

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 546**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2004 E 10181354 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2286797**

54 Título: **Composición en polvo seco que comprende partículas comolidas a chorro para inhalación pulmonar**

30 Prioridad:

15.09.2003 GB 0321607

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

07.06.2018

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**MORTON, DAVID y
STANIFORTH, JOHN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 671 546 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

Composición en polvo seco que comprende partículas comolidas a chorro para inhalación pulmonar

5 La presente invención se refiere a partículas y a métodos para elaborar partículas. En particular, la invención se refiere a métodos para elaborar partículas compuestas que comprenden un material farmacéuticamente activo y un material aditivo, para inhalación pulmonar, comprendiendo los métodos un procedimiento de comolienda a chorro.

10 El pulmón proporciona un objetivo obvio para la administración local de formulaciones que están destinadas a curar o aliviar enfermedades respiratorias o pulmonares, tales como fibrosis quística (CF), asma, cáncer de pulmón, etc. El pulmón también proporciona una vía para el aporte a la corriente sanguínea de formulaciones que actúan sistémicamente, para el aporte de agentes activos que no son adecuados para la ingestión oral, tales como agentes que se degradan en el tracto digestivo antes de que puedan ser absorbidos, y los que requieren un inicio extremadamente rápido de su acción terapéutica.

15 Se conoce la administración a un paciente de agentes farmacéuticamente activos en forma de partículas secas finas (partículas activas), por ejemplo, mediante la administración pulmonar de una composición de medicamento en partículas que es inhalada por el paciente. Dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDIs) e inhaladores de polvo seco (DPIs).

20 El tamaño de las partículas activas es de gran importancia en la determinación de la zona de la absorción en el pulmón. A fin de que las partículas sean transportadas profundamente dentro de los pulmones, las partículas deben ser muy finas, teniendo por ejemplo un diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de menos de 10 μm . Es probable que las partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores de aproximadamente 10 μm impacten en las paredes de la garganta y generalmente no alcanzan el pulmón. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 2 μm generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios mientras que es probable que las partículas menores que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 0,05 μm se depositen en los alveolos y sean absorbidas en la corriente sanguínea.

30 Las partículas, esto es las que tienen un MMAD de menos de aproximadamente 10 μm , tienden a ser crecientemente termodinámicamente inestables debido a su alta relación de superficie específica a volumen, que proporciona una energía libre superficial creciente con este tamaño de partícula decreciente, y por consiguiente incrementa la tendencia de las partículas a aglomerarse y la resistencia del aglomerado. En el inhalador, la aglomeración de partículas finas y la adherencia de estas partículas a las paredes del inhalador son problemas que dan como resultado que las partículas finas abandonen el inhalador como aglomerados estables grandes, o que sean incapaces de abandonar el inhalador y permanezcan adheridas al interior del dispositivo, o incluso que obturen o bloqueen el inhalador.

40 La incertidumbre en cuanto al grado de formación de aglomerados estables de las partículas entre cada accionamiento del inhalador, y también entre diferentes inhaladores y diferentes lotes de partículas, conduce a una pobre reproducibilidad de dosis. Por otra parte, la formación de aglomerados significa que el MMAD de las partículas activas se puede incrementar vastamente, no alcanzando los aglomerados de las partículas activas la parte requerida del pulmón.

45 La dosis medida (MD) de una formulación en polvo seco es la masa total de agente activo presente en la forma medida presentada por el dispositivo inhalador en cuestión. Por ejemplo, la MD podría ser la masa de agente activo presente en una cápsula para un Cyclohaler (marca comercial), o en un blíster de papel metalizado en un dispositivo Aspihair (marca comercial).

50 La dosis emitida (ED) es la masa total del agente activo emitida desde el dispositivo después del accionamiento. No incluye el material que queda dentro o sobre las superficies del dispositivo. La ED se mide al recoger la masa emitida total procedente del dispositivo en un aparato denominado frecuentemente un aparato de muestreo con uniformidad de dosis (DUSA), y medir esta mediante un ensayo químico en húmedo cuantitativo validado.

55 La dosis de partículas finas (FPD) es la masa total de agente activo que se emite desde el dispositivo después del accionamiento, que está presente en un tamaño de partícula aerodinámico menor de un límite definido. Este límite se toma generalmente para ser 5 μm si no se indica expresamente que sea un límite alternativo, tal como 3 μm o 1 μm , etc. La FPD se mide usando un impactador o golpeador, tal como un golpeador de doble fase (TSI), un golpeador de líquidos de múltiples fases (MSLI), un impactador de cascada de Andersen (ACI) o un Next Generation Impactor (NGI). Cada impactador o golpeador tiene un punto de corte del tamaño de partícula aerodinámico predeterminado para cada fase. El valor de FPD se obtiene mediante la interpretación de la cantidad de recuperación de agente activo fase por fase mediante un ensayo químico en húmedo cuantitativo validado en el que bien se usa un corte de fase simple para determinar la FPD o bien se usa una interpolación matemática más compleja de la deposición fase por fase.

65

La fracción de partículas finas (FPF) se define normalmente como la FPD dividida por la ED y se expresa como un porcentaje. En la presente, la FPF de ED se denomina FPF(ED) y se calcula como $FPF(ED) = (FPD/ED) \times 100\%$.

5 La fracción de partículas finas (FPF) también se puede definir como la FPD dividida por la MD y expresada como un porcentaje. En la presente, la FPF de MD se denomina FPF(MD), y se calcula como $FPF(MD) = (FPD/MD) \times 100\%$.

Los términos "dosis aportada" o "DD" y "dosis emitida" o "ED" se usan intercambiabilmente en la presente. Estas se miden según se indica en el presente monográfico de patente europea para productos de inhalación.

10 "Accionamiento de un inhalador" se refiere al procedimiento durante el cual una dosis del polvo se retira de su posición de reposo en el inhalador. La etapa tiene lugar después de que el polvo se haya cargado al inhalador listo para el uso.

15 La tendencia de las partículas finas a aglomerarse significa que la FPF de una dosis dada puede ser altamente impredecible y una porción variable de las partículas finas se administrará al pulmón, o a la parte correcta del pulmón, como resultado. Esto se observa, por ejemplo, en formulaciones que comprenden fármaco puro en forma de partículas finas. Estas formulaciones exhiben propiedades de flujo pobres y una FPF pobre.

20 En un intento de mejorar esta situación y de proporcionar una FPF y una FPD coherentes, las formulaciones en polvo seco incluyen a menudo material aditivo.

25 El material aditivo está destinado a reducir la adhesión y la cohesión experimentadas por las partículas en la formulación en polvo seco. Se cree que el material aditivo interfiere con las fuerzas de unión débiles entre las partículas pequeñas, ayudando a mantener las partículas separadas y reduciendo la adhesión de estas partículas entre sí, a otras partículas de la formulación si están presentes y a las superficies internas del dispositivo inhalador. Cuando se forman aglomerados de partículas, la adición de partículas de material aditivo disminuye la estabilidad de esos aglomerados de modo que es más probable que se rompan en la corriente de aire turbulenta y las colisiones creadas al accionar el dispositivo inhalador, con lo que las partículas son expulsadas del dispositivo y se inhalan. A medida que los aglomerados se rompen, las partículas activas pueden volver a la forma de partículas individuales pequeñas o aglomerados de pequeños números de partículas que son capaces de alcanzar el pulmón inferior.

30 En la técnica anterior, se analizan formulaciones en polvo seco que incluyen distintas partículas de material aditivo (generalmente de un tamaño comparable al de las partículas activas finas). En algunas realizaciones, el material aditivo puede formar un revestimiento, generalmente un revestimiento discontinuo, sobre las partículas activas y/o sobre las partículas portadoras.

35 Preferiblemente, el material aditivo es un material antiadherente y tenderá a reducir la cohesión entre partículas y también evitará que las partículas finas se unan a las superficies internas del dispositivo inhalador. Ventajosamente, el material aditivo es un agente antifricción o deslizante y dará a la formulación en polvo mejores propiedades de flujo en el inhalador. Es posible que los materiales aditivos usados de este modo no necesariamente se denominen antiadherentes o agentes antifricción, pero tendrán el efecto de disminuir la adhesión y la cohesión entre las partículas o mejorar el flujo del polvo. Los materiales aditivos a veces se denominan agentes de control del flujo (FCAs) y habitualmente conducen a una mejor reproducibilidad de la dosis y FPFs superiores.

40 Por lo tanto, un material aditivo o FCA, según se usa en la presente, es un material cuya presencia sobre la superficie de una partícula puede modificar las fuerzas superficiales adhesivas y cohesivas experimentadas por esa partícula, en presencia de otras partículas y en relación con las superficies a las que las partículas están expuestas. En general, su función es reducir las fuerzas tanto adhesivas como cohesivas.

45 La tendencia reducida de las partículas a ligarse fuertemente, bien mutuamente o bien al propio dispositivo, no solo reduce la cohesión y la adhesión del polvo, sino que también puede promover mejores características de flujo. Esto conduce a mejoras en la reproducibilidad de la dosis debido a que reduce la variación en la cantidad de polvo medido para cada dosis y mejora la liberación del polvo desde el dispositivo. También incrementa la probabilidad de que el material activo, que no abandona el dispositivo, alcance el pulmón inferior del paciente.

50 Es favorable que aglomerados inestables de partículas estén presentes en el polvo cuando está en el dispositivo inhalador. Según se indica anteriormente, para que un polvo abandone un dispositivo inhalador eficazmente y reproduciblemente, las partículas de este polvo deben ser grandes, preferiblemente mayores de aproximadamente 40 μm . Este polvo puede estar en la forma de partículas individuales que tienen un tamaño de aproximadamente 40 μm o más y/o aglomerados de partículas más finas, teniendo los aglomerados un tamaño de aproximadamente 40 μm o más. Los aglomerados formados pueden tener un tamaño de tanto como aproximadamente 100 μm y, con la adición del material aditivo, es más probable que esos aglomerados se rompan eficazmente en la corriente de aire turbulenta creada durante la inhalación. Por lo tanto, la formación de aglomerados inestables de partículas en el polvo puede estar favorecida en comparación con un polvo en el que sustancialmente no haya aglomeración.

65

La reducción en la cohesión y la adhesión entre las partículas activas puede conducir a un comportamiento equivalente con un tamaño de aglomerados reducido, o incluso con partículas individuales.

5 En un intento adicional de mejorar la extracción del polvo seco del dispositivo distribuidor y de proporcionar una FPF y una FPD coherentes, las formulaciones en polvo seco a menudo incluyen partículas portadoras gruesas de material excipiente mezcladas con partículas finas de material activo. En lugar de pegarse mutuamente, las partículas activas finas tienden a adherirse a las superficies de las partículas portadoras gruesas mientras están en el dispositivo inhalador, pero se supone que se liberan y se dispersan durante el accionamiento del dispositivo distribuidor y la inhalación en el tracto respiratorio, para dar una suspensión fina. Las partículas portadoras tienen preferiblemente MMADs mayores de aproximadamente 60 μm .

15 La inclusión de partículas portadoras gruesas también es muy atractiva cuando se distribuyen dosis muy pequeñas de agente activo. Es muy difícil distribuir exactamente y reproduciblemente cantidades muy pequeñas de polvo y pequeñas variaciones en la cantidad de polvo distribuido significarán grandes variaciones en la dosis de agente activo cuando el polvo comprenda principalmente partículas activas. Por lo tanto, la adición de un diluyente, en la forma de partículas de excipiente grandes, hará la dosificación más reproducible y exacta.

20 Las partículas portadoras pueden ser de cualquier material excipiente aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas portadoras pueden estar compuestas por uno o más materiales seleccionados de alcoholes sacáricos, polioles y azúcares cristalinos. Otros portadores adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y carbonato cálcico, sales orgánicas tales como lactato sódico y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. Ventajosamente, las partículas portadoras comprenden un poliol. En particular, las partículas portadoras pueden ser partículas de azúcar cristalino, por ejemplo, manitol, dextrosa o lactosa. Preferiblemente, las partículas portadoras están compuestas por lactosa.

25 Sin embargo, se encuentra una dificultad adicional cuando se añaden partículas portadoras gruesas a una composición de partículas activas finas y esa dificultad está asegurando que las partículas finas se separen de la superficie de las partículas grandes al accionar el dispositivo de aporte.

30 La etapa de dispersión de las partículas activas desde otras partículas activas y desde las partículas portadoras, si están presentes, para formar un aerosol de partículas activas finas para inhalación es significativa para determinar la proporción de la dosis de material activo que alcanza la zona de absorción deseada en los pulmones. A fin de mejorar la eficacia de esa dispersión, se conoce la inclusión en la composición de materiales aditivos de la naturaleza divulgada anteriormente. Composiciones que comprenden partículas activas finas y materiales aditivos se divulgan en los documentos WO 97/03649 y WO 96/23485.

40 El documento DE 100 61 932 divulga micropartículas que comprenden un ingrediente activo y un polímero, en donde el efecto de desencadenamiento (una alta velocidad de liberación inicial de ingrediente activo que se produce debido a que el ingrediente activo está embebido incompletamente en el polímero) se minimiza.

El documento WO 02/000197 divulga la mezcla de partículas de excipiente compuestas que comprenden lactosa y leucina con un fármaco.

45 El documento EP 1 048 295 divulga la comicronización del material activo, fenofibrato, con un excipiente farmacéuticamente aceptable que no es un tensioactivo.

El documento WO 01/089492 divulga formulaciones en polvo estables de formoterol o enantiómeros de formoterol, un glucocorticosteroide y un portador o diluyente.

50 El documento US 4 895 726 divulga la comicronización de un agente activo (fenofibrato) con un tensioactivo sólido, en donde la comicronización se puede llevar a cabo en una sola etapa, ventajosamente en un molino de chorros de aire acelerado.

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir composiciones en polvo seco que tengan propiedades físicas y químicas que conduzcan a una FPF y una FPD potenciadas. Esto conducirá a más eficacia de dosificación, con una mayor proporción de agente activo que se distribuye y que alcanza la parte deseada del pulmón para conseguir el efecto terapéutico requerido.

60 También es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir polvos en donde el método consigue una reducción adicional en el tamaño de las partículas activas, preferiblemente de modo que las partículas sean de un tamaño apropiado para la administración al pulmón profundo mediante inhalación. Preferiblemente, esto es posible usando tanto dispositivos inhaladores de polvo seco activos como dispositivos inhaladores de polvo seco pasivos.

65 En particular, la presente invención busca optimizar la preparación de partículas de agente activo usadas en la composición en polvo seco al manipular las partículas que constituyen la composición en polvo seco y, en particular,

al manipular las partículas de agente activo. Se propone hacer esto al ajustar y adaptar el procedimiento de molienda usado para formar las partículas de agente activo.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para elaborar partículas activas compuestas para el uso en una composición farmacéutica para inhalación pulmonar, comprendiendo el método un procedimiento de molienda en dos etapas que comprende, en primer lugar, moler a chorro las partículas activas por sí mismas; y, en segundo lugar, moler a chorro estas partículas activas en presencia de partículas de material aditivo y, opcionalmente, aire o un gas o fluido compresible, en donde el material aditivo comprende un aminoácido, un estearato metálico o un fosfolípido.

En el uso convencional de la palabra, "molienda" significa el uso de cualquier procedimiento mecánico que aplique una fuerza suficiente a las partículas de material activo que sea capaz de romper partículas gruesas (por ejemplo, partículas con una MMAD mayor de 100 μm) hasta partículas finas (por ejemplo, que tienen una MMAD no mayor de 50 μm). En la presente invención, el término "molienda" también se refiere a la desaglomeración de partículas en una formulación, con o sin reducción del tamaño de partícula. Las partículas que se muelen pueden ser grandes o finas antes de la etapa de molienda.

En la técnica anterior, se han sugerido la comolienda o comicronización de los agentes activos y los materiales aditivos. Se indica que la molienda se puede usar para disminuir sustancialmente el tamaño de las partículas de agente activo. Sin embargo, si las partículas de agente activo ya son finas, por ejemplo, tienen una MMAD de menos de 20 μm antes de la etapa de molienda, el tamaño de esas partículas no se puede reducir significativamente cuando la molienda de estas partículas activas tiene lugar en presencia de un material aditivo. En cambio, la molienda de partículas activas finas con partículas de aditivo usando los métodos descritos en la técnica anterior (por ejemplo, en el documento WO 02/43701) dará como resultado que el material aditivo se deforme y se extienda sobre o se fusione a las superficies de las partículas activas. Se ha encontrado que las partículas activas compuestas resultantes son menos cohesivas después del tratamiento de molienda. Sin embargo, todavía existe la desventaja de que esto no se combina con una reducción significativa en el tamaño de las partículas.

La técnica anterior menciona dos tipos de procedimientos en el contexto de la comolienda o la comicronización de partículas activas y aditivas.

En primer lugar, está en procedimiento de tipo compresivo, tal como métodos de mecanofusión, ciclomezcladura y similares. Como el nombre sugiere, la mecanofusión es un procedimiento de revestimiento en seco diseñado para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo material. El primer material es generalmente menor y/o más blando que el segundo. Los principios de trabajo de la mecanofusión y la ciclomezcladura son distintos de las técnicas de mezcladura alternativas ya que tienen una interacción particular entre un elemento interno y una pared del recipiente, y se basan en proporcionar energía mediante una fuerza compresiva controlada y sustancial. El término mecanofusión se usa en la presente para abarcar cualquier procedimiento que funcione de este modo, y aplica en un recipiente giratorio una fuerza compresiva controlada y sustancial. Los mezcladores de tipo "procesador de alimentos" no se consideran útiles en los procedimientos requeridos en la presente invención. Estos mezcladores no proporcionan las fuerzas compresivas necesarias. Incluyen álabes mezcladores convencionales y estos no se disponen con un espacio pequeño suficiente entre los álabes y la pared del recipiente.

Cuando las partículas activas finas y las partículas aditivas se alimentan al recipiente accionado de mecanofusión (tal como un sistema MecanoFusión (Hosokawa Micron Ltd)), se someten a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interna del recipiente. El polvo se comprime entre el espacio fijo de la pared del tambor y un elemento interno con velocidad relativamente alta entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento forman juntos un hueco u oquedad en el que las partículas se presionan mutuamente. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizalladura muy altas y estreses compresivos muy fuertes ya que se atrapan entre la pared interna del tambor y el elemento interno. Las partículas se presionan mutuamente con suficiente energía para, localmente, calentar y ablandar, romper, alterar, aplanar o arrugar las partículas aditivas alrededor de la partícula central para formar un revestimiento. La energía generalmente es suficiente para romper los aglomerados y se puede producir algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes.

Estos procedimientos de mecanofusión y ciclomezcladura aplican un grado de fuerza suficientemente alto suficiente para separar las partículas individuales de material activo y romper aglomerados fuertemente unidos de las partículas activas de modo que es consiga una mezcladura eficaz y una aplicación eficaz del material aditivo a las superficies de esas partículas. Un aspecto especialmente deseable de los procedimientos de comolienda descritos es que el material aditivo se deforma en la molienda y se puede extender sobre o fusionarse a las superficies de las partículas activas.

Sin embargo, en la práctica, este procedimiento de compresión produce poca o ninguna molienda (es decir, reducción de tamaño) de las partículas de fármaco, especialmente cuando ya están en una forma micronizada (es decir $<10 \mu\text{m}$), el único cambio físico que se puede observar es una deformación plástica de las partículas hasta una conformación más redonda.

En segundo lugar, están los procedimientos de molienda por impacto implicados en la molienda con bolas y el uso de un homogeneizador.

La molienda con bolas es un método de molienda adecuado para el uso en los procedimientos de comolienda de la técnica anterior. La molienda con bolas centrífuga y planetaria son métodos especialmente preferidos. Alternativamente, se puede usar un homogeneizador de alta presión en el que un fluido no compresible que contiene las partículas se fuerza a través de una válvula a alta presión produciendo condiciones de alta cizalladura y turbulencia. Estos homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para el uso en las preparaciones a gran escala de las partículas activas compuestas.

Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de presiones de hasta 4000 bar, homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presiones de hasta 2000 bar) y Microfluidics Microfluidisers (capaces de presiones de hasta 2750 bar). Alternativamente, la etapa de molienda puede implicar un molino de medio de alta energía o un molino de cuentas agitadoras, por ejemplo, el molino de medio de alta energía Netzsch o el DYNO-mill (Willy A. Bachofen AG, Suiza).

Estos procedimientos crean impactos de alta energía entre el medio y las partículas o entre partículas. En la práctica, aunque estos procedimientos son buenos para elaborar partículas muy pequeñas, se ha encontrado que ni el molino de bolas ni el homogeneizador era eficaz para producir mejoras de dispersión en los polvos de fármaco resultantes del modo observado para el procedimiento compresivo. Se cree que los segundos procedimientos de impactos no son tan eficaces para producir un revestimiento de material aditivo sobre cada partícula.

Los métodos convencionales que comprenden comoler el material activo con materiales aditivos (según se describe en el documento WO 02/43701) dan como resultado partículas activas compuestas que son partículas finas de material activo con una cantidad del material aditivo sobre sus superficies. El material aditivo está preferiblemente en la forma de un revestimiento sobre las superficies de las partículas de material activo. El revestimiento puede ser un revestimiento discontinuo. El material aditivo puede estar en la forma de partículas que se adhieren a las superficies de las partículas de material activo.

Al menos algunas de las partículas activas compuestas pueden estar en la forma de aglomerados. Sin embargo, cuando las partículas activas compuestas se incluyen en una composición farmacéutica, el material aditivo promueve la dispersión de las partículas activas compuestas durante la administración de esa composición a un paciente, a través del accionamiento de un inhalador.

Los molinos de chorros son capaces de reducir los sólidos hasta tamaños de partícula en el intervalo de micrométrico bajo a submicrométrico. La energía de trituración es creada por corrientes de gas desde toberas de aire de trituración horizontales. Las partículas en el lecho fluidizado creado por las corrientes de gas se aceleran hacia el centro del molino, colisionando con partículas móviles más lentas. Las corrientes de gas y las partículas soportadas en ellas crean una violenta turbulencia y a medida que las partículas colisionan mutuamente, se pulverizan.

En el pasado, la molienda con chorros no se ha considerado atractiva para comoler partículas activas y aditivas, prefiriéndose claramente procedimientos como mecanofusión y ciclomezcladura o equivalentes. Las colisiones entre las partículas en un molino de chorros son algo descontroladas y, por lo tanto, los expertos en la técnica lo consideraron improbable para que esta técnica fuera capaz de proporcionar la deposición deseadas de un revestimiento de material aditivo sobre la superficie de las partículas activas. Por otra parte, se creyó que, a diferencia de la situación con los procedimientos de mecanofusión, ciclomezcladura y similares, se producía segregación de los constituyentes del polvo en los molinos de chorros, de modo que las partículas más finas, que se creía que eran las más eficaces, pudieran escapar del procedimiento. En contraste, se podría prever claramente cómo técnicas tales como la mecanofusión darían como resultado el revestimiento deseado.

También se debe apuntar que previamente también se creía que los procedimientos compresivos o de molienda por impactos se debían llevar a cabo en un sistema cerrado, a fin de evitar la segregación de las diferentes partículas. También se ha encontrado que esto es incierto y los procedimientos de comolienda a chorro según presente invención no necesitan llevarse a cabo en un sistema cerrado. Incluso en un sistema abierto, se ha encontrado sorprendentemente que la comolienda a chorro no da como resultado la pérdida de las partículas pequeñas, aunque se use leucina como el material aditivo.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que se pueden producir partículas compuestas de material activo y aditivo al comoler a chorro estos materiales. Las partículas resultantes tienen excelentes características que conducen a un comportamiento muy mejorado cuando las partículas se distribuyen desde un DPI para la administración mediante inhalación. En particular, comoler a chorro partículas activas y aditivas puede conducir a una reducción significativa adicional del tamaño de partícula. Es más, las partículas activas compuestas exhiben una FPD y una FPF potenciadas, en comparación con las divulgadas en la técnica anterior.

Se ha encontrado que la eficacia de la promoción de la dispersión de partículas activas se potencia al usar los métodos de comolienda a chorro según la presente invención en comparación con composiciones que se elaboran mediante una simple combinación de partículas de tamaño similar de material activo con material aditivo. La expresión "simple combinación" significa una combinación o mezcla usando mezcladores de tambor convencionales o mezcla de alta cizalladura y básicamente el uso de aparatos de mezcla tradicionales que estarían disponibles para el experto en un laboratorio estándar.

Se ha encontrado que, al contrario de la creencia previa, la mezcla a chorro se puede usar para producir revestimientos suficientemente completos de material aditivo, que se ha observado ahora que mejoran sustancialmente la dispersión de los polvos desde un inhalador. El procedimiento de mezcla a chorro también se puede ajustar para adaptar las partículas compuestas al tipo de dispositivo inhalador que se vaya a usar para distribuir las partículas. El dispositivo inhalador puede ser un dispositivo inhalador activo, tal como Aspirair (marca comercial) o puede ser un dispositivo pasivo.

Además, el procedimiento de comolienda a chorro también se puede disponer opcionalmente a fin de moler significativamente las partículas activas, esto es, reducir significativamente el tamaño de las partículas activas. La comolienda a chorro de la presente invención, en ciertas circunstancias, puede ser incluso más eficaz en presencia del material aditivo que en ausencia del material aditivo. Los beneficios son que por lo tanto es posible producir partículas más pequeñas para el mismo molino, y es posible producir partículas molidas con menos energía. La comolienda a chorro también debe reducir el problema del contenido de material amorfo tanto al crear menos material amorfo como al ocultarlo bajo una capa de material aditivo.

Las fuerzas de impacto de la comolienda a chorro son suficientes para romper aglomerados de fármaco, incluso fármaco micronizado, y son eficaces al distribuir el material aditivo a las caras consecuentemente expuestas de las partículas. Este es un aspecto importante de la presente invención. Se ha mostrado que si la energía del procedimiento no es suficiente para romper los aglomerados de fármaco (por ejemplo, como será el caso cuando se use un mezclador convencional), el material aditivo meramente reviste los aglomerados y estos aglomerados incluso se pueden comprimir, haciéndolos aún más difíciles de dispersar. Esto es claramente indeseable cuando se está buscando preparar un polvo seco para la administración mediante inhalación.

Las partículas finas de material activo adecuadas para la administración pulmonar se han preparado a menudo mediante molienda en el pasado. Sin embargo, cuando se usan muchas de las técnicas de molienda conocidas, una vez que las partículas alcanzan un tamaño mínimo, denominado el "tamaño crítico", tienden a recombinarse a la misma velocidad que se fracturan, o no se fracturan efectivamente y por lo tanto no se alcanza una reducción adicional en el tamaño de partícula. Los tamaños críticos son específicos para molinos particulares y grupos de condiciones de molienda.

Así, la fabricación de partículas finas mediante molienda puede requerir mucho esfuerzo y existen factores que por consiguiente ponen límites al tamaño mínimo de las partículas de material activo que se puede conseguir, en la práctica, mediante estos procedimientos de molienda.

La presente invención se refiere por consiguiente al suministro de un procedimiento de impactos de alta energía que es eficaz para producir mejoras en los polvos de fármaco resultantes.

Por otra parte, contrariamente al pensamiento convencional, los procedimientos de la presente invención no necesitan llevarse a cabo en un sistema cerrado. Incluso cuando el material aditivo que se comuele a chorro es leucina, no se observa pérdida de material aditivo o reducción en el revestimiento cuando la molienda a chorro no se lleva a cabo en un sistema cerrado. En cambio, en una realización de la invención, el método de la presente invención se lleva a cabo en un sistema de flujo pasante, sin pérdida en el comportamiento de las partículas compuestas resultantes. Esta es una característica económicamente importante, ya que puede incrementar significativamente la velocidad de producción de los polvos de la invención.

En una realización de la presente invención, 90% en masa de las partículas activas molidas a chorro son menores de 20 μm de diámetro. Más preferiblemente, 90% en masa de las partículas activas molidas a chorro tienen inicialmente menos de 10 μm de diámetro, y lo más preferiblemente menos de 5 μm de diámetro.

En otra realización, 90% en masa de las partículas aditivas molidas a chorro tienen inicialmente menos de 20 μm de diámetro. Más preferiblemente, 90% en masa de las partículas aditivas molidas a chorro tienen inicialmente menos de 10 μm de diámetro, y lo más preferiblemente menos de 5 μm de diámetro o menos de 3 μm de diámetro.

Los términos "partículas activas" y "partículas de material activo" y similares se usan intercambiamente en la presente. Las partículas activas comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos. Los agentes activos preferidos incluyen:

ES 2 671 546 T3

- 1) fármacos esteroideos tales como alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesónida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona y prednisolona;
- 5 2) agentes antibióticos y antibacterianos tales como metronidazol, sulfadiacina, triclosano, neomicina, amoxicilina, anfotericina, clindamicina, aclarrubicina, dactinomomicina, nistatina, mupirocina y clorhexidina;
- 3) fármacos sistémicamente activos tales como dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, apomorfina y nicotina;
- 10 4) antihistamínicos tales como acelasina, clorfeniramina, astemizol, cetiricina, cinaricina, desloratadina, loratadina, hidroxicina, difenhidramina, fexofenadina, cetotifeno, prometiaccina, trimepraccina y terfenadina;
- 5) agentes antiinflamatorios tales como piroxicam, nedocromilo, bencidamina, diclofenaco sódico, cetoprofeno, ibuprofeno, heparinoide, nedocromilo, cromoglicato, fasafungina e idoxamida;
- 15 6) agentes anticolinérgicos tales como atropina, benzatropina, biperideno, ciclopentolato, oxibutinina, hidrocloreuro de orfenadina, glicopirronio, glicopirrolato, prociclidina, propantelina, propiverina, tiotropio, tropicamida, tropio, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio;
- 7) antieméticos tales como bestahistina, dolasetrona, nabilona, proclorperaccina, ondansetrona, trifluoperaccina, tropisetrona, domperidona, hioscina, cinaricina, metoclopramida, ciclicina, dimenhidrinato y prometaccina;
- 8) fármacos hormonales tales como protirelina, tiroxina, salcotonina, somatropina, tetracosactida, vasopresina o desmopresina;
- 20 9) broncodilatadores tales como salbutamol, fenoterol y salmeterol;
- 10) fármacos simpatomiméticos tales como adrenalina, noradrenalina, dexanfetamina, dipirefina, dobutamina, dopexamina, fenilefrina, isoprenalina, dopamina, pseudoefedrina, tramazolina y xilometazolina;
- 11) fármacos antifúngicos tales como anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina, itraconazol, terbinafina, voriconazol y miconazol;
- 25 12) anestésicos locales tales como ametocaína, bupivacaína, hidrocortisona, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína, tirotricina, benzocaína y lignocaína;
- 13) opiáceos, preferiblemente para el tratamiento del dolor, tales como buprenorfina, dextromoramida, diamorfina, fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, papaveretum, folcodeína, loperamida, fentanilo, metadona, morfina, oxycodona, fenazocina, petidina y combinaciones de los mismos con un antiemético;
- 30 14) analgésicos y fármacos para tratar la migraña tales como clonidina, codina, coproxamol, dextropropoxipeno, ergotamina, sumatriptano, tramadol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- 15) agonistas de narcóticos y antídotos opiáceos tales como naloxona y pentazocina;
- 16) inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, tales como sildenafil (Viagra (marca comercial));
- 35 17) antidepresivos tales como amesergida, amineptina, amitriptilina, amoxapina, benacticina, brofaromina, bupropiona, butriptilina, cianopramina, citalopram, clorgilina, clovoxamina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, etoperidona, femoxetina, fezolamina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, imipramina, iprindol, isocarboxazida, levoprottilina, lofepramina, maprottilina, medifoxamina, melitraceno, metapramina, metilfenidato, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nialamida, nomifensina, nortriptilina, opipramol, oxaflozano, oxaprottilina, oxitriptano, paroxetina, fenelcina, pirlindol, propicepina, protriptilina, quinupramina, rolipram, selegilina, sertralina, setiptilina, sibutramina, teniloxacina, tianeptina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptófano, venlafaxina, viloxacina, vicualina y cimeldina;
- 40

18) antagonistas de serotonina tales como 2-metilserotonina, buspirona, ipsaperona, tiaspirona, gepirona, dietilamida del ácido lisérgico, alcaloides del cornezuelo del centeno, 8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina, 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, cisaprida, sumatriptano, m-clorofenilpiperacina, trazodona, zacoprida y mezacoprida;

5 19) antagonistas de serotonina incluyendo ondansetrona, granisetrona, metoclopramida, tropisetrona, dolasetrona, trimetobenzamida, metisergida, risperidona, quetanserina, ritanserina, clozapina, amitriptilina, R(+)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidinometanol, azatadina, ciproheptadina, fenclonina, dexfenfluramina, fenfluramina, clorpromacina y mianserina;

10 20) agonistas adrenérgicos incluyendo metoxamina, metpentermina, metaraminol, mitodrina, clonidina, apraclonidina, guanfacina, guanabenz, metildopa, anfetamina, metanfetamina, epinefrina, norepinefrina, etilnorepinefrina, fenilefrina, efedrina, pseudoefedrina, metilfenidato, pemolina, nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina, xilometazolina, fenilpropanolamina, feniletilamina, dopamina, dobutamina, colterol, isoproterenol, isotarina, metaproterenol, terbutalina, metaraminol, tiramina, hidroxianfetamina, ritodrina, prenalterol, albuterol, isoetarina, pirbuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, procaterol, salmeterol, mefenterina y propilhexedrina;

15 21) antagonistas adrenérgicos tales como fenoxibenzamina, fentolamina, tolazolina, prazosina, terazosina, doxazosina, trimazosina, yohimbina, alcaloides del cornezuelo del centeno, labetalol, quetanserina, urapidilo, alfuzosina, bunazosina, tamsulosina, clorpromacina, haloperidol, fenotiacinas, butirofenonas, propranolol, nadolol, timolol, pindolol, metoprolol, atenolol, esmolol, acebutolol, bopindolol, carteolol, oxprenolol, penbutolol, carvedilol, medroxalol, naftopidilo, bucindolol, levobunolol, metipranolol, bisoprolol, nebivolol, betaxolol, carteolol, celiprolol, sotalol, propafenona e indoramina;

22) bloqueadores neuronales adrenérgicos incluyendo betanidina, debrisoquina, guabexano, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanocloro y guanoxano;

25 23) benzodiacepinas incluyendo alprazolam, brotizolam, clordiacepóxido, clobazepam, clonazepam, cloracepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, temazepam y triazolam;

24) agentes mucolíticos tales como N-acetilcisteína, DNasa humana recombinante, amilorida, dextranos, heparina y heparina de bajo peso molecular; y

25) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los precedentes.

30 Preferiblemente, el agente activo es una molécula pequeña, en oposición a una macromolécula. Preferiblemente, el agente activo no es una proteína y, más preferiblemente, el agente activo no es insulina. En el caso de proteínas y en particular insulina, se va a derivar poco o ningún beneficio del uso de un agente de control de la fuerza en una formulación en polvo seco para la administración mediante inhalación. La razón de esto es que, en el caso de estos agentes activos, el propio agente activo actúa como un agente de control de la fuerza y las fuerzas cohesivas de las partículas de estos agentes activos ya son solamente débiles.

35 En realizaciones preferidas de la presente invención, el agente activo es heparina (fraccionada y no fraccionada), apomorfina, clobozam, clomipramina o glicopirrolato.

40 Los términos "partículas aditivas" y "partículas de material aditivo" se usan intercambiamente en la presente. Las partículas aditivas comprenden uno o más materiales aditivos (o FCAs). Preferiblemente, las partículas aditivas consisten esencialmente en el material aditivo.

45 Los materiales aditivos conocidos consisten habitualmente en un material fisiológicamente aceptable, aunque el material aditivo no siempre puede alcanzar el pulmón. Por ejemplo, cuando las partículas aditivas están unidas a la superficie de las partículas portadoras, generalmente se depositarán, junto con esas partículas portadoras, en la parte posterior de la garganta del usuario.

50 Ventajosamente, el material aditivo incluye uno o más aminoácidos. Los aminoácidos son fisiológicamente aceptables y dan una liberación aceptable de las partículas activas durante la inhalación

Es particularmente ventajoso que el material aditivo comprenda un aminoácido. El material aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. Preferiblemente, las partículas aditivas consisten sustancialmente en un aminoácido, más preferiblemente en

leucina, ventajosamente L-leucina. También se pueden usar las formas D y DL. Según se indica anteriormente, se ha encontrado que la leucina da una dispersión particularmente eficaz de las partículas activas durante la inhalación.

5 El material aditivo puede incluir una o más sustancias hidrosolubles. Esto ayuda a la absorción del material aditivo por el cuerpo si alcanza el pulmón inferior. El material aditivo puede incluir iones dipolares, que pueden ser iones anfóteros. También es ventajoso incluir un agente de extensión como un material aditivo, para ayudar a la dispersión de la composición en los pulmones. Agentes de extensión adecuados incluyen tensioactivos tales como tensioactivos pulmonares conocidos (p. ej. ALEC, marca comercial registrada), que comprenden fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol).

10 Los fosfolípidos usados según la invención pueden tener sustituyentes acilo en los grupos fosfatidilo. Como en sus homólogos naturales, los grupos acilo pueden comprender radicales acilo saturados o insaturados idénticos o diferentes, generalmente radicales acilo C14-22, especialmente C16-20. Así, los fosfolípidos pueden comprender, a modo de radicales acilo, los radicales saturados palmitoilo C16:0 y estearoilo C18:0 y/o los radicales insaturados oleoilo C18:1 y C18:2. Se prefiere la sustitución con diacilo y los fosfolípidos usados en las composiciones según la invención comprenden más particularmente dos radicales acilo saturados idénticos, especialmente dipalmitoilo y diestearoilo o una mezcla de fosfolípidos en la que predominan estos radicales, en particular mezclas en las que el dipalmitoilo es el principal componente diacílico. Así, se pueden usar se pueden usar fosfatidilcolina (PC) y PG con el mismo perfil de diacilfosfatidilo que en PC y PG extraídos de fuentes humanas o animales o vegetales, pero si se usan fuentes sintéticas, el componente dipalmitoílico puede predominar, como en la DPPC mencionada anteriormente.

25 Tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI). Fosfolípidos ejemplares adicionales incluyen 1-palmitoil-2-oleoil-SN-glicero-3-fosfoglicerol (POPG), fosfoglicéridos tales como diesteroilfosfatidilcolina, diarachidoilfosfatidilcolina dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, fosfatidilinositales saturados de cadena larga.

30 El material aditivo puede comprender un fosfolípido. Se ha encontrado que la lecitina es un buen material para el material aditivo.

35 El material aditivo puede comprender un estearato metálico, por ejemplo, estearilfumarato sódico o estearil-lactilato sódico. Ventajosamente, el material aditivo comprende un estearato metálico. Por ejemplo, estearato de cinc, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato sódico o estearato de litio. Preferiblemente, el material aditivo comprende estearato magnésico.

40 El material aditivo puede incluir o consistir en uno o más materiales surfactantes, en particular materiales que son surfactantes en estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo, lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua. Ejemplos específicos de estos materiales son: fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos.

45 En una realización de la invención, el material aditivo comprende un aminoácido, un estearato metálico o un fosfolípido. Preferiblemente, el material aditivo comprende una o más de las formas L, D o DL de leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina o Aerocine, lecitina o estearato magnésico. En otra realización, el material aditivo comprende leucina y preferiblemente L-leucina.

50 En general, la cantidad óptima de material aditivo que se va a incluir en una formulación en polvo seco dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo y del material activo, así como de la naturaleza de otras partículas, tales como partículas portadoras, si están presentes. En general, la eficacia del material aditivo se mide en cuanto a la FPF de la composición.

55 En una realización de la presente invención, partículas activas compuestas producidas por comolienda a chorro según la presente invención se mezclan con partículas portadoras hechas de un material excipiente inerte.

60 Cuando la composición en polvo comprende un material activo, un material aditivo y un material excipiente, esto se denomina un sistema de 3 componentes. En contraste, un sistema de 2 componentes comprende solo materiales activos y aditivos.

65 Los materiales excipientes se pueden polvos para la administración mediante inhalación pulmonar por un número de razones. Por una parte, la inclusión de partículas de material excipiente de un tamaño apropiado puede mejorar las propiedades de flujo del polvo y puede potenciar la capacidad de manejo del polvo. También se añade material excipiente a formulaciones en polvo como un diluyente. Puede ser muy difícil administrar exactamente y reproduciblemente una cantidad muy pequeña de polvo. Cuando se requieran dosis bajas de fármaco, esto puede

plantear un problema y así puede ser deseable añadir un diluyente al polvo, para incrementar la cantidad de polvo que se va a distribuir.

En una realización de la presente invención, el material excipiente está en la forma de partículas portadoras relativamente grandes o gruesas. Ventajosamente, sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras tienen un diámetro que está entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 1000 μm , más preferiblemente aproximadamente 50 μm y aproximadamente 1000 μm . Preferiblemente, el diámetro de sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras es menor de aproximadamente 355 μm y está entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 250 μm .

Preferiblemente, al menos aproximadamente 90% en peso de las partículas portadoras tienen un diámetro entre de aproximadamente 40 μm y aproximadamente 180 μm . El diámetro relativamente grande de las partículas portadoras mejora la oportunidad de que otras partículas más pequeñas se unan a las superficies de las partículas portadoras y proporciona buenas características de flujo y arrastre y una liberación mejorada de las partículas activas en las vías respiratorias para incrementar la deposición de las partículas activas en el pulmón.

El pensamiento convencional en cuanto a las partículas portadoras es que mejoran la pobre fluidez de formulaciones que comprenden partículas finas de menos de 10 μm . La pobre fluidez se debe a la aglomeración de las partículas finas que se produce debido a las intensas fuerzas atractivas entre las partículas pequeñas. En presencia de partículas portadoras grandes, estas fuerzas atractivas hacen que las partículas finas se unan a la superficie de las partículas portadoras grandes, formando revestimientos (habitualmente discontinuos). Esta disposición de las partículas grande y finas conduce a mejores características de flujo de lo que se observa con una formulación constituida solamente por partículas activas finas.

Las partículas portadoras que se van a añadir a las partículas activas compuestas de la presente invención son partículas relativamente grandes de un material excipiente, tal como lactosa.

Las relaciones en las que se mezclan las partículas portadoras y las partículas activas compuestas dependerán, por supuesto, del tipo de dispositivo inhalador usado, el tipo de partículas activas usadas y la dosis requerida. Las partículas portadoras pueden estar presentes en una cantidad de al menos aproximadamente 50%, más preferiblemente al menos aproximadamente 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente 80%, ventajosamente al menos aproximadamente 90% y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 95%, basado en el peso combinado de las partículas activas compuestas y las partículas portadoras.

Se esperaría que un sistema de 3 componentes que incluye partículas portadoras, tal como el descrito anteriormente, funcionara bien en un dispositivo pasivo. La presencia de las partículas portadoras hace al polvo más fácil de extraer del blíster, la cápsula u otros medios de almacenamiento. La extracción del polvo tiende a plantear más de un problema en dispositivos pasivos, ya que no crean un flujo de aire a través del blíster durante el accionamiento tan turbulento como los dispositivos activos. Esto significa que puede ser difícil arrastrar todo el polvo en el flujo de aire. El arrastre del polvo en un dispositivo pasivo se hace más fácil cuando el polvo incluye partículas portadoras ya que esto significará que el polvo es menos cohesivo y exhibe mejor fluidez, en comparación con un polvo que consiste totalmente en partículas más pequeñas, por ejemplo, teniendo todas un diámetro de menos de 10 μm .

Cuando las partículas portadoras y las partículas activas compuestas elaboradas según la presente invención se mezclan, las partículas activas se liberarán fácilmente de la superficie de las partículas portadoras durante el accionamiento del dispositivo distribuidor en virtud del material aditivo sobre la superficie de las partículas activas. Esta liberación se puede mejorar adicionalmente cuando las partículas portadoras también tienen material aditivo aplicado a sus superficies. Esta aplicación se puede alcanzar mediante combinación suave simple o comezcladura, por ejemplo, según se describe en el documento WO 97/03649.

Sin embargo, la combinación de partículas portadoras grandes y partículas activas finas tiene sus desventajas. Solo se puede usar eficazmente con un contenido de fármaco relativamente bajo (habitualmente solo hasta 5%). A medida que se usan mayores proporciones de partículas finas, más y más partículas finas se unen a las partículas portadoras grandes y la segregación de la formulación en polvo se convierte en un problema. Esto, a su vez, puede conducir a una dosificación impredecible e incoherente. El polvo también se vuelve más cohesivo y difícil de manejar.

Por otra parte, el tamaño de las partículas portadoras usadas en una formulación en polvo seco puede influir en la segregación.

La segregación puede ser un problema catastrófico en el manejo del polvo durante la fabricación y la carga de dispositivos o componentes de dispositivos (tales como cápsulas o blísteres) desde los que se va a distribuir el polvo. La segregación tiende a producirse cuando las mezclas ordenadas no se pueden hacer suficientemente estables. Las mezclas ordenadas se producen cuando existe una disparidad significativa en el tamaño de partícula del polvo. Las mezclas ordenadas se vuelven inestables y tendentes a la segregación cuando el nivel relativo del

componente fino se incrementa más allá de la cantidad que se puede adherir a la superficie del componente más grande, y así se suelta y tiende a separarse de la combinación principal. Cuando esto sucede, la inestabilidad se exagera realmente mediante la adición de antiadherentes/deslizantes tales como FCAs.

5 En el caso de formulaciones de polvo seco de un fármaco de tamaño micrométrico, y un portador de un tamaño de 60 a 150 μm típico, esta inestabilidad tiende a producirse una vez que el contenido de fármaco supera un pequeño porcentaje, la cantidad exacta depende del fármaco. Sin embargo, se ha encontrado que un portador con un tamaño de partícula de $<30 \mu\text{m}$ no tiende a exhibir esta inestabilidad. Se cree que esto se debe a que las partículas portadoras finas tienen una superficie específica relativamente superior en comparación con las partículas portadoras gruesas, y la similitud entre el tamaño de las partículas activas y las partículas portadoras. Estas partículas portadoras finas a menudo no se usan, principalmente debido a sus pobres características de flujo, según se analiza anteriormente.

15 Según otra realización de la presente invención, el sistema de 3 componentes comprende las partículas activas compuestas elaboradas según la presente invención, junto con las partículas excipientes finas. Estas partículas excipientes tienen un tamaño de partícula de 30 μm o menos, preferiblemente 20 μm o menos y más preferiblemente 10 μm o menos. Las partículas excipientes tienen ventajosamente un tamaño de partícula de 30 a 5 μm .

20 Se esperaría que esta formulación en polvo, constituida solamente por partículas finas con un tamaño de partícula de menos de 10 μm , sufriera los problemas de cohesión y fluidez observados con formulaciones que comprenden solo las partículas activas finas. Las partículas activas no revisten las partículas excipientes finas, ya que lo hacen con las partículas portadoras grandes, debido a las diferentes fuerzas existentes entre las partículas finas y las partículas finas y grandes.

25 Sin embargo, cuando la formulación en polvo comprende partículas activas compuestas según la presente invención y partículas excipientes finas, se ha encontrado sorprendentemente que estas formulaciones son distribuidas eficazmente por un dispositivo activo. Se ha encontrado que las características de flujo y la capacidad de manejo potencialmente pobres de polvos que comprenden solamente partículas con un tamaño de menos de 10 μm no son significativas cuando el polvo se distribuye usando un dispositivo inhalador activo.

30 Según se menciona anteriormente, el dispositivo activo provoca turbulencia dentro del blíster, la cápsula u otros medios de almacenamiento de polvo. Esto significa que incluso los polvos con partículas excipientes finas se pueden extraer. Por otra parte, la presencia de las partículas activas compuestas significa que los aglomerados formados por las partículas finas no son tan estables que no se rompan durante el accionamiento del dispositivo inhalador. Así, se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden las partículas activas compuestas de la presente invención y partículas finas de un material excipiente inerte, tal como lactosa, se pueden distribuir eficazmente usando un dispositivo inhalador activo.

35 En otra realización de la presente invención, las partículas excipientes finas añadidas a las partículas activas compuestas se comuelen a chorro ellas mismas con material aditivo. La comolienda a chorro de las partículas activas con material aditivo y de las partículas excipientes con material aditivo se puede producir separadamente o conjuntamente, y mediante formas de comolienda similares o diferentes. Por ejemplo, las partículas activas se pueden comoler a chorro, las partículas excipientes se pueden coprocesar mediante una forma compresiva de molienda tal como mecanofusión o procedimientos similares, o viceversa. Las cantidades y la naturaleza de los aditivos pueden ser diferentes para el principio activo y el excipiente. Este puede ser el caso cuando los dos grupos de partículas tengan tamaños y de ahí superficies específicas relativas diferentes.

40 Comoler a chorro las partículas excipientes finas con el material aditivo da como resultado un revestimiento del material aditivo sobre las superficies de las partículas excipientes. Este revestimiento puede reducir adicionalmente la cohesividad del sistema de 3 componentes y puede potenciar adicionalmente la desaglomeración durante el accionamiento del dispositivo inhalador.

45 Generalmente, el flujo de las composiciones que comprenden partículas portadoras finas es pobre a menos que estén nodulizadas (p. ej. como se hace en el producto de AstraZeneca OXIS (marca comercial registrada). Sin embargo, usando los procedimientos de la presente invención, se han producido lactosas finas (p. ej. Sorbolac 400 con un tamaño de partícula de 1 a 15 μm) que fluyen suficientemente bien para el uso en DPIs con $>5\%$ de fármaco, y hasta aproximadamente 30% y posiblemente 50% de fármaco micronizado cohesivo. Se debe apuntar que estas propiedades beneficiosas se alcanzan sin la necesidad de recurrir a la nodulización, que tiene sus propias desventajas de ser difícil de realizar y generalmente disminuir las PPFs.

50 Así, la comolienda de las partículas excipientes finas y el material aditivo según la presente invención permite producir combinaciones de materiales activos y excipientes con un intervalo mucho mayor de contenido de agente activo del que es posible usando partículas portadoras convencionales (es decir $>5\%$). Las formulaciones de polvo seco resultantes también se benefician de una aerosolización mejorada.

65

En la presente invención, se pueden usar diferentes presiones de trituración e inyección a fin de producir partículas con diferentes características de revestimiento. La invención también incluye realizaciones en las que se combinan diferentes presiones de trituración e inyección, para producir partículas compuestas con propiedades deseadas, esto es, para manipular las partículas.

La comolienda a chorro se puede llevar a cabo a presiones de trituración entre 0,1 y 12 bar. Variar la presión permite controlar el grado de reducción del tamaño de partícula. A presiones en la región de 0,1-3 bar, más preferiblemente 0,5 - 2 bar y lo más preferiblemente 1-2 bar, la comolienda a chorro dará como resultado principalmente la combinación de las partículas activas y aditivas, de modo que el material aditivo revista las partículas activas. Por otra parte, a 3-12 bar, y preferiblemente 5-12 bar, la comolienda a chorro conducirá adicionalmente a una reducción del tamaño de partícula.

En una realización, la molienda a chorro se lleva a cabo a una presión de trituración de entre 0,1 y 3 bar, para alcanzar la combinación de las partículas activas y aditivas. Según se analiza posteriormente con más detalle, cuando la comolienda a chorro de la presente invención se lleva a cabo a estas presiones relativamente bajas, se ha mostrado que las partículas resultantes se comportan bien cuando se distribuyen usando dispositivos pasivos. Se especula que esto se debe a que las partículas son mayores que las producidas por comolienda a chorro a presiones superiores y estas partículas relativamente más grandes se extraen más fácilmente del blíster, la cápsula u otros medios de almacenamiento en el dispositivo pasivo, debido a una menor cohesión y una mejor fluidez. Aunque estas partículas relativamente grandes se extraen fácilmente del blíster o la cápsula en un dispositivo activo, pueden dar como resultado una deposición en la garganta.

En otra realización, la molienda a chorro se lleva a cabo a una presión de trituración de entre 3 y 12 bar, para alcanzar una reducción de los tamaños de las partículas activas y aditivas. La comolienda a chorro a estas presiones relativamente altas puede producir partículas activas compuestas extremadamente pequeñas que tienen una MMAD de entre 3 y 0,5 μm . Estos tamaños de partícula finos son excelentes para la deposición pulmonar profunda, pero realmente necesitan distribuirse usando un dispositivo inhalador activo, ya que las formulaciones en polvo que comprenden estas partículas finas son realmente bastante "pegajosas". Según se analiza anteriormente, esta pegajosidad puede no plantear un problema para los dispositivos activos y realmente se cree que es ventajosa ya que puede frenar la extracción del polvo de modo que las partículas activas compuestas viajen más lentamente en el penacho de polvo generado por el dispositivo, reduciendo de ese modo la deposición en la garganta.

Se llevaron a cabo pruebas por las que lactosa premicronizada (como un modelo de fármaco) se comolía a chorro en un MC50 Hosakawa Micron con estearato magnésico al 5%. A una presión de molienda de 2 bar, el material resultante tenía un $d(50)$ de aproximadamente 3 μm , mientras que la molienda de la misma mezcla a alrededor de 7 bar daba como resultado un material con un $d(50)$ de aproximadamente 1 μm . Así, cuando se trabajaba con una presión de molienda a chorro de 0,1-3 bar, se observa poca molienda, esto es reducción del tamaño de partícula. A partir de una presión de molienda de 3-12 bar, se observa una molienda creciente, incrementándose la reducción del tamaño de partícula con la presión creciente. Esto significa que la presión de molienda se puede seleccionar según el tamaño de partícula deseado en la mezcla resultante.

Según se indica anteriormente, la comolienda a chorro a presiones inferiores produce polvos que se comportan bien en dispositivos pasivos mientras que los polvos molidos a presiones superiores se comportan mejor en dispositivos activos, tales como Aspirair (marca comercial).

Los procedimientos de comolienda a chorro según la presente invención también se pueden llevar a cabo en dos o más fases, para combinar los efectos beneficiosos de la molienda a diferentes presiones y/o diferentes tipos de procedimientos de molienda o combinación. El uso de múltiples etapas permite ajustar las propiedades de las partículas comolidas a chorro para adaptarse a un dispositivo inhalador particular, un fármaco particular y/o para dirigirse a partes particulares del pulmón.

En una realización, el procedimiento de molienda es un procedimiento en dos etapas que comprende en primer lugar moler a chorro el fármaco por sí mismo a alta presión de trituración para obtener los tamaños de partícula muy pequeños posibles usando este tipo de molienda. A continuación, el fármaco molido se comuele a chorro con un material aditivo. Preferiblemente, esta segunda etapa se lleva a cabo a una presión de trituración inferior, de modo que el efecto es el revestimiento de las partículas activas pequeñas con el material aditivo.

El material aditivo también se puede moler por sí mismo antes de la etapa de comolienda. Esta molienda se puede efectuar en un molino de chorros, un molino de bolas, un homogeneizador de alta presión o métodos de molienda ultrafina conocidos alternativos. Las partículas de material aditivo están preferiblemente en una forma con 90% en masa de las partículas de diámetro $<10 \mu\text{m}$, más preferiblemente $<5 \mu\text{m}$, más preferiblemente $<2 \mu\text{m}$, más preferiblemente $<1 \mu\text{m}$ y lo más preferiblemente $<0,5 \mu\text{m}$,

Este procedimiento en dos etapas produce mejores resultados que simplemente comoler a chorro el material activo y el material aditivo a una presión de trituración alta. Los resultados experimentales analizados posteriormente

muestran que el procedimiento en dos etapas da como resultado partículas más pequeñas y menos deposición en la garganta que la simple comolienda a chorro de los materiales a una presión de trituración alta.

5 En otra realización de la presente invención, las partículas producidas usando el procedimiento en dos etapas analizado anteriormente se someten posteriormente a mecanofusión o un procedimiento compresivo equivalente. Se cree que la etapa de mecanofusión final "pule" las partículas activas compuestas, friccionando adicionalmente el material aditivo dentro de las partículas. Esto permite disfrutar de las propiedades beneficiosas proporcionadas a las partículas mediante mecanofusión, en combinación con los tamaños de partícula muy pequeños hechos posibles mediante la comolienda a chorro.

10 La reducción en el tamaño de partícula se puede incrementar al llevar a cabo la comolienda a chorro a temperaturas inferiores. Aunque el procedimiento de comolienda a chorro se puede llevar a cabo a temperaturas entre -20°C y 40°C, las partículas tenderán a ser más frágiles a temperaturas inferiores, y por lo tanto se fracturan más fácilmente de modo que las partículas molidas tienden a ser aún más pequeñas. Por lo tanto, en otra realización, la molienda a chorro se lleva a cabo a temperaturas por debajo de temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura por debajo de 10°C, más preferiblemente a una temperatura por debajo de 0°C.

15 Preferiblemente, todas las partículas son de una distribución de tamaño similar. Esto es, sustancialmente todas las partículas están dentro del intervalo de tamaño de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 µm, de aproximadamente 0 a 10 µm, de aproximadamente 0 a 5 µm o de aproximadamente 0 a 2 µm.

20 Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en polvo seco para inhalación pulmonar, que comprende partículas activas compuestas elaboradas mediante un método según el primer aspecto de la invención.

25 Preferiblemente, la MMAD de las partículas activas compuestas no es mayor de 10 µm, y ventajosamente no es mayor de 5 µm, más preferiblemente no mayor de 3 µm, aún más preferiblemente no mayor de 2 µm, más preferiblemente no mayor de 1,8 µm más preferiblemente no mayor de 1,5 µm aún más preferiblemente no mayor de 1,2 µm y lo más preferiblemente no mayor de 1 µm.

30 Según esto, ventajosamente, al menos 90% en peso de las partículas activas compuestas tienen un diámetro de no más de 10 µm, ventajosamente no más de 5 µm, preferiblemente no más de 3 µm, aún más preferiblemente no más de 2,5 µm, aún más preferiblemente no más de 2 µm y más preferiblemente no más de 1,5 µm, o incluso no más de 10 µm.

35 Un objetivo de la presente invención es optimizar las propiedades del polvo, de modo que la FPF y la FPD se mejoren en comparación con las obtenidas usando formulaciones en polvo conocidas, independientemente del tipo o dispositivo para distribuir la composición de la invención.

40 Un objetivo particular de la presente invención es proporcionar una formulación en polvo seco que tiene una FPF de al menos 40%. Preferiblemente, la FPF(ED) estará entre 60 y 99%, más preferiblemente entre 70 y 99%, más preferiblemente entre 80 y 99% y aún más preferiblemente entre 90 y 99%. Por otra parte, es deseable que la FPF(MD) sea al menos 40%. Preferiblemente, la FPF(MD) estará entre 40 y 99%, más preferiblemente entre 50 y 99%, más preferiblemente entre 60 y 99%, y más preferiblemente entre 70 y 99% y aún más preferiblemente entre 80 y 99%.

45 En una realización preferida de la presente invención, la formulación en polvo seco resultante tiene una FPF(ED) reproducible de al menos 70%. Preferiblemente, la FPF(ED) será al menos 80%, más preferiblemente la FPF(ED) será al menos 85% y, lo más preferiblemente, la FPF(ED) será al menos 90%.

50 En una realización preferida adicional, la formulación en polvo seco tiene una FPF(MD) reproducible de al menos 60%. Preferiblemente, la FPF(MD) será al menos 70%, más preferiblemente la FPF(MD) será al menos 80% y, lo más preferiblemente, la FPF(MD) será al menos 85%.

55 Según se ilustra mediante los resultados experimentales indicados posteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que comoler partículas activas con partículas aditivas usando molienda a chorro da como resultado partículas activas compuestas que tienen FPF y FPD significativamente mejores que las producidas mediante comolienda usando mecanofusión, cuando los polvos se distribuyen usando el dispositivo inhalador activo Aspirair (marca comercial).

60 Se cree que esta mejora inesperada en la FPF y la FPD de las formulaciones en polvo preparada se debe a los siguientes factores. En primer lugar, el procedimiento de molienda da como resultado partículas muy pequeñas. En segundo lugar, parece haber una cobertura solo parcial de las partículas con el agente de control de fuerza y esto significa que se retiene algo de cohesión de las partículas, proporcionando mejor capacidad de manejo del polvo a pesar de los tamaños de partícula muy pequeños.

- Se ha encontrado sorprendentemente que la comolienda a chorro es capaz de reducir significativamente el tamaño de partícula primario mediano de las partículas activas (por ejemplo, de 3 o 2 μm a 1 μm), mientras que también permite una buena aerosolización desde un dispositivo de aporte. Se considera que esta reducción adicional en el tamaño de partícula primario es ventajosa para el aporte de moléculas sistémicamente dirigidas al pulmón profundo.
- 5 El beneficio aquí es comoler a chorro partículas activas con partículas aditivas a fin de reducir el tamaño de partícula primario mientras que se alcanza una reducción en el nivel de cohesión y adhesión del polvo al revestir las partículas con material aditivo.
- Métodos de prueba
- 10 Todos los materiales se evaluaron en el Next Generation Impactor (NGI). Se proporcionan detalles de la prueba en cada caso.
- Las formulaciones se procesaron usando:
- 15 1) El sistema Hosokawa Micron MechanoFusion AMS Mini. Este sistema se hizo funcionar con un nuevo rotor, que proporcionaba un espacio de compresión de 1 mm; y
- 2) El molino de chorros helicoidal Hosokawa Micron AS50.
- La prueba in vitro se realizó usando un dispositivo Aspirair (marca comercial), que es un dispositivo inhalador activo.
- 20 Las formulaciones estaban compuestas por uno o más de los siguientes constituyentes:
- Estearato magnésico (calidad estándar)
- L-Leucina (Ajinomoto) y molida a chorro por Micron Technologies
- Lactosa Sorbolac 400
- Clobozam micronizado
- 25 Hidrocloruro de apomorfina micronizado
- Lactosa micronizada
- Leucina recondensada (Aerocine)
- Comparación de formulaciones comolidas a chorro y mecanofusionadas (clobozam)
- 30 Lo siguiente es una comparación de sistemas de 2 componentes que comprenden partículas activas y material aditivo comolidos a chorro o mecanofusionados.
- Se pesaron 1,01 g de clobozam micronizado y a continuación se presionaron suavemente a través de un tamiz metálico de 300 μm , usando la cara redondeada de una espátula metálica. Esta formulación se registró como "3A".
- 35 A continuación, se combinaron 9,37 g de clobozam micronizado con 0,50 g de L-leucina micronizada en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos, seguida por una graduación de 80% de polvo durante 10 minutos. Este material se registró como "4A". Después de la combinación, este polvo se empujó suavemente a continuación a través de un tamiz metálico de 300 μm con una espátula. Este material se registró como "4B".
- 40 A continuación, se combinaron 9,57 g de clobozam micronizado con 0,50 g de estearato magnésico en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos, seguida por una graduación de 80% de polvo durante 10 minutos. Este material se registró como "5A". Después de la combinación, este polvo se dejó en reposo durante la noche y a continuación se empujó suavemente a través de un tamiz metálico
- 45 de 300 μm con una espátula. Este material se registró como "5B".
- A continuación, se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de L-leucina micronizada en el sistema MechanoFusion. El material se procesó a una velocidad relativamente baja de 20% de polvo durante 5 minutos. Este

procedimiento solo estaba destinado a producir una buena mezcla de los componentes. Este material se registró como "6A".

5 Se alimentaron 6,09 g de "6A" a aproximadamente 1 g por minuto a un molido de chorro helicoidal AS50, se graduó con una presión del inyector de aproximadamente 7 bar y una presión de trituración de aproximadamente 5 bar. El material resultante se recuperó y se registró como "6B".

10 Después de la molienda, este polvo se dejó en reposo durante la noche y a continuación se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "6C".

10 A continuación, se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de estearato magnésico en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos. Este material se registró como "7A".

15 Se alimentaron 6,00 g de "7A" a aproximadamente 1 g por minuto al molino de chorros helicoidal AS50, se graduó con una presión del inyector de aproximadamente 7 bar y una presión de trituración de aproximadamente 5 bar. El material resultante se recuperó y se registró como "7B".

20 Después de la molienda, este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "7C".

25 Se produjo una partida de la leucina recondensada (también denominada "Aerocine") al sublimar hasta vapor una muestra de leucina en un horno tubular y recondensar como un polvo muy finamente dispersado a medida que el vapor se enfriaba. Esta partida se identificó como "8A".

25 A continuación, se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de Aerocine, en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos, seguida por una graduación de 80% de polvo durante 10 minutos. Este material se registró como "8B". Después de la combinación, este polvo se dejó en reposo durante la noche y a continuación se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "8C".

35 Se combinaron 9,5 g de clobozam micronizado con 0,50 g de Aerocine en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos. A continuación, se alimentaron 7,00 g de este polvo al molino de chorros helicoidal AS50, se graduó con una presión del inyector de aproximadamente 7 bar y una presión de trituración de aproximadamente 5 bar. El material resultante se recuperó y se registró como "9A".

35 Después de la molienda, este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "9B".

40 Un número de blísteres de papel metalizado se cargó con aproximadamente 2 mg de las siguientes formulaciones de clobozam:

3A - sin molienda y sin material aditivo

4B - leucina y mecanofusionada

5B - estearato magnésico y mecanofusionada

45 6C - leucina y comolida a chorro

7C - estearato magnésico y comolida a chorro

8C - Aerocine y comolida a chorro

9B - Aerocine y mecanofusionada.

50 Estas formulaciones se dispararon a continuación desde un dispositivo Aspirair en un NGI a un caudal de 60 l/m. El Aspirair se hizo funcionar bajo 2 condiciones para cada formulación: con un depósito de 15 ml de aire a 1,5 bar o con un depósito de 30 ml de aire a 0,5 bar.

55 Se adjuntan detalles adicionales de los resultados. Los resultados de las pruebas con impactador se resumen en las Tablas 1, 2 y 3 posteriormente.

ES 2 671 546 T3

Tabla 1

Formulación	MD (mg)	ED (mg)	FPD (mg) (<5 µm)	MMAD
3A	2,04	1,12	0,88	2,91
0,5 bar 30 ml				
3A	1,92	1,74	1,23	2,86
1,5 bar 15 ml				
4B	1,84	1,48	0,82	3,84
0,5 bar 30 ml				
4B	1,80	1,56	0,81	3,32
1,5 bar 15 ml				
5B	1,84	1,53	1,17	2,34
0,5 bar 30 ml				
5B	1,85	1,55	1,12	2,22
1,5 bar 15 ml				
6C	1,93	1,80	1,67	2,11
0,5 bar 30 ml	1,86	1,73	1,62	2,11
6C	1,97	1,86	1,67	2,07
1,5 bar 15 ml				
6C	1,74	1,65	1,46	2,03
1,5 bar 15 ml (placas revestidas de silicio)				
7C	2,06	1,99	1,87	1,97
0,5 bar 30 ml				
7C	1,89	1,78	1,63	1,79
1,5 bar 15 ml				
8C	1,82	1,73	1,62	2,02
0,5 bar 30 ml				
8C	1,81	1,74	1,57	2,01
1,5 bar 15 ml				
9B	1,88	1,73	1,04	3,48
0,5 bar 30 ml				
9B	1,80	1,64	0,94	3,12
1,5 bar 15 ml				

Tabla 2

Formulación	FPF(MD) % (<5 µm)	FPF(ED) % (<5 µm)	FPF(ED) % (<3 µm)	FPF(ED) % (<2 µm)	FPF(ED) % (<1 µm)
3A	43	78	49	32	17
0,5 bar 30 ml					
3A	64	71	45	24	6
1,5 bar 15 ml					
4B	45	55	28	15	7
0,5 bar 30 ml					
4B	45	52	30	18	9

ES 2 671 546 T3

Formulación	FPF(MD) % (<5 µm)	FPF(ED) % (<5 µm)	FPF(ED) % (<3 µm)	FPF(ED) % (<2 µm)	FPF(ED) % (<1 µm)
1,5 bar 15 ml					
5B	64	77	54	42	30
0,5bar 30 ml					
5B	61	72	52	38	25
1,5 bar 15 ml					
6C	87	93	77	44	8
0,5 bar 30 ml	87	94	76	44	9
6C	85	90	73	44	10
1,5 bar 15 ml					
6C	84	89	74	45	8
1,5 bar 15 ml (placas revestidas de silicio)					
7C	91	94	79	50	14
0,5 bar 30 ml					
7C	86	92	82	56	16
1,5 bar 15 ml					
8C	89	93	79	48	12
0,5 bar 30 ml					
8C	87	90	76	46	9
1,5 bar 15 ml					
9B	55	60	34	24	15
0,5 bar 30 ml					
9B	52	57	34	24	15
1,5 bar 15 ml					

Tabla 3

Formulación	*recuperación	*garganta	*blíster	*dispositivo
3A	102%	3%	1%	43%
0,5 bar 30 ml				
3A	96%	15%	1%	8%
1,5 bar 15 ml				
4B	97%	15%	7%	12%
0,5 bar 30 ml				
4B	95%	27%	6%	8%
1,5 bar 15 ml				
5B	97%	7%	13%	4%
0,5 bar 30 ml				
5B	98%	14%	12%	4%
1,5 bar 15 ml				
6C	97%	2%	1%	6%
0,5 bar 30 ml	101%	3%	1%	5%

Formulación	*recuperación	*garganta	*blíster	*dispositivo
6C	104%	6%	3%	3%
1,5 bar 15 ml				
6C	91%	8%	1%	4%
1,5 bar 15 ml (placas revestidas con silicio)				
7C	110%	2%	1%	3%
0,5 bar 30 ml				
7C	99%	6%	2%	3%
1,5 bar 15 ml				
8C	99%	3%	1%	4%
0,5 bar 30 ml				
8C	95%	6%	1%	3%
1,5 bar 15 ml				
9B	96%	16%	2%	7%
0,5 bar 30 ml				
9B	95%	26%	4%	5%
1,5 bar 15 ml				

- 5 A partir de estos resultados se puede observar que las formulaciones comolidas a chorro exhibían FPFs excepcionales cuando se distribuían desde un dispositivo inhalador de polvo seco activo. Las FPFs observadas eran significativamente mejores que las de las formulaciones mecanofusionadas y las formulaciones que no incluían un material aditivo. Esta mejora parecería deberse en gran parte a una deposición reducida en la garganta, que era menor de 8% para las formulaciones comolidas a chorro, en comparación con 15% para el fármaco puro y hasta 27% para las formulaciones mecanofusionadas.
- 10 También se probó la reproducibilidad de las FPFs obtenidas. A lo largo de la duración, la uniformidad de dosis para el candidato primario, 6C, cuya preparación se describe anteriormente, se probó al disparar 30 dosis, con las dosis emitidas recogidas mediante un DUSA. A lo largo de la duración, los resultados de la uniformidad de dosis se presentan en la gráfica de la Figura 8.
- 15 La ED media era 1965 µg, con una RSD (desviación estándar relativa) de 2,8%. Este material demostraba por consiguiente una excelente reproducibilidad de dosis a lo largo de su duración.
- 20 Los resultados de la prueba del tamaño de partícula mediante Malvern de estos materiales en polvo se proporcionan en las siguientes figuras. Las distribuciones de tamaño de partícula indican el nivel de reducción de tamaño obtenido mediante la comolienda.
- 25 Los resultados de la prueba de dispersión de estos estos materiales en polvo se proporcionan en las Figuras 1A a 7B. Las distribuciones del tamaño de partícula indican tanto el nivel de reducción de tamaño obtenido mediante la comolienda como el nivel de eficacia de dispersión a varias presiones. Las representaciones de d(50) y d(97) proporcionan una indicación adicional de esta dispersibilidad de los polvos como una función de la presión.
- 30 Las gráficas de las Figuras 1A a 7A figuras muestra la distribución del tamaño de partícula, representando las cuatro curvas polvo molido a chorro a diferentes presiones, a saber, a 2,0 bar, 1,0 bar, 0,5 bar y a 0,1 bar. Las gráficas de la Figura 1B a 7B muestran el nivel de eficacia de dispersión a diferentes presiones, en cuanto a d(50) y d(97).
- Las Figuras 1A y 1B son los resultados de la formulación de prueba "3A".
- Las Figuras 2A y 2B son los resultados de la formulación de prueba "4B".
- Las Figuras 3A y 3B son los resultados de la formulación de prueba "5B".
- Las Figuras 4A y 4B son los resultados de la formulación de prueba "6C".

Las Figuras 5A y 5B son los resultados de la formulación de prueba "7C".

Las Figuras 6A y 6B son los resultados de la formulación de prueba "8C".

Las Figuras 7A y 7B son los resultados de la formulación de prueba "9B".

A partir de las gráficas, se puede observar que la formulación 5B exhibía con mucho la mejor dispersión.

5 Este grupo de pruebas de dispersibilidad muestra que los polvos tratados con MechanoFusion se dispersan más fácilmente a presiones inferiores que el fármaco original, y que el estearato magnésico da la mejor dispersión dentro de estos, seguido por Aerocine y leucina. Los polvos comolidos a chorro no parecen dispersarse en esta prueba más fácilmente que el fármaco original, sin embargo, los tamaños de partícula primarios (d(50)) se reducen.

10 Comparación de formulaciones comolidas a chorro y mecanofusionadas (apomorfina)

Para establecer el efecto de la comolienda a chorro sobre diferentes agentes activos, se prepararon y se probaron formulaciones de hidroclicuro de apomorfina con partículas portadoras finas (es decir un sistema de 3 componentes).

15 Se combinaron 19,0 g de lactosa Sorbolac 400 y 1,0 g de L-leucina micronizada en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos, seguida por una graduación de 80% de polvo durante 10 minutos. Este material se recuperó y se registró como "2A".

20 Se combinaron 15,0 g de hidroclicuro de apomorfina y 0,75 g de L-leucina micronizada en el sistema MechanoFusion. El material se procesó con una graduación de 20% de polvo durante 5 minutos, seguida por una graduación de 80% de polvo durante 10 minutos. Este material se recuperó y se registró como "2B".

25 Se combinaron a mano en un mortero durante 2 minutos 2,1 g de "2B" más 0,4 g de leucina micronizada. Se añadieron 2,5 g de lactosa micronizada y se combinaron durante 2 minutos adicionales. Se añadieron 5 g de lactosa micronizada y se combinaron durante otros 2 minutos. A continuación, esta mezcla se procesó en el molino de chorros helicoidal AS50 usando una presión de entrada de 7 bar y una presión de trituración de 5 bar, velocidad de alimentación 5 ml/min. Este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "10A".

30 Se combinaron a mano en un mortero con una espátula durante 10 minutos 1,5 g de "10A" con 0,20 g de L-leucina micronizada y 3,75 g de lactosa Sorbolac 400. Este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "10B".

35 Se pusieron 9 g de HCl de apomorfina micronizado más 1 g de leucina micronizada en sistema MechanoFusion y se procesaron al 20% (1000 rpm) durante 5 minutos.

Esta combinación inicial se procesó a continuación en el molino de chorros helicoidal AS50 usando una presión de entrada de 7 bar y una presión de trituración de 5 bar, velocidad de alimentación 5 ml/min. Este material se registró como "11A".

40 Después de la combinación, este polvo se dejó en reposo durante la noche y a continuación se hizo pasar suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm mediante sacudida. Este material se registró como "11B".

45 Se combinaron a mano en un mortero durante 2 minutos 2 g de HCl de apomorfina micronizado más 0,5 g leucina micronizada. Se añadieron 2,5 g de lactosa micronizada y se combinaron durante 2 minutos más. A continuación, se añadieron 5 g de lactosa micronizada y se combinaron durante otros 2 minutos. A continuación, esta mezcla se procesó en el molino de chorros helicoidal AS50 usando una presión de entrada de 7 bar y una presión de trituración de 5 bar, velocidad de alimentación 5 ml/min. Este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "12A".

50 Se pusieron 16,5 g de Sorbolac 400 y 0,85 g de leucina micronizada en el sistema MechanoFusion y se procesaron al 20% (1000 rpm) durante 5 minutos y a continuación al 80% (4000 rpm) durante 10 minutos. Este material se registró como "13A".

55 Se combinaron a mano en un mortero con una espátula durante 10 minutos 0,5 g de HCl de apomorfina micronizado más 2,0 g de "13A". Este polvo se empujó suavemente a través de un tamiz metálico de 300 µm con una espátula. Este material se registró como "13B".

Un número de blísteres de papel metalizado se cargó con aproximadamente 2 mg de las siguientes formulaciones:

ES 2 671 546 T3

10A - 20% de HCl de apomorfina, 5% l-leucina, 75% de lactosa micronizada (comolida a chorro)

10C - 26,2% de HCl de apomorfina, 5% de l-leucina, 68,7% de Sorbolac (geométrico)

11B - 95% de HCl de apomorfina, 5% de l-leucina (comolida a chorro)

5 12A - 20% de HCl de apomorfina, 5% de leucina, 75% de lactosa micronizada (todos comolidas a chorro)

13B - 20% de HCl de apomorfina, 5% de l-leucina, 75% de Sorbolac 400 (leucina y Sorbolac mecanofusionados)

Estas se dispararon a continuación desde un dispositivo Aspirair en un NGI a un caudal de 60 l/m. El Aspirair se hizo funcionar con un depósito de 15 ml a 1,5 bar. Cada prueba in vitro se efectuó una vez para cribar, y a continuación los candidatos seleccionados se repitieron. También se repitieron candidatos adicionales en ACI a 60 l/m.

10

Tabla 4

Formulación	MD (µg)	ED (µg)	FPD (µg) (<5 µm)	MMAD
10A	384	356	329	1,78
13B	359	327	200	1,54
	(1793)	(1635)	(1000)	
10C	523	492	374	1,63
11B	1891	1680	1614	1,36
	1882	1622	1551	1,44
	1941	1669	1601	1,49
Prom.	1905	1657	1589	1,43
SD	32	31	33	0,07
RSD	1,7	1,9	2,1	4,6
11B	1895	1559	1514	1,58
	1895	1549	1485	1,62
	1923	1565	1504	1,62
<u>ACI</u>				
Prom.	1904	1558	1501	1,61
SD	16	8	15	0,02
RSD	1	1	1	1
12A	414	387	363	1,63
	410	387	363	1,66
	406	378	355	1,68
Prom.	410	384	360	1,66
SD	4	5	5	0,03
RSD	1	1	1	2
Prom. total	2050	1920	1800	

ES 2 671 546 T3

Formulación	MD (µg)	ED (µg)	FPD (µg) (<5 µm)	MMAD
12A	395	365	341	1,80
	411	385	360	1,85
	400	370	349	1,84
<u>ACI</u>				
Prom.	402	373	350	1,83
SD	8	10	10	0,04
RSD	2	3	3	2
Prom. total	2011	1866	1750	

Tabla 5

Formulación 2 mg, 1,5 bar depósito de 15 ml 60 l/min	FPF(MD) (<5 µm) %	FPF(ED) (<5 µm) %	FPF(ED) (<3 µm) %	FPF(ED) (<2 µm) %	FPF(ED) (<1 µm) %
10A	86	93	87	60	13
13B	56	61	52	42	19
10C	72	76	67	51	16
11B	85	96	95	81	24
	82	96	93	77	22
	82	96	92	74	20
Prom.	83	96	93	77	22
SD		0	1,5	3,5	2
RSD		0	1,6	4,5	9,1
11B	80	97	94	74	14
	78	96	93	70	14
	78	96	94	72	12
<u>ACI</u>					
Prom.	79	96	94	72	13
SD		1	1	2	1
RSD		1	1	3	9
12A	88	94	89	68	13
	89	94	89	66	12
	87	94	88	64	12
Prom.	88	94	89	66	12
SD		0	1	2	1
RSD		0	1	3	5
12A	86	94	85	57	9
	88	93	84	55	8
	87	94	85	56	8
<u>ACI</u>					

Formulación 2 mg, 1,5 bar depósito de 15 ml 60 l/min	FPF(MD) (<5 µm) %	FPF(ED) (<5 µm) %	FPF(ED) (<3 µm) %	FPF(ED) (<2 µm) %	FPF(ED) (<1 µm) %
Prom.	87	94	85	56	8
SD		1	1	1	1
RSD		1	1	2	7

Tabla 6

Formulación 2 mg, 1,5 bar depósito de 15 ml 60 l/min	Recuperación	Garganta	Blíster	Dispositivo
10A	96%	5%	0,3%	7%
13B	94%	29%	3%	6%
10C	100%	16%	2%	4%
11B	101%	2%	0,6%	10%
	99%	2%	0,2%	14%
	102%	2%	0,3%	14%
Prom.	101%	2%	0,4%	13%
SD	1,5	0	0,2	2,3
RSD	1,5	0	57	18
11B	100%	1%	0,5%	17%
	100%	2%	0,1%	18%
	101%	2%	0,4%	18%
<u>ACI</u>				
Prom.	100%	2%	0,3%	18%
SD	1	1	0,2	1
RSD	1	35	62	3
12A	109%	4%	0,3%	6%
	108%	4%	0,2%	6%
	107%	4%	0,02%	7%
Prom.	108	4%	0,2	6%
SD	1	0	0,1	1
RSD	1	0	82	9
12A	104%	3%	0,4%	7%
	108%	4%	0,2%	6%
	105%	2%	0,4%	7%
<u>ACI</u>				
Prom.	106%	3%	0,3	7%
SD	2	1	0,1	1
RSD	2	33	35	9

5 Las formulaciones comolidas a chorro exhibían una vez más excepcionales FPFs cuando se distribuía usando un dispositivo inhalador de polvo seco activo. La mejora parece deberse en gran parte a una deposición reducida en la garganta que era menor de 5%, en comparación con entre 16 y 29% para las formulaciones mecanofusionadas. "12A" se produjo como una repetición de "10A", pero excluyendo la premezcla mecanofusionada (para mostrar que no se requería).

Se probó la reproducibilidad de las FPFs obtenidas con la formulación 12A, cuya preparación se describe anteriormente.

5 Un número de blísteres de papel metalizado se cargó con aproximadamente 2 mg de la formulación 12A. A lo largo de su duración, se probó la uniformidad de dosis al disparar 30 dosis, con las dosis emitidas recogidas por un DUSA. A lo largo de su duración, los resultados de la uniformidad de dosis se presentan en la gráfica de la Figura 2.

10 La ED media era 389 µg, con una RSD de 6,1% y el aporte a lo largo de la duración de esta formulación de fármaco -lactosa era muy buena.

15 A fin de investigar la causa de las diferencias inesperadas entre las formulaciones comolidas a chorro y las preparadas mediante mecanofusión, las formulaciones "11B", "10A" y "2C" se dispararon desde un Aspirair y el comportamiento del penacho y el vórtice se registraron en vídeo digital. Las imágenes se estudiaron a la luz de las diferencias anteriores en la deposición en la garganta.

20 El vídeo del comportamiento del penacho indicaba una diferencia entre las formulaciones comolidas a chorro y las formulaciones mecanofusionadas. Las formulaciones mecanofusionadas mostraban un bolo muy concentrado que se movía rápidamente en el frente del chorro de aire. La mayoría del polvo parecía haberse emitido después de aproximadamente 40 ms. Las formulaciones comolidas a chorro mostraban una extensión mayor del penacho. El frente del penacho se mueve a una velocidad similar, pero el frente está menos concentrado, parece frenarse más rápidamente y el polvo se emite durante considerablemente más tiempo (es decir >200 ms).

25 El vídeo del vórtice mostraba que los polvos mecanofusionados entran en el vórtice en menos de 10 ms, mientras que las formulaciones comolidas a chorro emplean al menos 30 ms. De forma similar, parece que los polvos mecanofusionados abandonan más rápidamente el vórtice, formando los materiales comolidos a chorro una niebla más prolongada del vórtice. El comportamiento observado para materiales comolidos a chorro se describía como una tendencia incrementada a pegarse, pero a continuación salían del interior del vórtice.

30 Las distribuciones del tamaño de partícula de las materias primas y las formulaciones seleccionadas se determinaron mediante el medidor del tamaño de partícula Malvern, a través del distribuidor de polvo seco Scirocco. Los datos se resumen en las gráficas mostradas en las Figuras 3 a 10.

La Figura 3 muestra la distribución del tamaño de partícula de la materia prima lactosa micronizada.

35 La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de partícula de la materia prima apomorfina.

La Figura 5 muestra la distribución del tamaño de partícula de la materia prima clobozam.

40 La Figura 6 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95% de clobozam y 5% estearato magnésico mecanofusionado.

La Figura 7 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95% de clobozam y 5% de Aerocine comolida a chorro.

45 La Figura 8 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación de clobozam que comprende 95% de clobozam y 5% de leucina comolida a chorro.

50 La Figura 9 muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación de apomorfina que comprende 75% de lactosa, 20% de apomorfina y 5% de leucina comolida a chorro.

Finalmente, la Figura 10 también muestra la distribución del tamaño de partícula de la formulación de apomorfina que comprende 75% de lactosa, 20% de apomorfina y 5% de leucina comolida a chorro.

55 Cuando el clobozam se comuele a chorro con un material aditivo, se observa una caída significativa en el tamaño de partícula. Esto no se observa aquí para la formulación mecanofusionada de clobozam.

60 Con los materiales comolidos de apomorfina-lactosa, la distribución del tamaño es baja ($d(50)$ 1,8 a 1,6), cuando se compara con la distribución del tamaño de partícula de la lactosa micronizada que comprende 75% de la composición. Sin embargo, la reducción de tamaño no es detectable con respecto a la apomorfina pura, aunque se debe apuntar que esta comprende solamente 20% de la composición en polvo.

65 Los datos in vitro confirman que, sorprendentemente, la mecanofusión de partículas activas incrementaba sustancialmente la deposición en la garganta. La mecanofusión se ha asociado previamente con una mejora en la capacidad de distribución desde un dispositivo pasivo y una reducción en la deposición en la garganta. En este caso, la mecanofusión con estearato magnésico da una deposición en la garganta ligeramente menor que la mecanofusión con leucina.

La deposición en la garganta parece especialmente alta con formulaciones mecanofusionadas que contienen leucina. Se especula que esto se podría deber a un efecto aglomerante durante la mecanofusión específico de leucina y no de estearato magnésico, o un efecto electrostático específico de leucina.

Sin embargo, sorprendentemente, la comolienda a chorro produce materiales que, en comparación, dan una deposición en la garganta muy baja, una deposición en el dispositivo baja y una excelente dispersión desde un dispositivo activo. Esta comolienda a chorro también produce una reducción de tamaño adicional significativa, por ejemplo, $d(50)$ cambia de aproximadamente $2,6 \mu\text{m}$ a aproximadamente $1 \mu\text{m}$ para el clobozam. Cuando estos factores se combinan, se obtiene un notable comportamiento de aerosolización a partir de las pruebas in vitro. Las FPF(ED) son de 90 a 96%. Este excelente comportamiento se obtuvo para leucina, Aerocine y estearato magnésico, y para 3 formulaciones diferentes, incluyendo 2 agentes activos diferentes, con o sin diluyente de lactosa.

La consecuencia de esto es el logro de una deposición orofaríngea muy baja para el paciente, típicamente de aproximadamente 5%. Dado que la deposición tanto en la garganta como en las vías respiratorias superiores (correspondiente a las fases de boca del impactador e impactador superior) se reduce a un mínimo, esto también dará como resultado un componente degustable minimizado y una fracción minimizada aportada al tracto GI. Esto corresponde a una reducción de 4 veces en comparación con formulaciones sin material aditivo.

Se apuntó que los materiales comolidos a chorro eran de apariencia muy aglomerada, en contraste con las combinaciones mecanofusionadas, que aparecían como polvos más fluidos.

Los estudios sugieren que la diferencia entre el comportamiento de las composiciones comolidas a chorro y mecanofusionadas es la más evidente cuando las formulaciones se distribuyen usando un dispositivo activo, tal como Aspirair. Un video del comportamiento del penacho proporcionaba alguna indicación de la razón para las diferencias entre las formulaciones comolidas a chorro y las formulaciones mecanofusionadas. Las formulaciones mecanofusionadas mostraban un bolo rápido corto, mientras que las formulaciones comolidas a chorro mostraban un penacho más alargado. Las propiedades de flujo "potenciadas" de los polvos mecanofusionados parece explicar su peor comportamiento en Aspirair. Un grado de atasco del polvo dentro del dispositivo parece ser beneficioso, permitiendo que se produzca un penacho menos denso y extendido.

Estas observaciones en video sugieren que la diferencia en la deposición en la garganta está relacionada con la duración del polvo dentro del vórtice, dando una duración más prolongada una deposición en la garganta reducida. Una menor concentración de aerosol en el frente del penacho, una cantidad de movimiento inferior del penacho de aerosol (con una densidad de la nube inferior y un tamaño de partícula menor) y una mayor oportunidad de desaglomerarse son posibles contribuyentes a esta mejora. Además, también existe más material en la parte posterior más lenta del penacho. Por otra parte, una densidad del polvo inferior en el ciclón parece conducir a una mejor dispersión.

Se especula que el hecho de que las formulaciones en polvo sean difíciles de extraer del blíster realmente potencia sus características de aporte. Frena la extracción del polvo y así las partículas activas se trasladan más lentamente cuando se expulsan del dispositivo de distribución. Esto significa que las partículas activas no se trasladan en el frente del penacho de polvo creado cuando el dispositivo se acciona y esto quiere decir que es significativamente menos probable que las partículas activas impacten sobre la garganta del usuario. En cambio, se cree que las partículas activas están más atrás en el penacho, lo que las permite ser inhaladas y administradas al pulmón. Naturalmente, demasiada retención en el blíster será indeseable, ya que dará como resultado que permanezca agente activo en el dispositivo después del accionamiento.

En general, la comolienda de partículas activas con partículas aditivas ha dado una retención en el dispositivo/blíster reducida en comparación con formulaciones preparadas sin partículas aditivas. Se mostró que la mecanofusión daba una retención en el blíster significativamente mayor que la comolienda a chorro. La peor retención en el blíster se observó para clobozam mecanofusionado con estearato magnésico (13%). Esto parece estar relacionado con la naturaleza pulverulenta de estas formulaciones. Los polvos mecanofusionados se extienden y fluyen más fácilmente, lo que facilita grados superiores de contacto con las superficies en el contacto del polvo en masa. Sin embargo, los polvos comolidos están intensamente aglomerados, de modo que el contacto con las superficies es muy reducido y los residuos de polvo fino también son mucho menores. La retención en el dispositivo también parece mayor para polvos mecanofusionados que comolidos a chorro para el clobozam. Sin embargo, la retención en el dispositivo de HCl de apomorfina comolido a chorro con leucina parece ser notablemente alta, en 13%. La retención en el dispositivo y el blíster no parecen sustancialmente diferentes entre las pruebas de 0,5 y 1,5 bar, excepto para el caso del clobozam puro inalterado, en el que la retención en el dispositivo alcanza 50% para la prueba de 0,5 bar.

La tendencia de una formulación en polvo a pegarse en el blíster se puede vencer en dispositivos activos, en los que se crea una cantidad significativa de turbulencia dentro del blíster cuando el dispositivo se acciona. Sin embargo, este no es el caso en un dispositivo pasivo. Por lo tanto, la tendencia de una formulación a pegarse en el blíster tendrá un efecto perjudicial sobre el comportamiento de un polvo administrado usando un dispositivo pasivo. Dicho esto, puesto que las partículas activas en el polvo distribuido por un dispositivo pasivo generalmente no se mueven

tan rápidamente como lo harían si fueran distribuidas por un dispositivo activo, el problema de la deposición en la garganta (habitualmente un resultado de que las partículas activas se trasladen en el frene del penacho del polvo) no es tan grande. Así, está claro que las propiedades de las partículas activas necesitan adaptarse al tipo de dispositivo usado para distribuir el polvo.

5 Se llevaron a cabo pruebas para comparar la FPF alcanzada cuando las composiciones comolidas a chorro se distribuyen usando dispositivos pasivos y activos. Los experimentos usaban un modelo de lactosa disparada en TSI. Los resultados eran como sigue:

10 Tabla 7

Formulación	FPF(ED) %	FPF(MD) (Cyclohaler)	% FPF(MD) (Aspirair)	%
Lactosa micronizada	32	18	-	
Con 5% de estearato magnésico (MgSt) en un mezclador convencional	35	32	27	
5% de MgSt molido a chorro a 2 bar	68	53	62	
5% de MgSt molido a chorro a 7 bar	52	39	72	
5% de MgSt mecanofusionado	69	57	49	

Esto muestra que el material molido a chorro que se ha comolido a chorro a baja presión es mejor en dispositivos pasivos mientras que los materiales molidos a chorro a alta presión se comportan mejor en dispositivos activos tales como Aspirair.

15 Formulaciones de hidrocloreuro de clomipramina comolidas a chorro en Aspirair

El hidrocloreuro de clomipramina se obtuvo en forma de polvo. Se usaron los agentes de control de la fuerza leucina y estearato magnésico.

20 Se produjeron doce formulaciones a partir del polvo original, usando el molino de chorros Hosokawa AS50. Bien el fármaco puro se hizo pasar a través del molino o bien una combinación de fármaco con 5% p/p de un agente de control de la fuerza añadido. El molino se usó con una gama de parámetros. Principalmente, estos era presión del aire del inyector, presión del aire de trituración y velocidad de alimentación del polvo.

25 Formulación 14: El hidrocloreuro de clomipramina puro se hizo pasar a través del micronizador tres veces, cada vez con una presión de aire del inyector de 8 bar, una presión de aire de trituración de 1,5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,2 µm.

30 Formulación 15: la formulación 14 se precombinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. Esta combinación se micronizó adicionalmente con una presión de aire del inyector de 8 bar, una presión de aire de trituración de 1,5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,2 µm.

35 Formulación 16: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,0 µm.

40 Formulación 17: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10g/min. Este hidrocloreuro de clomipramina micronizado se precombinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 0,95 µm.

45 Formulación 18: El hidrocloreuro de clomipramina puro se precombinó en un mortero con una espátula con 5% de estearato magnésico. esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 0,95 µm.

Formulación 19: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 1 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,8 µm.

5 A continuación, este hidrocloreuro de clomipramina premicronizado se combinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 1 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,38 µm.

10 Formulación 20: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 1 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 3,5 µm.

15 A continuación, este hidrocloreuro de clomipramina premicronizado se combinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 1 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 2,0 µm.

20 Formulación 21: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 3 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,2 µm.

25 A continuación, este hidrocloreuro de clomipramina premicronizado se combinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 3 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~1 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 0,99 µm.

30 Formulación 22 El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 3 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,6 µm.

35 A continuación, este hidrocloreuro de clomipramina premicronizado se combinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 3 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,1 µm.

40 Formulación 23: El hidrocloreuro de clomipramina se precombinó en un mortero con una espátula con 5% de L-leucina micronizada. Esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,8 µm.

Formulación 24: El hidrocloreuro de clomipramina puro se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 5 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min.

45 A continuación, este hidrocloreuro de clomipramina premicronizado se combinó en un mortero con una espátula con 5% de estearato magnésico. A continuación, esta combinación se micronizó con una presión de aire del inyector de 7 bar, una presión de aire de trituración de 1 bar y una velocidad de alimentación del polvo de ~10 g/min. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,38 µm.

50 Formulación 25: a continuación, la formulación 24 se procesó en el Hosokawa Mecanofusión Minikit con un espacio de compresión de 1 mm durante 10 minutos. La medida del tamaño de partícula en Malvern (polvo seco) daba una d(50) de 1,39 µm.

Distribuciones del tamaño de partícula

55 Las distribuciones del tamaño de partícula en Malvern muestran que el hidrocloreuro de clomipramina se micronizaba muy fácilmente hasta tamaños de partícula pequeños. Por ejemplo, la Formulación 16 se micronizaba hasta 1,0 µm con un paso a la presión de trituración relativamente alta de 5 bar y la velocidad de alimentación del polvo superior de 10 g/min.

60 Reducir la presión de trituración, por ejemplo, hasta 1 bar como con el polvo intermedio de la Formulación 19, daba como resultado partículas más grandes (d(50) ~1,8 µm). La presión de trituración intermedia (3 bar) daba una distribución del tamaño de partícula intermedia (d(50) ~1,2 µm como para el polvo intermedio de la Formulación 21).

De forma similar, incrementar la velocidad de alimentación del polvo, por ejemplo, desde 1 hasta 10 g/min, daba como resultado partículas más grandes, como se puede observar al comparar las d(50)s para las Formulaciones 19 y 20.

5 La adición de un material aditivo, por ejemplo, leucina como en la Formulación 23, parecía reducir la eficacia de la molienda. Sin embargo, este cambio puede haber sido provocado por la mejora concomitante en la fluidez del polvo de fármaco original que conduce a un incremento pequeño pero significativo en la velocidad de alimentación del polvo al molino. Se observó en otros estudios que la eficacia de la molienda era crecientemente sensible a la velocidad de alimentación del polvo cuando se incrementaba por encima de 10 g/min.

10 Parecía posible a partir de esta serie de ejemplos diseñar los parámetros de molienda para seleccionar una d(50) particular. Por ejemplo, se podría obtener una d(50) de ~1,4 bien mediante molienda a baja presión repetida y baja velocidad de alimentación (Formulación 19) o bien mediante una mezcla de molienda de presión superior e inferior a una velocidad de alimentación superior (Formulación 25).

15 Comportamiento de dispersión con Aspirair

A continuación, aproximadamente 2 mg de cada formulación se cargaron y se sellaron en un blíster de papel metalizado. a continuación, esto se disparó desde un dispositivo Aspirair a un Next Generation Impactor con un flujo de aire fijado a 60 l/min. Los datos de comportamiento se resumen en las Tablas 8, 9 y 10.

Tabla 8

Formulación	MD (mg)	ED (mg)	FPD (mg)	MMAD
14 (fármaco puro, molido a chorro a 8/1,5 bar)	1,64	1,19	1,05	1,53
15 (5% de leucina, molida a chorro a 8/1,5 bar)	1,55	1,32	1,19	1,68
16 (fármaco puro, molido a chorro a 7/5 bar)	2,414	1,832	1,493	1,80
17 (5% de leucina, molida a chorro a 7/5 bar)	2,120	1,624	1,474	1,52
18 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	1,737	1,519	1,390	1,44
19 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	2,031	1,839	1,550	1,90
20 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	1,821	1,685	1,071	2,44
21 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	1,846	1,523	1,437	1,61
22 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	2,213	1,940	1,733	1,72
23 (5% de leucina, un solo paso a 7/5 bar)	1,696	1,557	1,147	2,13
24 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar y mecanofusionado)	1,743	1,542	1,274	1,82
25 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	1,677	1,570	1,351	1,72

20

Tabla 9

Formulación	FPF % (<5 µm)	FPF % (<3 µm)	FPF % (<2 µm)	FPF % (<1 µm)
14 (fármaco puro, molido a chorro a 8/1,5 bar)	88	83	65	21
15 (5% de leucina, molida a chorro a 8/1,5 bar)	90	82	60	17
16 (fármaco puro, molido a chorro a 7/5 bar)	82	71	51	14
17 (5% de leucina, molida a chorro a 7/5 bar)	91	85	68	21
18 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	91	90	73	20
19 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	84	74	48	10
20 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	64	46	28	6
21 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	94	88	67	14
22 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	89	80	56	14
23 (5% de leucina, un solo paso a 7/5bar)	74	57	37	9
24 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar y mecanofusionado)	83	68	47	15
25 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	86	74	53	21

Tabla 10

Formulación	Recuperación %	Garganta %	Blíster %	Dispositivo %
14 (fármaco puro, molido a chorro a 8/1,5 bar)	82	8	1	26
15 (5% de leucina, molida a chorro a 8/1,5 bar)	81	7	0	15
16 (fármaco puro, molido a chorro a 7/5 bar)	121	10	3	21
17 (5% de leucina, molida a chorro a 7/5 bar)	106	5	1	23
18 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	91	6	0	12
19 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	107	10,6	1,3	8,2

Formulación	Recuperación %	Garganta %	Blistér %	Dispositivo %
20 (5% de leucina, molida a chorro a 7/1 bar)	96	24	1,3	6,1
21 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	97	3	0,6	16,9
22 (5% de leucina, molida a chorro a 7/3 bar)	116	7	0,6	16,9
23 (5% de leucina, un solo paso a 7/5 bar)	87	18	2	6
24 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar y mecanofusionado)	92	14	1	10
25 (5% MgSt, molido a chorro a 7/5 bar)	87	10	1	6

La retención en el dispositivo parecía alta (por encima de 20%) cuando se usaba fármaco puro, y especialmente se incrementaba con los tamaños de partícula pequeños (especialmente 1 µm y menor): por ejemplo, las Formulaciones 14 y 16 tenían una alta retención de fármaco. La retención en el dispositivo era inferior con el uso de estearato magnésico, por ejemplo, como con la Formulación 18 en la que la retención en el dispositivo era 12% a pesar de una d(50) de 0,95 µm. La retención en el dispositivo también se reducía por debajo de 20% cuando se usaba leucina en combinación con un tamaño de partícula por encima de 1 µm, por ejemplo, con la Formulación 22.

La deposición en la garganta se redujo proporcionalmente a medida que se reducía el tamaño de partícula. Se produce una alta deposición en la garganta (>20%) con un tamaño de partícula d(50)>2 µm: p. ej., la Formulación 20. Se observó una deposición en la garganta de menos de 10% para tamaños de partícula por debajo de 1 µm. El comportamiento inercial reducido de las partículas más pequeñas puede contribuir mucho a esta observación. Sin embargo, según se apunta anteriormente, la retención en el dispositivo tendía a ser mayor para estas partículas pequeñas.

Se argumenta que a medida que se reducía el tamaño de partícula, la adhesividad y la cohesividad incrementadas dan como resultado una retención en el dispositivo incrementada. Esta adhesividad y cohesividad y de ahí la retención en el dispositivo se pueden reducir mediante la adición de agentes de control de la fuerza, unidos a la superficie de las partículas de fármaco (o las superficies de las partículas de fármaco y excipiente, según sea apropiado). Como se argumenta previamente para los ejemplos con apomorfina y clobazam, y se demuestra mediante el estudio en video, se cree que en Aspirair es deseable un nivel de adhesividad y cohesividad para prolongar la duración en el vórtice, dando un penacho más lento, pero la adhesividad y la cohesividad no deben ser tan altas que den como resultado una alta retención en el dispositivo. Por consiguiente, se requiere un equilibrio del tamaño de partícula, la adhesividad y la cohesividad para alcanzar un comportamiento óptimo en Aspirair. Los ejemplos contenidos en la presente indican cómo se puede alcanzar este equilibrio. Este equilibrio puede requerir modificar cada característica diferente particular del material.

La comolienda en una sola etapa con un agente de control de la fuerza parece eficaz en algunos ejemplos tales como la Formulación 18. El procesamiento en múltiples fases puede ser más eficaz, por ejemplo, cuando las condiciones se seleccionan para conseguir efectos particularmente deseables. Por ejemplo, la molienda a alta presión de fármaco puro de la primera fase se puede usar para producir la distribución de tamaño requerida (es decir ~1,4 µm), y una comolienda a presión inferior de segunda fase se puede usar para mezclar en el agente de control de la fuerza, con lo que se consigue una mejor mezcladura sin molienda y con una segregación de componentes reducida en el molino. Esto se muestra en la Formulación 25, en la que se consiguen una combinación tanto de deposición en la garganta relativamente baja como de baja retención en el dispositivo.

Los resultados de la molienda a chorro de heparina con un FCA se indican posteriormente.

Tabla 11

Formulación	d(10)	d(50)	d(60)	d(90)	FPD <5 µm
Heparina molida a chorro + leucina (1x)	0,85	3,4	4,2	8,8	20,4
Heparina molida a chorro + leucina (2x)	0,95	3,5	4,1	7,0	37,1
Heparina molida a chorro + leucina (3x)	1,1	2,8	3,3	5,5	41,0
Heparina pura molida a chorro (2x)					7,0

- 5 La combinación de heparina y leucina (95:5) se molió con chorro de aire usando un molino Hosokawa Micron AS50. El material se hizo pasar hasta tres veces a través del molino. A continuación, el polvo se cargó en cápsulas en 20 mg y a continuación se disparó desde un Monohaler a un golpeador de doble fase para dar una FPF(MD) resultante. El polvo también se analizó mediante un medidor del tamaño de partícula Malvern y los resultados se resumen en la tabla. El polvo de heparina pura se molió con chorro de aire con dos pases y daba una FPF(MD) solamente de 7%.
- 10 La cantidad óptima de material aditivo dependerá de la composición química y otras propiedades del material aditivo y de la naturaleza del material activo y/o el material excipiente, si está presente. En general, la cantidad de material aditivo en las partículas activas compuestas no será mayor de 60% en peso, basado en el peso del material activo y cualquier material excipiente. Sin embargo, se cree que para la mayoría de los materiales aditivos la cantidad de material aditivo debe estar en el intervalo de 40% a 0,25%, preferiblemente de 30% a 0,5%, más preferiblemente de 20% a 2%, basado en el peso total del material aditivo y el material activo que se muelen. En general, la cantidad de
- 15 material aditivo es al menos 0,01% en peso basado en el peso del material activo.
- 20 Claramente, existen muchos diseños diferentes de molinos de chorro y cualquiera de estos se puede usar en la presente invención. Por ejemplo, además del molino de chorros helicoidal AS50 y el MC50 Hosakawa Micron usados en los experimentos analizados anteriormente, también se pueden usar otros molinos de chorro helicoidales, molinos de chorro de torta o molinos de chorro de lecho fluido opuesto. La velocidad de alimentación para los molinos de chorro dependerá de su tamaño. Los molinos de chorro helicoidal podrían usar una velocidad de alimentación de, por ejemplo, 1 a 2 g por minuto, mientras que los molinos a escala industrial tendrán una velocidad de alimentación del orden de kilogramos por hora.
- 25 Las propiedades de las partículas comolidas a chorro producidas usando la presente invención pueden, hasta un punto, adoptarse o ajustarse al realizar cambios en el aparato de molienda a chorro. Por ejemplo, el grado de revestimiento de las partículas y la reducción del tamaño de partícula se pueden ajustar al cambiar el número de chorros que se usan en el aparato y/o al ajustar su orientación, esto es, los ángulos en los que están situados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para elaborar partículas activas compuestas para el uso en una composición farmacéutica para inhalación pulmonar, comprendiendo el método un procedimiento de molienda en dos etapas que comprende, en primer lugar, moler a chorro partículas activas por sí mismas; y, en segundo lugar, moler a chorro estas partículas activas en presencia de partículas de material aditivo y, opcionalmente, aire o un gas o fluido compresible, en donde el material aditivo comprende un aminoácido, un estearato metálico o un fosfolípido.
- 10 2. Un método según la reivindicación 1, en el que la primera etapa se lleva a cabo a una presión de trituración alta y la segunda etapa se lleva a cabo preferiblemente a una presión de trituración inferior.
3. Un método según la reivindicación 1 o 2, en el que el material aditivo se muele por sí mismo antes de la etapa de comolienda con las partículas activas.
- 15 4. Un método según la reivindicación 3, en el que la etapa de moler el material aditivo por sí mismo se efectúa en un molino de chorros, un molino de bolas o un homogeneizador de alta presión.
- 20 5. Un método según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que las partículas de material aditivo antes de la etapa de comolienda están en una forma con 90% en masa de las partículas de un diámetro menor de 10 μm , preferiblemente menor de 5 μm , más preferiblemente menor de 2 μm , más preferiblemente menor de 1 μm y lo más preferiblemente menor de 0,5 μm .
- 25 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el método comprende además una etapa de procesamiento compresiva después de la etapa de comolienda.
7. Un método según la reivindicación 6, en el que la etapa de procesamiento compresiva implica mecanofusión.
- 30 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el material aditivo comprende una o más de leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina o lecitina, y preferiblemente en el que el material aditivo comprende leucina, más preferiblemente L-leucina, o estearato magnésico.
- 35 9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la molienda a chorro se lleva a cabo a temperaturas por debajo de temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 10°C y más preferiblemente por debajo de 0°C.
10. Partículas activas compuestas para el uso en una composición farmacéutica elaborada usando un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 40 11. Partículas activas compuestas según la reivindicación 10, en las que el material aditivo forma un revestimiento sobre la superficie de las partículas aditivas, preferiblemente en las que el revestimiento es un revestimiento discontinuo y/o preferiblemente en las que el revestimiento de material aditivo no tiene un grosor mayor de 1 μm .
- 45 12. Partículas activas compuestas según la reivindicación 10 u 11, que tienen una MMAD de no más de 10 μm , preferiblemente no más de 5 μm , no más de 3 μm , no más de 2 μm o no más de 1 μm y/o en donde al menos 90% en peso de las partículas activas compuestas tienen un diámetro de no más de 10 μm , preferiblemente no más de 5 μm , no más de 3 μm o no más de 1 μm .
- 50 13. Una composición farmacéutica que comprende partículas activas compuestas según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, opcionalmente en donde la composición comprende además partículas portadoras.
14. Una composición según la reivindicación 13, en donde la composición tiene una fracción de partículas finas (de la dosis medida) de al menos 60%.

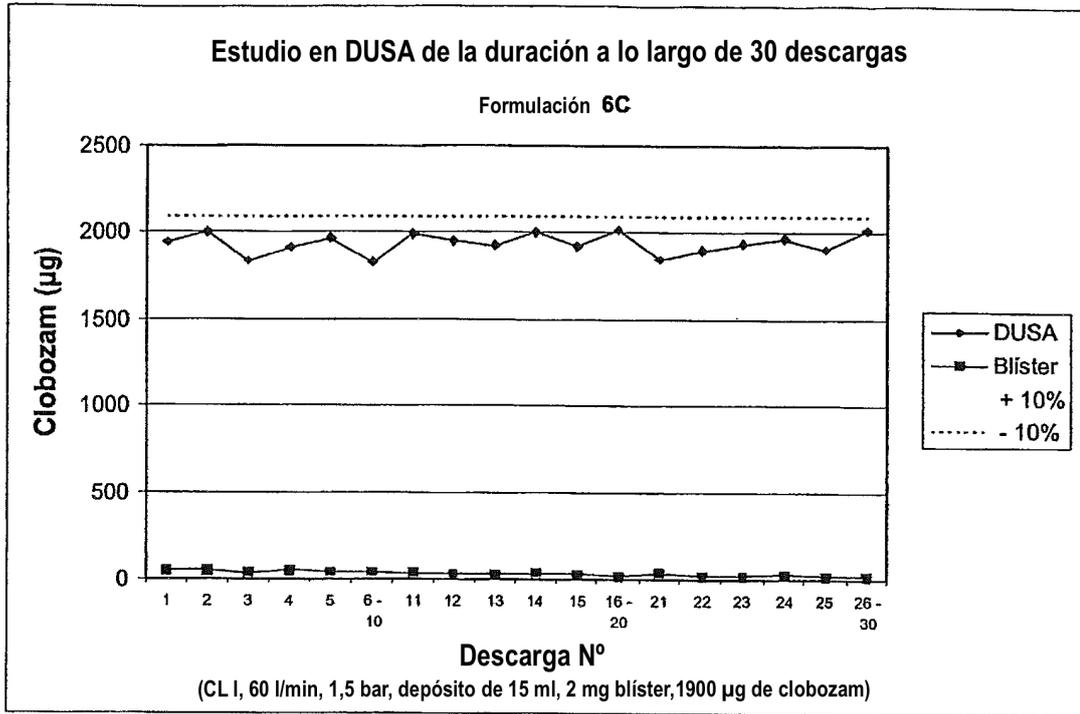


Fig. 1

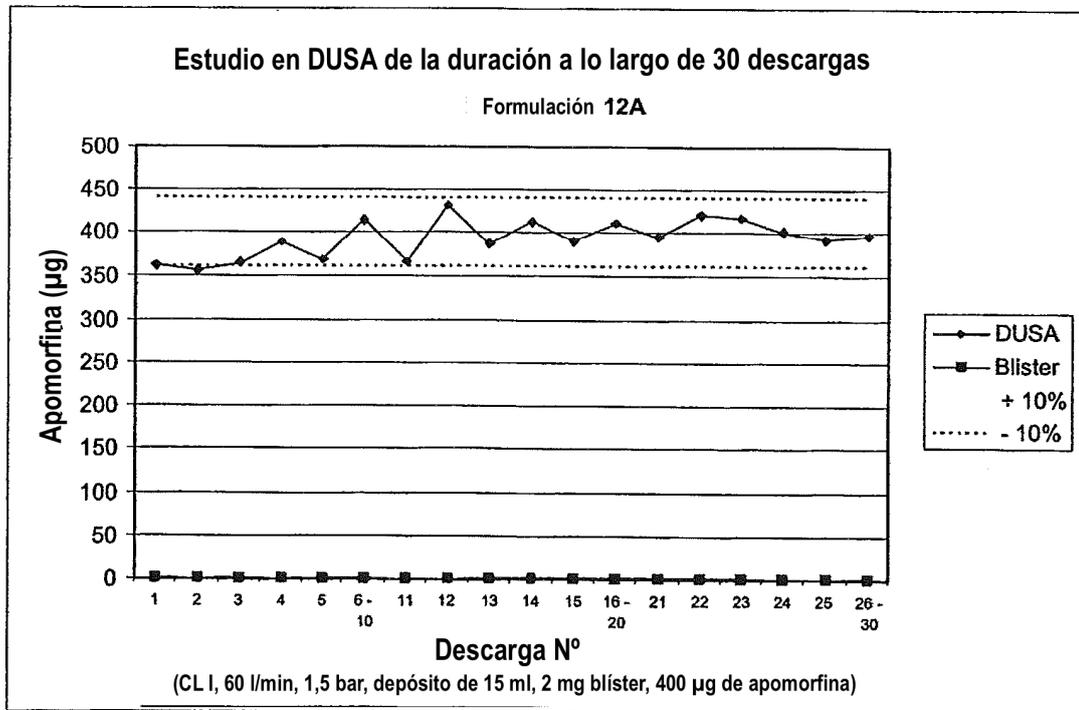
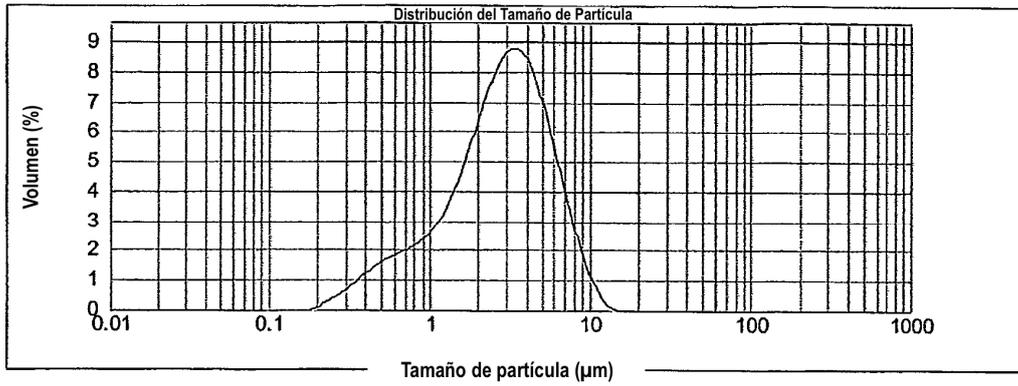
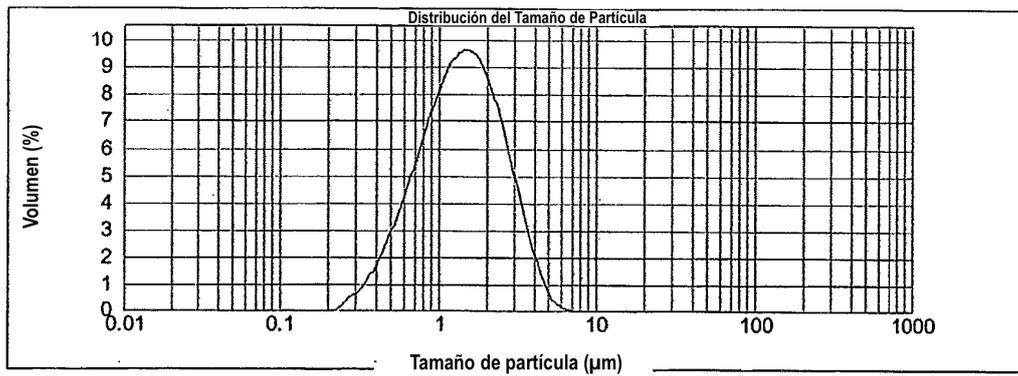


Fig. 2



d(0.5) 2.8µm d(0.9) 6.3µm D[4,3] 3.3µm

Fig. 3



d(0.5) 1.4µm d(0.9) 2.9µm D[4,3] 1.6µm

Fig. 4

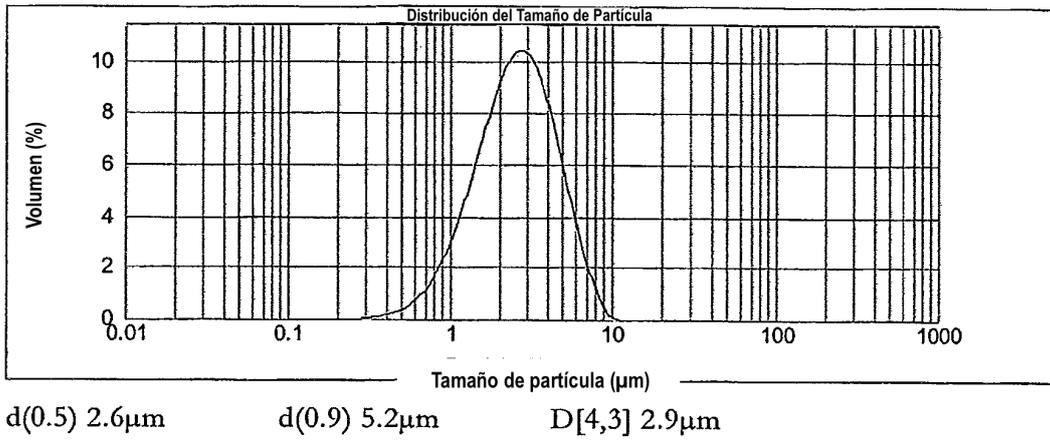


Fig. 5

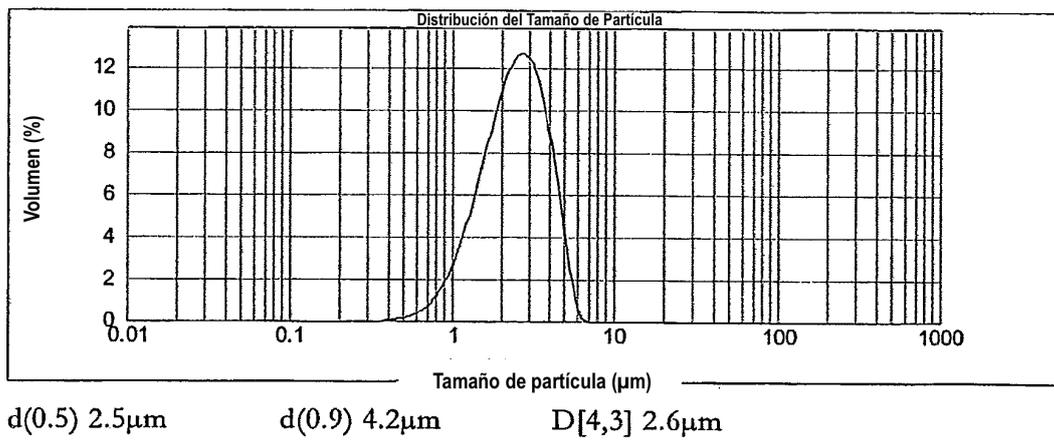


Fig. 6

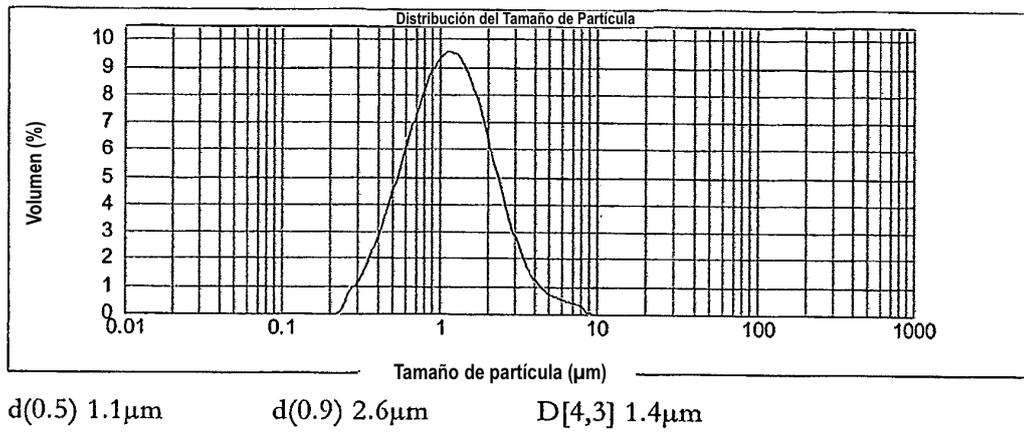


Fig. 7

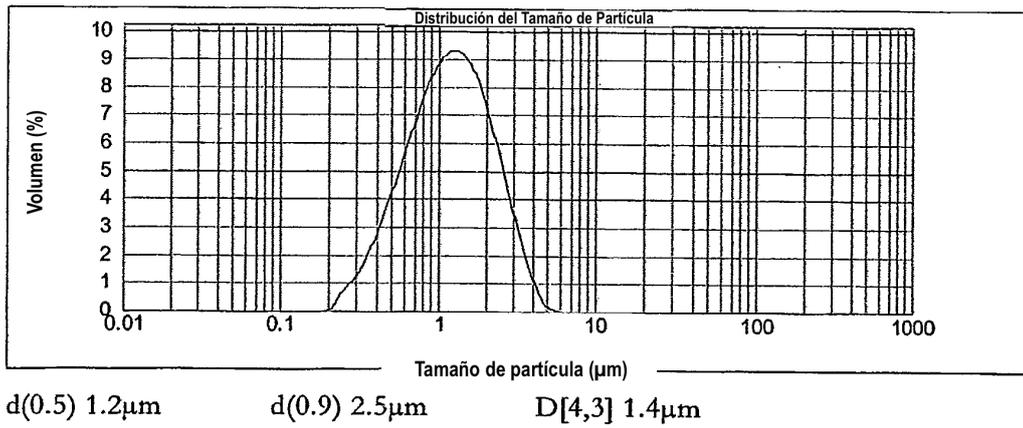


Fig. 8

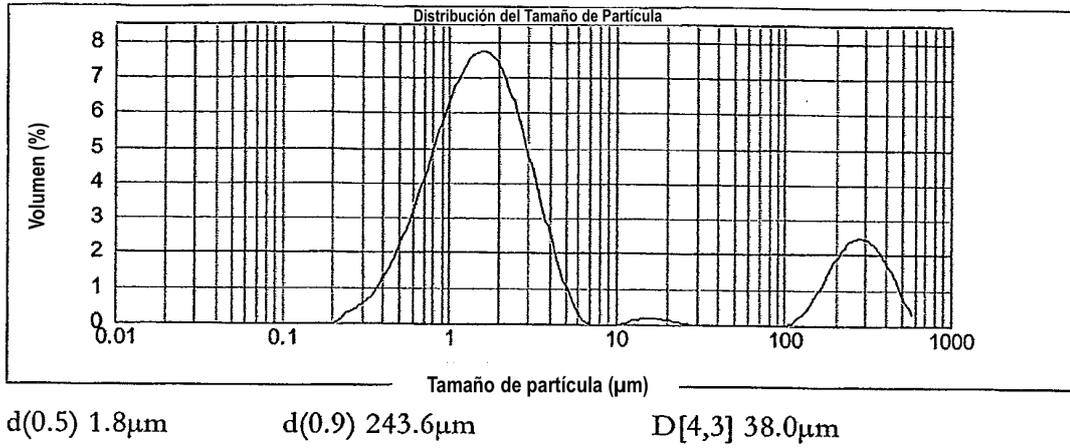


Fig. 9

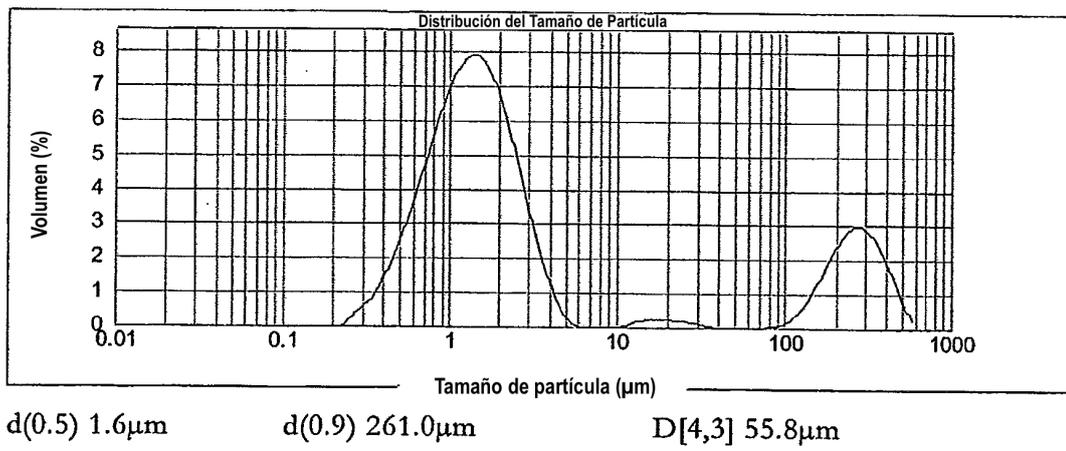


Fig. 10