvieron mediante secado por pulverización de una solución o de una nanosuspensión, respectivamente, usando un Büchi Mini Spray Dryer B-191a (Büchi Laboratory-Techniques, Suiza).

35

Para el Ejemplo 5A, el polvo seco fue producido mediante secado por pulverización de una solución madre tanto de excipiente como de API. Se disolvieron 0,10 g de itraconazol, 0,9 g de manitol y 0,01 g de TPGS 1000 en 100 ml de solución hidro-alcohólica (20 de agua : 80 de isopropanol), se calentó a 70 °C bajo agitación magnética (600 rpm). Esta solución fue secada por pulverización en las condiciones siguientes: flujo de aire de pulverización, 800 l/h; flujo

de aire de secado, 35 m<sup>3</sup>/h; velocidad de alimentación de la solución, 2,7 g/min; tamaño de boquilla, 0,5 mm; temperatura de entrada, 90 °C; temperatura de salida resultante de 53 °C.

Para el Ejemplo 5B, el polvo seco se produjo mediante secado por pulverización de una solución madre de excipientes en la que fue re-suspendido un volumen determinado de nanosuspensión de API añadida con anterioridad al secado por pulverización. Este procedimiento estuvo constituido por dos etapas. La primera consistió en una reducción de tamaño desde una suspensión de API micronizada a una suspensión con rango de nanotamaño. La segunda consistió en re-suspender una cantidad determinada de las partículas producidas en una solución madre que contenía el agente matricial con el fin de secarlo por pulverización.

La nanosuspensión fue preparada como sigue. En 75 ml de una solución hidro-alcohólica (isopropanol 25; agua 50), se disolvieron 75 mg de TPGS 1000 bajo agitación magnética (600 rpm). 750 mg de itraconazol micronizado fueron suspendidos en esta solución usando un homogeneizador CAT de alta velocidad X620 (HSH) (CAT M. Zipperer, Staufen, Alemania) a 24.000 rpm durante 5 minutos. La suspensión se hizo circular a continuación en un homogeneizador de alta presión EmulsiFlex C5 (Avestin Inc., Ottawa, Canadá) a 24000 PSI hasta que las partículas presentaron un d(0,5) por debajo de 300 nm y un d(0,9) por debajo de 2,5 µm. El análisis de distribución de tamaño de partícula de la suspensión homogeneizada se realizó mediante difracción láser con un sistema de muestreo de mojabilidad (Mastersizer, Hydro 2000, Malvern Instruments, UK). Para las mediciones, se dispersaron muestras en agua desionizada saturada de itraconazol que contenía un 2% de poloxámero 407 para evitar la disolución y la agregación de partículas. Se usó un índice de refracción de 1,61 y un índice de absorción de 0,01 para las mediciones. La homogeneización a alta presión se realizó usando un intercambiador de calor, situado antes de la válvula de homogeneización para mantener la temperatura de la muestra por debajo de 10 °C. Se prepararon 270 ml de una solución hidro-alcohólica compuesta por 200 ml de isopropanol y 70 ml de agua, en donde se disolvieron 2,7 g de manitol bajo agitación magnética. Esta solución se mantuvo en un baño de hielo y se añadieron 30 ml de la nanosuspensión producida bajo agitación magnética (200 rpm). Esta solución final fue secada por pulverización. Se usaron las siguientes condiciones durante el secado por pulverización: flujo de aire de pulverización, 800 l/h; flujo de aire de secado, 35 m<sup>3</sup>/h; velocidad de alimentación de solución, 2,7 g/min; tamaño de boquilla, 0,5 mm; temperatura de entrada, 80 °C; temperatura de salida resultante, 45 °C.

La composición de los productos secos finales ha sido mostrada en la Tabla 15.

**Tabla 15:** Composición cuantitativa de productos secos finales del Ejemplo 5

Formulación	Composición cuantitativa del producto seco
<b>Ejemplo 5A (INV)</b>	Itraconazol, 9,9% Manitol, 89,1% TPGS 1000, 0,9%
<b>Ejemplo 5B (INV)</b>	Itraconazol, 9,9% Manitol, 89,1% TPGS 1000, 0,9%

Se realizó la medición del tamaño de partícula de la nanosuspensión preparada. La suspensión presentaba un d(0,5) y un d(0,9) de 0,257 ±0,005 µm y de 1,784 ±0,010 µm, respectivamente. Las dos muestras secas presentaron una buena fluidez del polvo. Los valores del índice de Carr fueron el 19,9% y el 24,7% para los Ejemplos 5A y 5B, respectivamente.

El análisis de PDRX mostró que en la formulación 5A no estuvo presente ningún pico de difracción característico de itraconazol cristalino mientras que el difractograma del Ejemplo 5B lo presentó claramente. El itraconazol estuvo por tanto presente en la formulación 5A en estado amorfo mientras que estuvo en un estado nano-cristalino en la formulación 5B.

El análisis de tamaño de partícula de Malvern Sirocco® reveló valores de distribución de tamaño muy próximos para ambas formulaciones. Los resultados se han mostrado en Tabla 15. En contraste con esos resultados, la medición de Spraytec® reveló que tras la descarga desde un dispositivo inhalador, la formulación 5B presentada un perfil de distribución de tamaño totalmente diferente (véase la Tabla 16). En efecto, se observó la presencia de aglomerados importantes gráficamente y se tradujo en un incremento drástico del valor de d(0,9) hasta 64,50±19,9 µm.

**Tabla 16:** Parámetros de distribuciones de tamaño medidos mediante difracción láser con un Malvern Sirocco® y un Spraytec® para la formulación del Ejemplo 5

Formulación N=3	Mastersizer Sirocco 2000®		Malvern Spraytec®	
	d(0,5) (µm)	d(0,9) (µm)	d(0,5) (µm)	d(0,9) (µm)
<b>Ejemplo 5A (INV)</b>	1,60 ± 0,14	3,59 ± 0,25	4,33 ± 0,63	9,12 ± 0,74

<b>Ejemplo 5B</b> (INV)	1,72 ± 0,07	3,61 ± 0,15	6,30 ± 1,1	64,50 ± 19,9
----------------------------	-------------	-------------	------------	--------------

5 La formulación 5B pareció presentar una eficacia de desaglomeración más baja que la formulación 5A en condiciones de respiración simulada. Sin embargo, a pesar de esta presencia de aglomerados severos, la formulación 5B presentó la fracción de partícula fina más alta determinada según se ha descrito en el Ejemplo 1 (Tabla 17).

**Tabla 17:** Deposición de partículas en mg (media ± SD) y fracción de partícula fina expresada en % de dosis nominal (FPF) obtenida durante el ensayo de impactación (MSLI, 100 l/min, 2,4 segundos, 3 descargas por ensayo, dosis nominal pesada en 2,5 mg, n=3)

	<b>Ejemplo 5A</b>	<b>Ejemplo 5B</b>
<b>Dispositivo (mg)</b>	0,27 ± 0,01	0,44 ± 0,02
<b>Garganta (mg)</b>	0,49 ± 0,02	0,28 ± 0,01
<b>Fase 1 (mg)</b>	0,24 ± 0,01	0,13 ± 0,03
<b>Fase 2 (mg)</b>	0,37 ± 0,01	0,25 ± 0,04
<b>Fase 3 (mg)</b>	0,62 ± 0,01	0,68 ± 0,03
<b>Fase 4 (mg)</b>	0,31 ± 0,0	0,47 ± 0,02
<b>Fase 5 (mg)</b>	0,04 ± 0,0	0,08 ± 0,0
<b>FPD media (mg)</b>	0,95 ± 0,1	1,19 ± 0,03
<b>FPF media (%)</b>	38 ± 4	48 ± 1,2

10 Los ensayos de disolución se realizaron usando el método descrito en el Ejemplo 1. Las dos formulaciones presentaron velocidades de disolución diferentes. La formulación 5B presentó una velocidad de disolución más rápida que la formulación 5A, pero las dos formulaciones presentaron una velocidad de disolución más rápida que el itraconazol a granel.

#### 15 Ejemplo 6

20 La invención puede consistir también en una mezcla de formulación matricial de nanopartículas cristalinas y de formulaciones matriciales amorfas para variar el perfil de disolución del ingrediente activo en el rango deseado. La mezcla puede ser realizada antes de, o durante, el llenado de la cápsula. El efecto ráfaga que se podría proporcionar mediante las nanopartículas inducirá una concentración determinada de ITZ que podría ser aumentada hasta una velocidad deseada mediante disolución de la formulación matricial amorfa para la que podría ser optimizada la velocidad de disolución. La proporción de formulación de nanopartícula matricial en la mezcla final determinará hasta qué medida el efecto ráfaga (disolución inicial rápida del medicamento) podría ser pronunciado.

## REIVINDICACIONES

1.- Partículas secadas por pulverización para composición de inhalación, que comprenden:

5 a) entre 5 y 50% en peso de al menos un antifúngico de azol en estado amorfo, y

b) al menos un agente matricial en la composición seleccionado en un grupo consistente en poliol tal como sorbitol, manitol y xilitol; un monosacárido tal como glucosa y arabinosa; un disacárido tal como lactosa, maltosa, sacarosa y dextrosa; colesterol, y una mezcla cualquiera de los mismos.

10

2.- Partículas según la reivindicación 1, en donde el agente matricial es manitol o colesterol.

3.- Partículas según la reivindicación 1 o 2, en donde la relación de peso del (de los) antifúngico(s) de azol/agente(s) matricial(es) está comprendida entre 0,5/99,5 y 40/60, con preferencia entre 1/99 y 35/65, más preferiblemente entre 10/90 y 35/65.

15

4.- Partículas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un surfactante.

5.- Partículas según la reivindicación 4, que comprenden además entre 0,1 y 5% en peso del surfactante.

20

6.- Partículas según la reivindicación 4 o 5, en donde dicho surfactante se selecciona a partir de lecitina, derivados de fosfolípidos tales como ácidos fosfáticos, fosfatidil colina (saturada o insaturada), fosfatidil etanol amina, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, fosfatidil inositol, dioleoilfosfatidilcolina, dismiritol fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoil fosfatidilcolina, diarquidoil fosfatidilcolina, dibenoil fosfatidilcolina, ditricosanoil fosfatidilcolina, dilignoceroilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidiletanolamina, ditricosanoil fosfatidilcolina, dilignoceroilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidiletanolamina, dimiristoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidil glicerol, dimaltolcoilfosfatidilglicerol y más preferentemente, derivados hidrogenados o vitaminas modificadas que comprenden derivados de los  $\alpha$ -tocoferoles.

25

7.- Una composición de polvo secado por pulverización para inhalación que comprende partículas conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición comprende al menos un 50% del agente matricial y proporciona una velocidad de disolución del antifúngico de azol de al menos un 5% en 10 minutos, un 10% en 20 minutos y un 40% en 60 minutos cuando se prueba en el aparato de disolución tipo 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos a 50 vueltas por minuto, 37 °C en 900 mililitros de un medio de disolución acuoso ajustado a pH 1,2 y que contiene un 0,3% de laurilsulfato de sodio.

30

35

8.- Una composición de polvo secado por pulverización conforme a la reivindicación 7, que proporciona una Fracción de Partícula Fina del antifúngico de azol de al menos un 35% de la dosis nominal total del azol en el polvo siguiendo el método de "preparaciones para evaluación de inhalación de partículas finas" usando el Impactador de Líquido Multifase, Aparato C, capítulo 2.9.18 de la Farmacopea Europea.

40

9.- Una composición de polvo secado por pulverización conforme a cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, que comprende además partículas conforme a cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

10.- Una composición de polvo secado por pulverización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además partículas que contienen hasta un 20% en peso de nanopartículas del antifúngico de azol en estructura cristalina que tienen un tamaño medio comprendido entre 0,1 y 1  $\mu$ m.

45

11.- Una composición de polvo secado por pulverización conforme a cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, que proporciona una velocidad de disolución del antifúngico de azol de 5 a 50% en 5 minutos, de 10 a 60% en 10 minutos, de 15 a 90% en 20 minutos, y de 40 a 100% después de 60 minutos.

50

12.- Una composición de polvo secado por pulverización conforme a cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde el antifúngico de azol se selecciona a partir de miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, isoconazol, cetoconazol, oxiconazol, bifonazol, ferticonazol, tioconazol, terconazol, sulconazol, revuconazol, econazol, terconazol, con preferencia itraconazol.

55

13.- Un método para preparar partículas secadas por pulverización conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas siguientes de:

60 a) preparar una composición líquida que comprende:

i. un portador líquido seleccionado a partir de solvente de clase 3 conforme a la Farmacopea Europea tal como ácido acético, heptano, acetona, isobutil acetato, anisol, isopropil acetato, 1-butanol, metil acetato, 2-butanol, 3-metil-1-butanol, butil acetato, metiletilcetona, ter-butilmetil éter, metilisobutilcetona, cumeno, 2-metil-1-propanol, dimetil sulfóxido, pentano, etanol, 1-pentanol, etil acetato, 1-propanol etil éter, 2-propanol, etil formato, propil acetato, ácido fórmico, o mezcla de los mismos, o una mezcla de un solvente de ese tipo con agua,

65



ii. al menos un antifúngico de azol en solución en dicho portador líquido, y

5 iii. al menos un agente matricial en solución en dicho portador líquido,

en donde la relación de peso de antifúngico de azol/agente(s) matricial(es) está comprendida entre 0,5/99,5 y 40/60, preferentemente entre 1/99 y 35/65, y más preferentemente entre 10/90 y 35/65;

10 b) secar por pulverización la composición líquida para producir partículas para la composición de polvo seco.

14.- Un método según la reivindicación 13, que comprende además las etapas de:

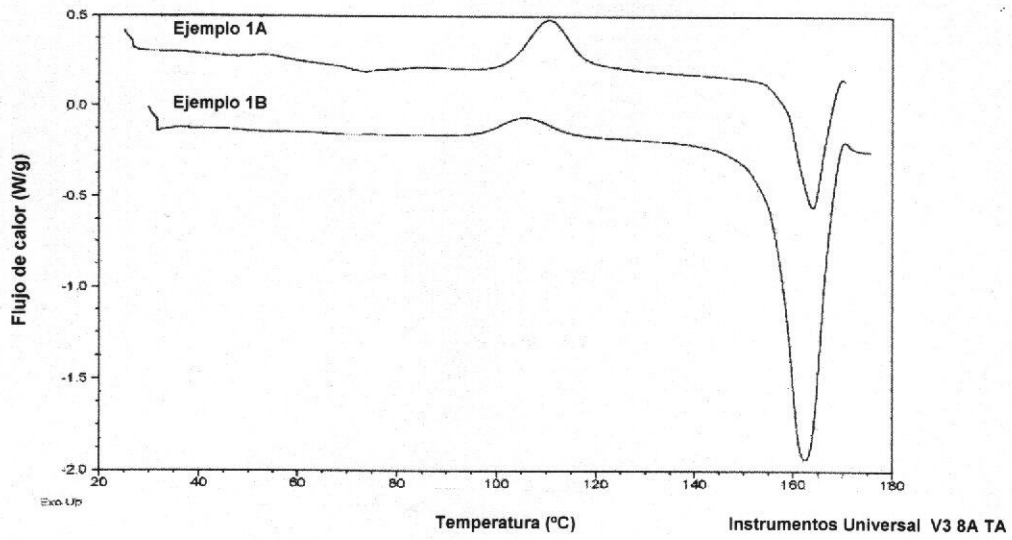
15 c) preparar otra composición líquida que comprende un portador líquido seleccionado a partir de un solvente de clase 3 o de cualquier mezcla de dos o más de tales solventes con o sin agua, y al menos un agente matricial en solución en dicho portador líquido, en donde la composición líquida comprende además:

i. al menos un antifúngico de azol en solución en dicho portador líquido y al menos un surfactante, y/o

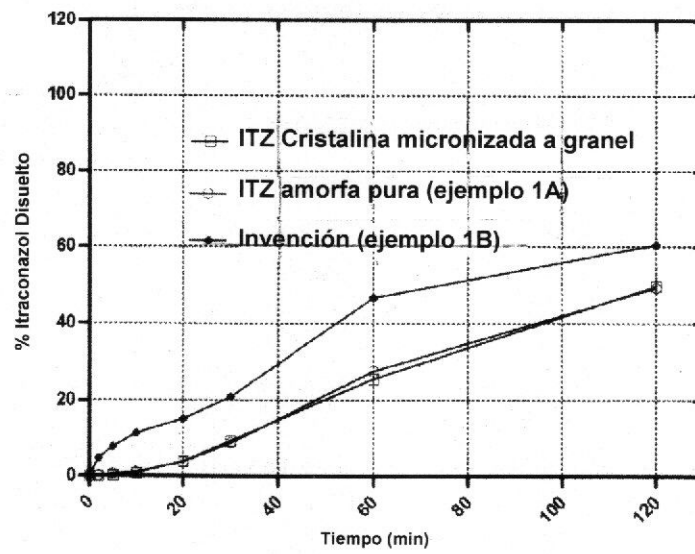
20 ii. nanopartículas de al menos un antifúngico de azol que tienen un tamaño medio comprendido entre 0,1 y 1  $\mu\text{m}$ ;

d) secar por pulverización dicha composición líquida proporcionada por la etapa (c) para producir partículas para la composición de polvo seco.

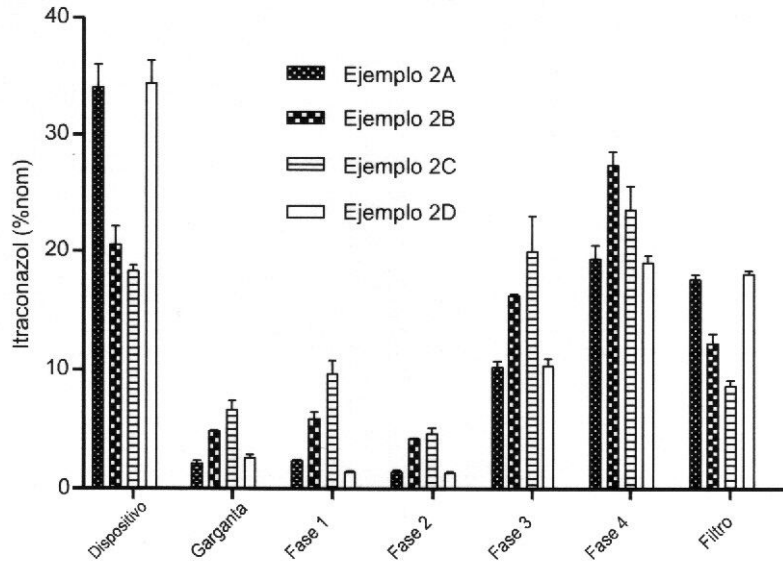
25 15.- Un método para preparar una composición según las reivindicaciones 9 a 10, que comprende la etapa de mezclar físicamente las partículas obtenidas mediante las etapas (b) con las partículas obtenidas mediante la etapa (d).



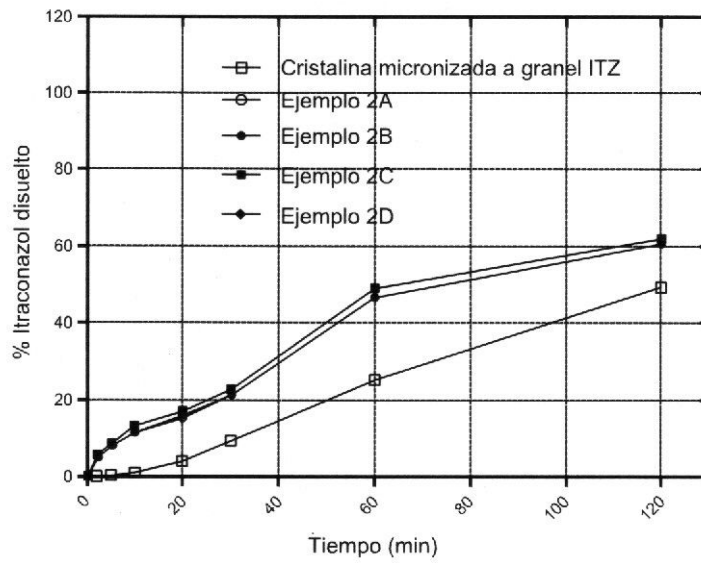
**Fig.1**



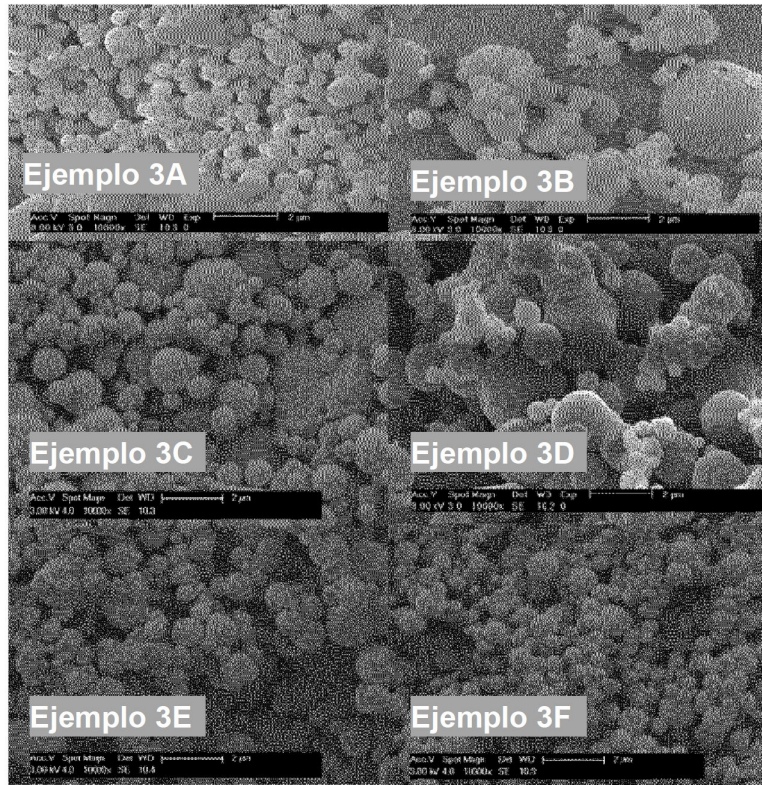
**Fig.2**



*Fig.3*



*Fig.4*



*Fig.5*

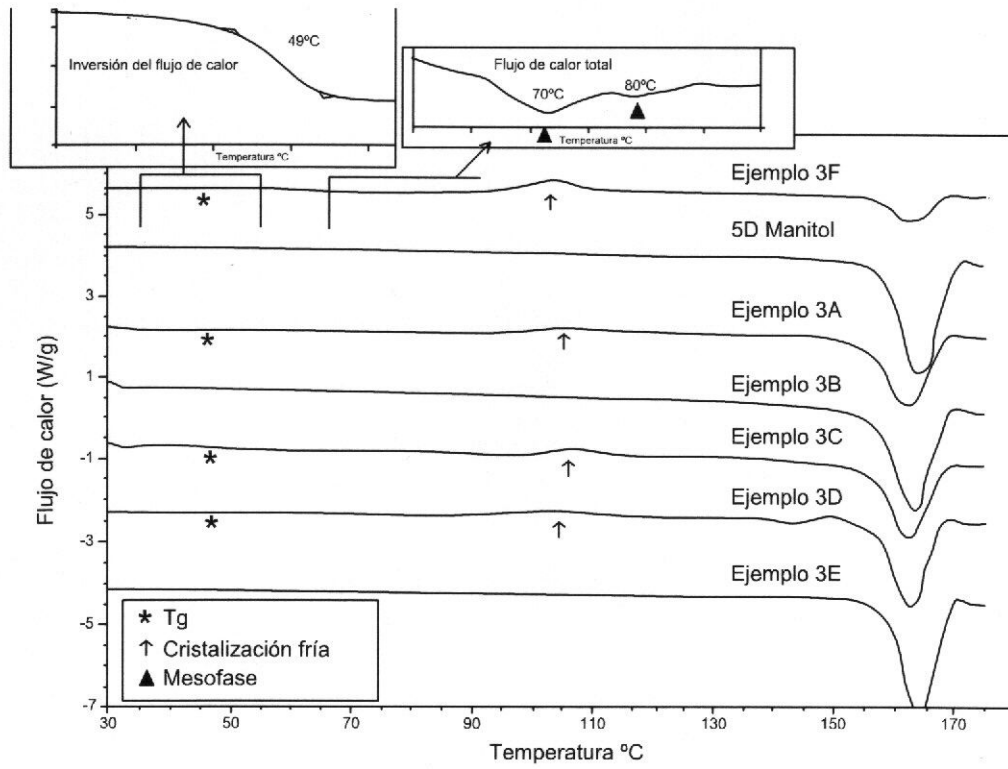


Fig.6

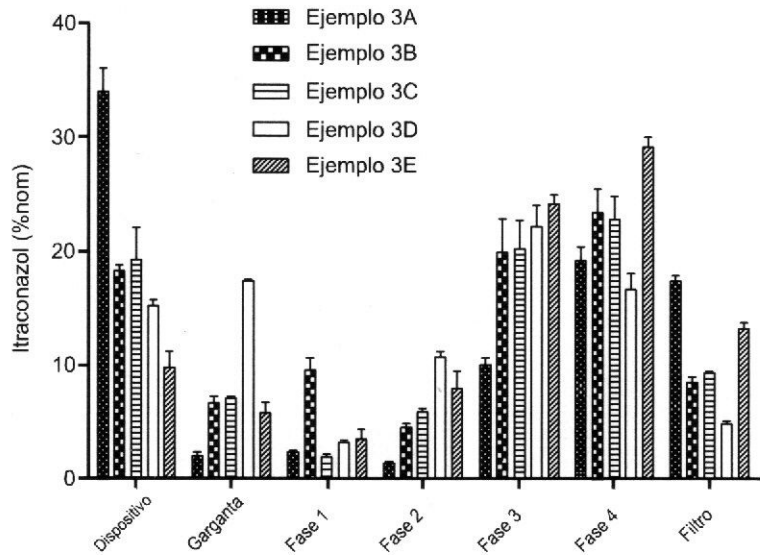
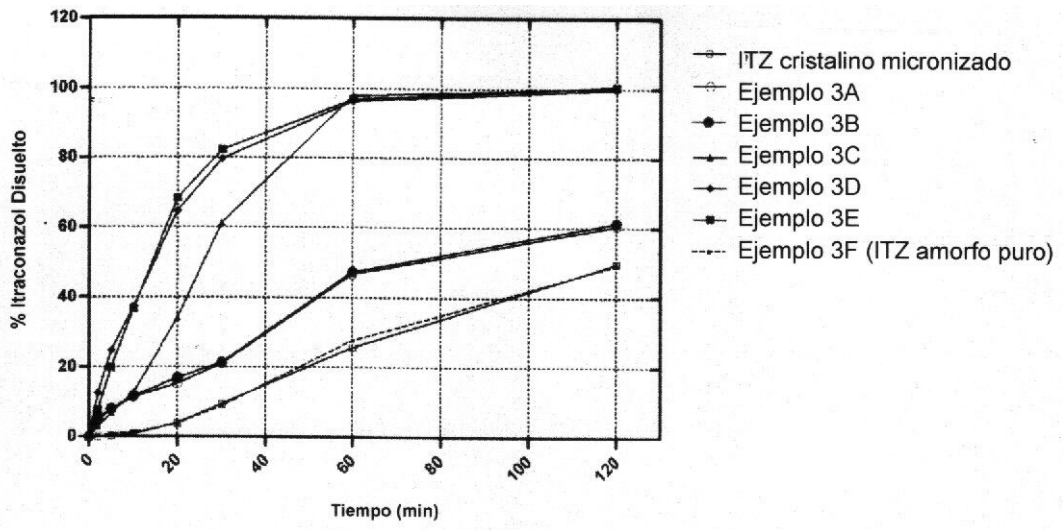
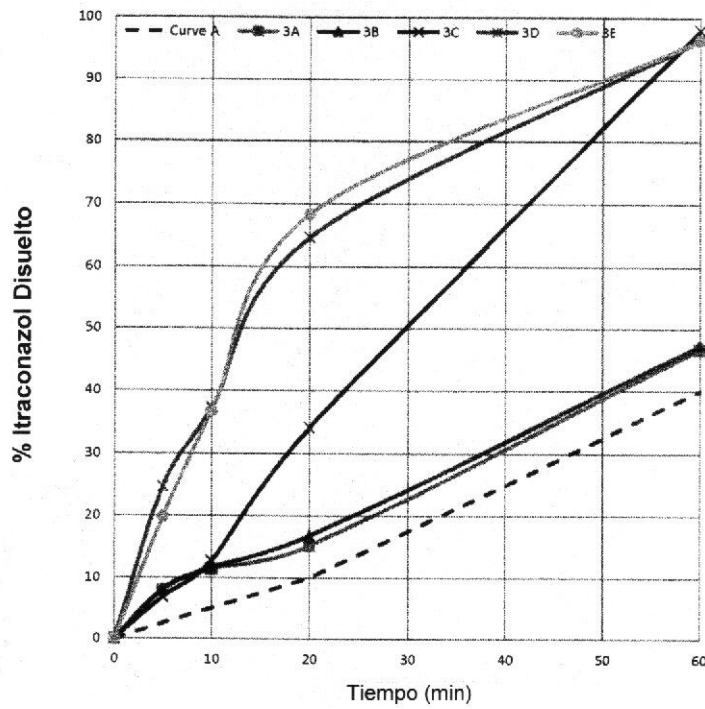


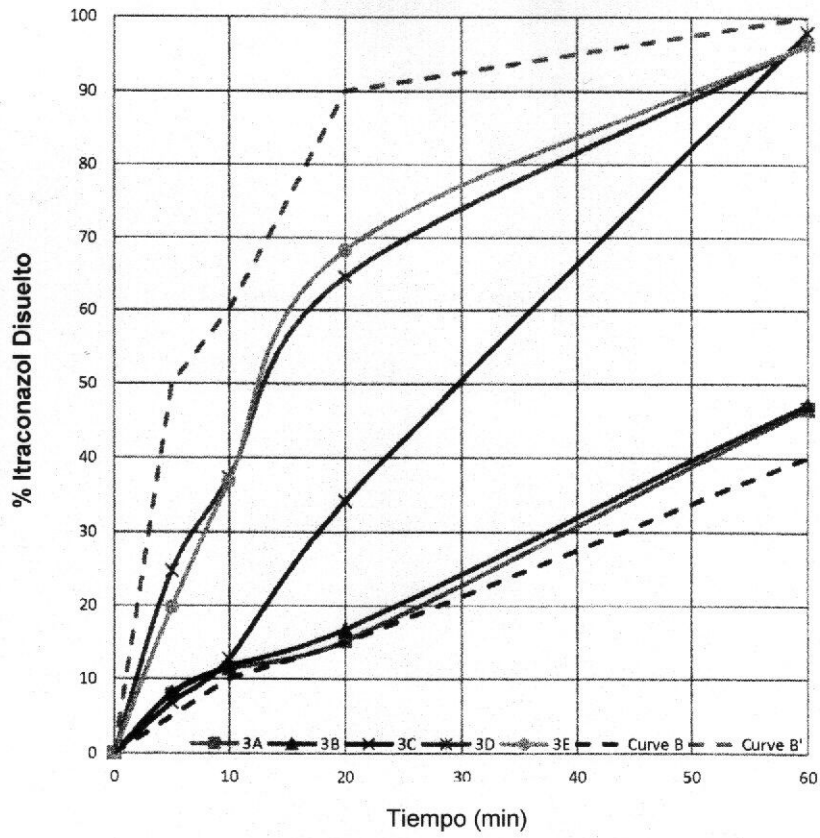
Fig.7



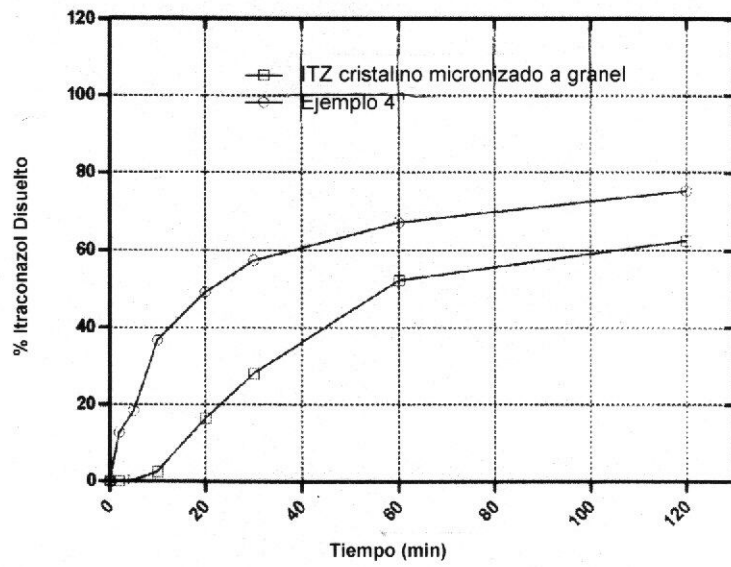
**Fig.8**



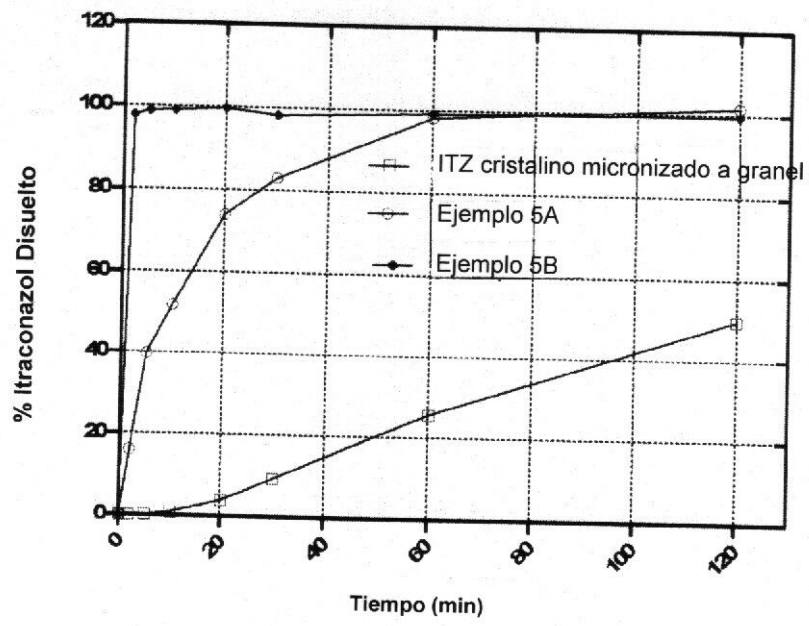
**Fig.9**



**Fig.10**



**Fig.11**



**Fig.12**