



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 675 575

(51) Int. CI.:

A61K 9/72 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/167 A61K 31/40 A61K 31/57 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

11.03.2011 PCT/EP2011/053695 (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional:

(87) Fecha y número de publicación internacional: 06.10.2011 WO11120779

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 11.03.2011 E 11712196 (2)

09.05.2018 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: EP 2552424

(54) Título: Proceso para preparar partículas vehículo para polvos secos para inhalación

(30) Prioridad:

01.04.2010 EP 10158951

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 11.07.2018

(73) Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%) Via Palermo, 26/A 43100 Parma, IT

(72) Inventor/es:

MUSA, ROSSELLA; **COCCONI, DANIELA;** CHAMAYOU, ALAIN y **GALET, LAURENCE**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar partículas vehículo para polvos secos para inhalación.

5 Campo técnico

25

35

40

55

La presente invención se refiere a un proceso para preparar partículas vehículo para uso en formulaciones de polvo seco para inhalación y partículas vehículo de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

La terapia farmacológica con inhalación de polvo seco (DPI) se ha usado durante muchos años para tratar afecciones respiratorias tales como como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y rinitis alérgica.

En comparación con la ingesta oral de medicamentos, solo se necesitan dosis relativamente pequeñas para una terapia eficaz ya que como primer paso el metabolismo se reduce significativamente. Estas pequeñas dosis reducen la exposición del cuerpo al medicamento y minimizan los efectos secundarios. Los efectos adversos sistémicos también se reducen a medida que la administración pulmonar tópica lleva el medicamento directamente al sitio de acción. Los regímenes de dosificación menores también pueden proporcionar un ahorro de costes considerable, particularmente cuando los costosos agentes terapéuticos son la preocupación.

Las formas de polvo seco se formulan típicamente mezclando el medicamento en forma micronizada con partículas de vehículo gruesas, dando lugar a una mezcla ordenada en la que las partículas activas micronizadas se adhieren a la superficie de las partículas vehículo mientras están en el dispositivo inhalador.

El vehículo hace que el polvo micronizado sea menos cohesivo y mejora su fluidez, facilitando la manipulación del polvo durante el proceso de fabricación (vertido, llenado, etc.).

Durante la inhalación, las partículas del medicamento se separan de la superficie de las partículas vehículo y penetran 30 en la parte inferior de los pulmones, mientras que las partículas vehículo más grandes se depositan principalmente en la cavidad orofaríngea.

La redispersión de partículas de medicamento desde la superficie del vehículo se considera el factor más crítico que rige la disponibilidad del medicamento a los pulmones. Esto dependerá de la estabilidad mecánica de la mezcla de polvo y la manera en que esto se ve influenciado por las características de adhesión entre el medicamento y el vehículo y las fuerzas externas requeridas para romper los enlaces no covalentes formados entre las partículas adheridas. Enlaces demasiado fuertes entre las partículas adheridas puede evitar de hecho la separación de las partículas de medicamento micronizadas de la superficie de las partículas vehículo. Diferentes aproximaciones destinadas a modular la adhesión se han propuesto en la técnica para promover la liberación de las partículas de medicamento de las partículas vehículo y, por lo tanto, para aumentar la fracción respirable. Por ejemplo, el uso de aditivos con lubricante o propiedades antiadherentes se ha sugerido como una solución del problema técnico.

Se ha encontrado que un aditivo particularmente útil es estearato de magnesio.

El beneficio de usar estearato de magnesio en polvos secos se describe en la patente de EE. UU. No. 6,528,096. Específicamente enseña que dicho aditivo se puede usar para alterar las propiedades de superficie de las partículas vehículo y de ese modo mejorar las propiedades de formulaciones de polvo seco. Esta referencia informa una "relación ventajosa" entre las partículas de vehículo de recubrimiento de superficie con estearato de magnesio y la fracción de partículas finas (fracción respirable) de la dosis emitida. Crítico para el funcionamiento de esta invención es la necesidad de garantizar un recubrimiento de estearato de magnesio en más del 15% de la superficie de las partículas del vehículo. En los Ejemplos, se obtuvieron porcentajes de recubrimiento de hasta 38%.

Otros documentos de la técnica anterior son WO 2009/001064 A1 y Kumon M. et al., "Application and mechanism of inhalation profile improvement of DPI formulations by mechanofusion with magnesium stearate", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 56(5), 617-625 (2008).

Sin embargo, sería muy ventajoso proporcionar un proceso capaz de generar porcentajes de recubrimiento de superficie más elevados ya que permitiría mejorar los rendimientos de la formulación usando una cantidad menor de aditivo.

60 El problema se resuelve mediante el proceso de la presente invención.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de la composición de polvo farmacéutico para inhalación de la reivindicación 1, comprendiendo el proceso los pasos de:

i) someter partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90-400 micras al recubrimiento seco con 0.1-1.0% de estearato de magnesio en peso del vehículo para proporcionar un recubrimiento superficial de las partículas de lactosa con dicho estearato de magnesio en una extensión tal que las partículas recubiertas tienen más del 60% de recubrimiento superficial, en donde el paso del recubrimiento seco se lleva a cabo en un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción a una velocidad de rotación comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m., y

- ii) mezclar las partículas obtenidas con uno o más ingredientes activos.
- 10 Preferiblemente, dicho granulador mezclador de alto cizallamiento es el aparato CYCLOMIX™.

En un segundo aspecto, la invención se dirige a partículas vehículo para formulaciones de polvo seco para inhalación, dichas partículas vehículo constituidas por partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90-400 micras recubiertas con 0.1-1.0 porciento de estearato de magnesio en peso del vehículo en una extensión tal que las partículas recubiertas tienen una extensión de recubrimiento de superficie superior al 60%, pudiéndose obtener dichas partículas de vehículo mediante un proceso que comprende un recubrimiento seco en un nivel superior granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción a una velocidad de rotación comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación 20 que comprende las partículas vehículo de la invención y uno o más ingredientes activos.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un inhalador de polvo seco lleno con la composición farmacéutica con polvo seco antes mencionada.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar la composición farmacéutica antes mencionada que comprende una etapa de mezclar las partículas de vehículo de la invención con uno o más ingredientes activos.

En un aspecto adicional, la invención también se dirige a un paquete que comprende una formulación farmacéutica de 30 polvo seco de acuerdo con la invención y un inhalador de polvo seco.

Definiciones

15

25

40

A menos que se especifique lo contrario, los términos "medicamento activo", "ingrediente activo", "activo" y "sustancia 35 activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se utilizan como sinónimos.

La expresión "granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción" se refiere a un aparato equipado con elementos de mezcla en forma de paleta donde las partículas son aceleradas por las paletas y mezcladas intensivamente por la fricción contra la pared del recipiente.

El término "recubrimiento seco" se refiere a un proceso mecánico en el que se forma un primer material (es decir, estearato de magnesio) una interacción física (recubrimiento) con un segundo material (es decir, un vehículo) en condiciones secas, por ejemplo, sin solventes, aglutinantes o agua.

- 45 El término "recubrimiento superficial" se refiere al recubrimiento de la superficie de las partículas vehículo formando una película de estearato de magnesio alrededor de dichas partículas como se informa en el boceto de la Figura 1. El espesor de la película ha sido estimado por espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) que es aproximadamente de menos de 10 nm.
- 50 El porcentaje de recubrimiento de superficie indica el grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de todas las partículas del vehículo.

De todo lo anterior, es claro para el experto en la materia que el recubrimiento de película de acuerdo con la presente invención afecta al menos el 60% de la superficie total de las partículas del vehículo.

El término "higroscópico" se refiere a un compuesto activo que nunca se seca completamente en contacto con aire que tiene un contenido de humedad de >0% de humedad relativa, pero siempre contiene una cierta cantidad de agua absorbentemente unida (H. Sucker, P. Fuchs and P. Speiser: Pharmaceutical Technology, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Nueva York, 2da edición 1991, página 85).

El término "hidrófilo" se refiere a un compuesto activo que puede humedecerse fácilmente con agua. Por ejemplo, formoterol es un ingrediente activo hidrofílico típico.

En términos generales, el tamaño de partícula de las partículas se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser.

3

55

60

El tamaño de partícula también se puede cuantificar midiendo el diámetro de masa por medio de instrumentos conocidos adecuados y técnicas, como el tamizado.

El diámetro de volumen (VD) está relacionado con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo que el tamaño es independiente de la densidad de las partículas).

En la presente solicitud, el intervalo de tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro de masa. De lo contrario, la distribución del tamaño de partícula se expresa en términos de: i) el diámetro medio del volumen (VMD) que corresponde al diámetro de 50 por ciento en peso o volumen respectivamente, de las partículas, por ejemplo, d(v0.5), y ii) el diámetro del volumen (VD) en micras de 10% y 90% de las partículas, respectivamente, por ejemplo, d(v0.1) y d(v0.9).

El término "buenas propiedades de flujo" se refiere a una formulación que se maneja fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de garantizar una administración precisa y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

Las características de flujo pueden evaluarse midiendo el índice de Carr; un índice de Carr de menos de 25 es usualmente tomado para indicar buenas características de flujo.

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la que, al mezclar, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresado como desviación estándar relativa (RSD), es menor que 5%, preferiblemente igual o menor que 2.5%.

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes del uso" se refiere a una formulación en la que las partículas activas no se segregan y/o separan sustancialmente de la superficie de las partículas vehículo durante la fabricación del polvo seco y en el dispositivo de entrega antes del uso. La tendencia a segregar puede evaluarse según Staniforth et al. J. Pharm. Pharmacol. 34,700-706, 1982 y se considera aceptable si la distribución del ingrediente activo en la formulación en polvo después de la prueba, expresada como desviación estándar relativa (RSD), no cambia significativamente con respecto a la de la formulación antes de la prueba.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas de ingrediente activo que alcanzaría los pulmones profundos en un paciente. La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas (FPF), es comúnmente evaluada utilizando un aparato in vitro adecuado, por lo general el Impactador en cascada de e multietapa o el Impulsor líquido multietapa (MLSI) según los procedimientos informados en las farmacopeas comunes. Se calcula por la relación entre la dosis respirable y la dosis entregada (emitida). La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras que la dosis respirable (dosis de partículas finas) se calcula a partir de la deposición en la Etapa 3 (S3) para filtrar (AF) correspondiente a partículas ≤4.7 micras.

Una fracción respirable superior al 30% es un índice de buenos desempeños de inhalación.

40 El término "cantidad terapéutica" significa la cantidad de ingrediente activo que cuando se administra a los pulmones a través de una formulación de polvo seco como se describe en este documento proporciona el efecto biológico deseado.

Por "dosis única" se entiende la cantidad de ingrediente activo administrado de una vez por inhalación tras el accionamiento del inhalador.

Por accionamiento se entiende la liberación de ingrediente activo del dispositivo mediante una activación única (por ejemplo, mecánica o aliento).

Figuras

Figura 1 - Esquema del proceso de formación de película alrededor de una única partícula de vehículo.

Figura 2 - Imágenes SEM con diferentes aumentos de: partículas de lactosa + 0.5% estearato de magnesio a 1500 r.p.m. durante 5 minutos (izquierda); partículas de lactosa + 0.5% de estearato de magnesio a 1500 r.p.m. durante 10 min (medio); partículas de lactosa + 0.5% de estearato de magnesio a 1500 r.p.m. por 15 minutos (derecha).

Figura 3 - Adsorción de agua a un porcentaje creciente de humedad relativa.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un proceso para la preparación de un vehículo para composiciones farmacéuticas en polvo para inhalación, el proceso que comprende someter partículas hechas de lactosa al recubrimiento en seco con estearato de magnesio para proporcionar un recubrimiento superficial de las partículas de lactosa, en el que dicho recubrimiento seco se lleva a cabo en un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción

65

5

10

15

25

45

50

55

Se ha descubierto que al usar este tipo de aparato en el que las partículas están sometidas a fuerzas de fricción, la ocurrencia de la rotura de las partículas del vehículo es menos probable que en otros aparatos como los basados en las fuerzas de impacto.

5 El estearato de magnesio es un aditivo con propiedades lubricantes que se usa principalmente para aumentar la cantidad respirable fracción del ingrediente activo.

Se puede usar cualquier tipo de estearato de magnesio de calidad farmacéutica disponible comercialmente, a pesar de su origen.

La cantidad de estearato de magnesio debe estar comprendida entre 0.1 y 1.3% en peso del vehículo de tal manera que la formulación relevante conserva su homogeneidad en condiciones que son comparables a las que puede ocurrir durante el procesamiento comercial.

15 Ventajosamente, dicha cantidad puede estar comprendida entre 0.15 y 1.0% en peso (p/p).

Dentro de estos límites, la cantidad de estearato de magnesio dependerá tanto del inhalador de polvo seco como del ingrediente activo empleado en la formulación en polvo. El experto tendrá en cuenta las propiedades físicas y químicas del ingrediente activo y el tipo de inhalador, por ejemplo, dosis única o multidosis, para seleccionar una cantidad apropiada

En una realización de la invención, la cantidad de estearato de magnesio puede estar comprendida entre 0.15 y 0.5%, más preferiblemente entre 0.2 y 0.4% p/p o entre 0.1 y 0.3%. En otras realizaciones, puede ser entre 0.3 y 0.5% p/p o entre 0.4 y 1.0% p/p, más preferiblemente entre 0.5 y 0.8% en peso del vehículo. En otras realizaciones, puede estar comprendida entre 0.65 y 1.25%, preferiblemente entre 0.7 y 1.1% p/p. En una realización particular, la cantidad de estearato de magnesio es 0.1%.

En otras realizaciones, la cantidad de estearato de magnesio dependerá del tamaño de partícula y, por lo tanto, del área superficial de las partículas vehículo.

Por ejemplo, con partículas vehículo que tienen una gran área superficial tal como aquellas que tienen un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo 90 micras, la cantidad de estearato de magnesio estará comprendida preferiblemente entre 0.65 y 1.25%, mientras que con las partículas vehículo que tienen un área superficial más pequeña, tales como las que tienen un tamaño de partícula más grande, por ejemplo 90-150 micras, la cantidad estará preferiblemente comprendida entre 0.1 y 0.3%.

Las partículas de lactosa pueden ser cualquier tipo de lactosa cristalina o mezcla de las mismas. Ventajosamente, las partículas de lactosa están hechas de alfa-lactosa o beta-lactosa o solvatos de las mismas. P6referiblemente, las partículas vehículo son partículas de alfa-lactosa monohidrato.

Todas las partículas de lactosa tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90-400 micras. En realizaciones particulares, se pueden usar partículas que tienen un diámetro de masa comprendido entre 90 y 150 micras. En otras realizaciones, el diámetro de masa está comprendido entre 210 y 355 micras.

45 El tamaño de las partículas de vehículo es un factor importante en la eficacia del inhalador. El tamaño de partícula deseado se puede obtener por tamizado

En una realización particularmente preferida, la distribución del tamaño de partícula cumple los siguientes parámetros: d(v0.1) comprendido entre 85 y 100 micras, d(v0.5) comprendido entre 125 y 135 micras y d(v0.9) comprendido entre 180 y 190 micras.

Las partículas de lactosa se someten a un recubrimiento en seco con partículas de estearato de magnesio hasta la extensión en que el recubrimiento superficial sea superior al 60%, ventajosamente igual o superior al 70%, más ventajosamente de al menos el 80%, preferiblemente igual o superior al 85%, más preferiblemente igual o superior al 90%, incluso más preferiblemente igual o mayor que 95% bajo condiciones particulares, podría ser posible lograr un recubrimiento de superficie del 100%.

El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa puede determinarse primero midiendo el ángulo de contacto del agua, y luego aplicando la ecuación conocida en la literatura como Cassie y Baxter, citada en la página 338 de Colombo I et al. Il Fármaco 1984, 39(10), 328-341 y se informa a continuación.

$$cos\vartheta_{\text{mezcla}} = f_{MgSt} cos\vartheta_{Mgst} + f_{lactore} cos\vartheta_{\text{lactosa}}$$

dónde

65

55

60

10

20

25

30

35

f_{MoSt} y f_{lactore} son las fracciones del área superficial de estearato de magnesio y de lactosa;

- $^{\theta}_{\text{MgSt}}$ es el ángulo de contacto con el agua del estearato de magnesio;
- 5 θ_{lactosa} es el ángulo de contacto con el agua de la lactosa;
 - ^θ_{mezcla} son los valores de ángulo de contacto experimental.
- La medida del ángulo de contacto entre un líquido y una superficie sólida se usa comúnmente en la técnica para determinar la humectabilidad de los sólidos. Este enfoque se basa en la capacidad de un líquido para extenderse espontáneamente sobre la superficie de un sólido para alcanzar un equilibrio termodinámico.

Para el propósito de la invención, el ángulo de contacto puede determinarse con métodos que se basan esencialmente en medidas goniométricas. Estos implican la observación directa del ángulo formado entre el sustrato sólido y el líquido bajo prueba. Por lo tanto, es bastante simple de llevar a cabo, ya que es la única limitación relacionada con posibles sesgos que se derivan de la variabilidad intraoperadora. Sin embargo, debe subrayarse que este inconveniente puede superarse adoptando un procedimiento completamente automatizado, como un análisis de imagen asistido por ordenador.

- Un enfoque particularmente útil es el método de gota sésil o estático como se menciona en la página 332 de Colombo et al. (ibidem), que se lleva a cabo depositando una gota de líquido sobre la superficie del polvo en forma de disco obtenido por compactación (método de disco de polvo comprimido).
 - Típicamente, el procedimiento se lleva a cabo de la siguiente manera:
 - El disco comprimido se prepara agregando la muestra en el troquel de una prensa y una fuerza de compresión de 5 kN es aplicado por 3 minutos. Luego, el disco comprimido se coloca en una placa de un probador de humectabilidad de superficie y una gota de agua de aproximadamente 10 µl se forma en la superficie del disco.
- 30 Un comprobador de humectabilidad de superficie adecuado es, por ejemplo, el disponible de Lorentzen & Wettre GmbH.
 - Las imágenes se toman con una cámara de video y los valores de los ángulos de contacto con el agua son proporcionados por un ordenador ayudando en el análisis de la imagen.
- 35 Si no se dispone de un procedimiento totalmente automatizado, la base (b) y la altura (h) de la caída se miden la pantalla usando una escala de lectura móvil, luego los ángulos de contacto con el agua (WCA) se calculan aplicando la siguiente fórmula:
 - WCA = $[arctg 2h/b]x2x180/\pi$
 - Típicamente, los valores se calculan como una media de tres medidas diferentes tomadas a temperatura ambiente. La precisión suele ser de aproximadamente \pm 5°.
- El grado en que el estearato de magnesio recubre la superficie de las partículas de lactosa también puede determinarse por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS), una herramienta bien conocida para determinar el alcance y la uniformidad de distribución de ciertos elementos en la superficie de otras sustancias. En el instrumento XPS, fotones de una energía específica se utilizan para excitar los estados electrónicos de los átomos debajo de la superficie de la muestra. Electrones expulsados de la superficie son filtrados con energía a través de un analizador hemisférico (HSA) antes de que un detector detecte la intensidad de una energía definida. Como los electrones de nivel central en los átomos de estado sólido se cuantifican, los espectros de energía resultantes muestran picos de resonancia característica de la estructura electrónica de los átomos en la superficie de la muestra.
- Típicamente, las medidas XPS se toman en un instrumento Axis-Ultra disponible de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido) utilizando radiación monocromática de Al Kα (1486.6 eV) operada con una corriente de emisión de 15 mA y un potencial de ánodo de 10 kV (150 W). Una pistola de inundación de electrones de baja energía se usa para compensar la carga del aislador. Exploraciones de inspección, de los cuales se obtiene la cuantificación de los elementos detectados, se adquieren con energía de paso del analizador de 160 eV y un tamaño de paso 1 eV. Las exploraciones de alta resolución de las regiones C Is, O Is, Mg 2s, N 1s y C1 2p se adquieren con energía de paso de 40 eV y un tamaño de paso de 0.1 eV. El área examinada es de aproximadamente 700 μm x 300 μm para las exploraciones de inspección y un haz con diámetro de 110 μm para las exploraciones de alta resolución.

En el contexto de la presente invención, mediante XPS, es posible calcular tanto el grado de recubrimiento como la profundidad de la película de estearato de magnesio alrededor de las partículas de lactosa. La extensión del recubrimiento de estearato de magnesio (MgSt) es estimado usando la siguiente ecuación

65

15

25

$\%~MgSt_{\text{recubrimiento}} = (\%~Mg_{\text{muestra}} / \%~Mg_{\text{ref}}) \times 100_{\P}$

en el que

15

25

30

40

65

5 Mg_{muestra} es la cantidad de Mg en la mezcla analizada;

Mg_{ref} es la cantidad de Mg en la muestra de referencia de MgSt comercialmente disponible.

Usualmente los valores se calculan como una media de dos medidas diferentes. Por lo general, una precisión del 10% es citado para experimentos de XPS rutinariamente realizados.

Se pueden tomar mediciones XPS con instrumentos disponibles en el mercado tales como el instrumento Axis-Ultra de Kratos Analytical (Manchester, Reino Unido), que usa típicamente radiación de Al K α monocromado de acuerdo con procedimientos conocidos.

Dentro de los límites del error experimental, se ha encontrado una buena consistencia entre el grado de recubrimiento según lo determinado por las mediciones XPS y que según lo estimado por los cálculos teóricos basados en la Ecuación de Cassie y Baxter.

Otra técnica analítica que puede usarse ventajosamente para determinar la extensión del recubrimiento es la microscopía electrónica de barrido (SEM).

Tal microscopía puede equiparse con un analizador EDX (un analizador de rayos X de dispersión de electrones), que puede producir una imagen selectiva para ciertos tipos de átomos, por ejemplo, átomos de magnesio. De esta manera es posible obtener un conjunto claro de datos sobre la distribución del estearato de magnesio en la superficie de las partículas vehículo.

El SEM se puede combinar alternativamente con espectroscopía IR o Raman para determinar el grado de recubrimiento, de acuerdo con procedimientos conocidos.

El aparato en el que se lleva a cabo el proceso de la invención debe ser un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en la fricción, operando a una velocidad de rotación entre 1000 y 1500 r.p.m.

De hecho, se ha encontrado que, si las partículas vehículo tienen un diámetro de masa igual o superior a 90 micras, a una velocidad de rotación de 2000 r.p.m. las partículas de lactosa comienzan a romperse, y por lo tanto se observa una reducción significativa del tamaño de la partícula.

Un granulador mezclador de alto cizallamiento típico que se puede emplear para llevar a cabo el proceso de la invención es el aparato CYCLOMIX™ (Hosokawa Micron Group Ltd).

Dicho aparato comprende un recipiente cónico estacionario equipado con elementos de mezcla en forma de paleta, que giran cerca de la pared interna del vaso.

El polvo se carga en el recipiente de mezcla cónico desde la parte superior; el grado de llenado puede variar entre 30 y 100% Juntos, la rotación de las paletas y la forma cónica del recipiente fuerzan el polvo desde la parte inferior a la zona superior del recipiente. Al llegar a la parte superior, el polvo fluye hacia abajo en el centro del recipiente. Ese patrón de flujo resulta en un rápido macromezclado. Durante el movimiento ascendente, las partículas del polvo se aceleran mediante las paletas y se mezclan intensivamente por fricción con el recipiente. Dichos efectos son suficientes para suavizar, romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de estearato de magnesio alrededor de las partículas vehículo para formar un recubrimiento.

La temperatura del producto permaneció constante durante todos los experimentos. Sin embargo, la temperatura puede ser controlada de una manera precisa y confiable.

Cuando el proceso se lleva a cabo dentro de los límites reivindicados en términos de velocidad de rotación, el tamaño de partícula de las partículas de lactosa permanecen sustancialmente iguales y se consigue un alto grado de recubrimiento.

Sin embargo, si se desean partículas de lactosa eliminadas sustancialmente de partículas finas de lactosa, la velocidad de rotación sería mantenida entre 1000 y 1500 r.p.m., mientras que a mayor velocidad de rotación sería posible producir in situ un pequeño porcentaje de finas partículas de vehículo como se informa, por ejemplo, en el documento WO 00/53158.

Típicamente, se puede producir una fracción de no más de 10% de partículas finas con un MMD menor que 20 micras, preferiblemente inferior a 10 micras.

De todos modos, sería preferible proporcionar partículas vehículo hechas de lactosa recubierta con estearato de magnesio eliminado de finas partículas de lactosa.

El tiempo de procesamiento depende del tipo de partículas de vehículo y del tamaño del lote y se ajustará por la persona experta.

Los aparatos con una capacidad de hasta 500 litros están actualmente disponibles en el mercado.

Típicamente, el tiempo de procesamiento está comprendido entre 1 y 30 minutos preferiblemente mantenido entre 2 y 20 minutos, más preferiblemente entre 5 y 15 minutos.

En algunas realizaciones, el tiempo de procesamiento es de 10 minutos.

El tiempo de procesamiento también afectaría la extensión del recubrimiento y sería ajustado por el experto dependiendo de la cantidad de estearato de magnesio empleado y del grado de recubrimiento deseado.

Los vehículos obtenibles mediante el proceso de la invención exhiben buenas propiedades de flujo ya que tienen un índice de Carr muy por debajo del valor de 25, que generalmente se toma como valor de discriminación para polvos de flujo libre.

El índice de Carr se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$${\rm indice\ de\ Carr} = \frac{ds \, - \, dv}{ds} \qquad {\rm X} \,\, 100 \P$$

25 dónde:

5

10

20

30

35

40

45

50

55

dv es la densidad vertida; y

ds es la densidad derivada.

Las densidades se calcularon de acuerdo con el método informado como sigue.

Se vertieron mezclas de polvo (aproximadamente 70 g) en un cilindro graduado de vidrio y el volumen aparente pendiente V₀ fue leído; la densidad aparente antes del asentamiento (densidad vertida, dv) se calculó dividiendo el peso de la muestra por el volumen Vo. Después de 1250 toques con el aparato descrito, se leyó el volumen aparente después del asentamiento (V₁₂₅₀) y se calculó la densidad aparente después del asentamiento (densidad derivada, ds).

Como las buenas propiedades de flujo del vehículo son buenas, se deduce que las propiedades de flujo del vehículo de las formulaciones farmacéuticas en forma de polvos secos son buenas.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden el vehículo de la invención también muestran buenos desempeños de aerosol en términos de fracción respirable y significativamente más alta que los rendimientos de aerosoles de las formulaciones que comprenden un vehículo preparado de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. No. 6,528,096.

Además, el porcentaje de partículas de MgSt respirables entregadas por el vehículo de la invención es significativamente menor que el porcentaje entregado por el vehículo de la técnica anterior. Esto indica que dicho aditivo se adhiere con mayor fuerza a la superficie de las partículas del vehículo, se libera mucho menos del vehículo de la invención durante la inhalación, y por lo tanto, está menos disponible para la absorción sistémica.

Las formulaciones que comprenden el vehículo de la invención también se volvieron físicamente estables en el dispositivo antes de usar.

Finalmente, debido al aumento de sus propiedades hidrófobas, las partículas vehículo de la invención tienden a adsorber menos agua, como lo demuestran los experimentos dinámicos de sorción de vapor, lo que los hace particularmente útiles para preparar formulaciones de polvo seco que comprenden ingredientes activos hidrófobos y/o hidrófilos.

De acuerdo con esto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación que comprende las partículas vehículo de la invención y uno o más ingredientes activos.

El ingrediente activo puede ser prácticamente cualquier compuesto farmacéuticamente activo que pueda ser administrado por inhalación en polvos secos. Como ejemplo, se pueden elegir entre agonistas beta2 de acción corta y de acción prolongada, como terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, olodaterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina o hexoprenalina o sales y/o formas de solvato de los mismos; anticolinérgicos de acción corta y de acción prolongada como tiotropio, ipratropio, oxitropio, oxybutinin, aclidinio, trospio, glicopirronio o compuestos conocidos con los códigos GSK 573719 y GSK 1160274, en forma de sales y/o formas de solvato de los mismos; antagonista muscarínico- agonista beta-2 (MABA) bifuncional para inhalación tal como GSK 961081; corticosteroides de acción corta y de acción prolongada como butixocart, rofleponida, flunisolida budesonida, ciclesonida, mometasona y su éster, es decir, furoato, fluticasona y su éster, es decir, propionato y furoato, beclometasona y su éster, es decir, propionato, loteprednol o acetónida de triamcinolona y formas de solvato de los mismos; antagonistas de leucotrienos, tales como andolast, iralucast, pranlukast, imitrodast, seratrodast, zileuton, zafirlukast o montelukast; inhibidores de la fosfodiesterasa, como filaminast, piclamilast o roflumilast; un inhibidor de PAF, tal como apafant, rorapafant o israpafant; analgésicos como la morfina, fentanilo, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina o metadona; agentes de potencia como sildenafil, alprostadil o fentolamina; o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos o clases de compuestos anteriores. En la medida en que cualquiera de estos compuestos posee centros quirales, los compuestos pueden usarse en forma ópticamente pura, o puede presentarse como mezclas diastereoméricas o mezclas racémicas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Las formulaciones de polvo seco de la presente invención también pueden emplear proteínas, péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, ácidos nucleicos de poliaminoácidos, polinucleótidos, oligonucleótidos y polisacáridos de alto peso molecular.

Los ejemplos de macromoléculas que encuentran uso en la presente invención son: albúminas (preferiblemente, suero humano Insulina; albúmina); BSA; IgG; IgM; insulina; GCSF; GMCSF; LHRH; VEGF; hGH; lisozima; alfa-lactoglobulin; factor de crecimiento de fibroblastos básico factor de crecimiento de fibroblastos básico; (bFGF); asparaginasa; uroquinasa-VEGF; quimotripsina; tripsina; estreptoquinasa; interferón; anhidrasa carbónica; ovoalbúmina; glucagón; ACTH; oxitocina; fosforilasa b; fosfatasa alcalina-secretina; vasopresina; levotiroxin; fatasa; beta-galactosidasa; hormona paratiroidea, calcitonina; fibrinógeno; poliaminoácidos (por ejemplo, ADNsa, alfa-antitripsina, polilisina, poliarginina); inhibidores de la angiogénesis o pro-inmunoglobulinas (por ejemplo, anticuerpos); somatostatina y análogos; caseína; colágeno; gelatina; proteína de soya; y citocinas (por ejemplo, interferón, interleuquina); inmunoglobulinas; proteínas fisiológicamente activas tales como hormonas peptídicas, citoquinas, factores de crecimiento, factores que actúan sobre el sistema cardiovascular, factores que actúan en el sistema nervioso central y periférico, factores que actúan sobre electrolitos humorales y sustancias hemálicas, factores que actúan sobre el hueso y el esqueleto, factores que actúan sobre la función gastrointestinal, sistema, factores que actúan sobre el sistema inmune, factores que actúan sobre el sistema respiratorio, factores que actúan en los órganos genitales y enzimas; hormonas y moduladores hormonales que incluyen insulina, proinsulina, péptido C de insulina, hormona del crecimiento, hormona paratiroidea, hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), amilina, oxitocina, hormona luteinizante, (D-Tryp6)-LHRH, acetato de nafarelina, acetato de leuprolida, hormona foliculoestimulante, glucagón, prostaglandinas, estradioles, testosterona y otros factores que actúan sobre los órganos genitales y sus derivados, análogos y congéneres. Como análogos de dicha LH-RH, las sustancias conocidas se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nos. 4,008,209, 4,086,219, 4,124,577, 4,317,815 y 5,110,904 se pueden mencionar; factores hematopoyéticos o trombopoyéticos incluyen, entre otros, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de granulocito-macrófago (GM-CSF) y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), preparación del factor de proliferación de leucocitos, trombopoyetina, factor estimulante de la proliferación plaquetaria, factor de proliferación (estimulante) de megacariocitos y factor VIII; enzimas y cofactores enzimáticos que incluyen pancreasa, L-asparaginasa, hialuronidasa, quimotripsina, tripsina, estreptoquinasa, uroquinasa, pancreatina, colagenasa, tripsinógeno, quimiotripsinógeno, plasminógeno, estreptoquinasa, adenil ciclasa, y superóxido dismutasa (SOD); las vacunas incluyen Hepatitis B, MMR (sarampión, paperas y rubéola) y vacunas contra la polio; los factores de crecimiento incluyen factores de crecimiento nervioso (NGF, NGF-2/NT-3), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento celular derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF); Factores que actúan sobre el sistema cardiovascular, incluidos los factores que controlan la presión sanguínea, arteriosclerosis, etc., como endotelinas, inhibidores de enzima que producen endotelina, vasopresina, renina, angiotensina I, angiotensina II, angiotensina III, inhibidor de la angiotensina I, antagonista inhibidor de la angiotensina II, péptido natriurético auricular (ANP) y péptido antiarrítmico; factores que actúan sobre el sistema nervioso central y periférico, sistemas nerviosos que incluyen péptidos opioides (por ejemplo, encefalinas, endorfinas), factor neurotrópico (NTF), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), hormona liberadora de hormona tiroidea (TRH), sales y derivados de, y neurotensina; Factores que actúan sobre el sistema gastrointestinal, incluyendo secretina y gastrina; factores que actúan sobre electrolitos humorales y sustancias hemal que incluyen factores que controlan la hemaglutinación, el nivel de colesterol en plasma o las concentraciones de iones metálicos, tales como calcitonina, apoproteína E e hirudina. Laminina y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1) representan factores de adhesión celular de ejemplo; factores que actúan sobre el riñón y el tracto urinario, incluidas las sustancias que regulan la función del riñón, como el péptido natriurético derivado del cerebro (BNP) y la urotensina; factores que actúan sobre los órganos de los sentidos incluyendo factores que controlan la sensibilidad de los diversos órganos, como la sustancia P; Agentes quimioterapéuticos, tales como paclitaxel, mitomicin C y doxorrubicina; factores que actúan sobre el sistema inmune incluyendo factores que controlan inflamación y neoplasmas malignos y factores que atacan microorganismos

infecciosos, tales como péptidos quimiotácticos; y péptidos o proteínas de origen natural, químicamente sintetizados o recombinantes que pueden actuar como antígenos, tales como polen de cedro y polen de ambrosía, y estos materiales solos o junto con acoplados a haptenos, o junto con un auxiliar.

5 Formulaciones que comprenden un agonista beta₂, un anticolinérgico o un corticosteroide para inhalación, solo o en cualquier combinación de los mismos, constituyen realizaciones particulares de la invención.

Estos activos pueden estar presentes en una forma de sal y/o solvato particular de los mismos, tales como agonistas beta₂, por ejemplo, formoterol fumarato de hidrato, sulfato de salbutamol, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de milveterol e indacaterol maleato; anti-colinérgicos, por ejemplo, como bromuro de glicopirronio en forma de enantiómero (3R, 2R') o mezcla racémica (3S, 2R') y (3R, 2S'), bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de ipratropio, cloruro de oxibutinina, bromuro de aclidinio, o cloruro de trospio.

Los corticosteroides para inhalación en cambio pueden estar presentes en una forma particular de éster y/o solvato de la misma, por ejemplo, dipropionato de beclometasona o su forma monohidratada, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona o furoato de mometasona.

En una realización particular, formulaciones que comprenden la forma dihidratada de fumarato de formoterol y sus combinaciones con corticosteroides para inhalación y/o anticolinérgicos son los preferidos.

En otra realización particular, una sal de vilanterol o indacaterol y combinaciones de los mismos con corticosteroides para inhalación y/o anticolinérgicos son los preferidos.

Para que la sustancia activa sea inhalable, es decir, para que pueda pasar al pulmón profundo, como la terminal y bronquiolos respiratorios y los conductos y sacos alveolares, debe estar en forma de partículas con un diámetro medio de partícula (medido como el diámetro medio de la masa) de como mucho aproximadamente 10 micras, por ejemplo, de 1 a 10 micras, y preferiblemente de 1 a 6 micras. Tales partículas microfinas se pueden obtener de una manera conocida per se, por ejemplo, por micronización, precipitación controlada de solventes seleccionados, secado por pulverización, fluidos supercríticos, o de acuerdo con los procesos descritos en WO 2004/073827, WO 2008/155570, WO 2008/114052 y WO 2010/007447.

La cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia activa puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, el tipo y la gravedad de la afección a tratar y el estado del paciente en necesidad de tratamiento.

Típicamente, las partículas de sustancia activa se añaden a las partículas de vehículo de la invención por mezcla. Las partículas se pueden mezclar usando un mezclador de tambor giratorio (por ejemplo, un mezclador Turbula) de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

40 En particular, la velocidad de rotación del mezclador y el tiempo de mezcla serán ajustados por el experto para obtener una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la formulación.

Se consigue una excelente uniformidad de distribución del ingrediente activo cuando dicho ingrediente activo tiene una distribución del tamaño de partícula donde no más del 10% de las partículas tienen un diámetro de volumen [d(v,0.1)] menor que 0.8 micras, preferiblemente inferiores a 0.9 micras, más preferiblemente inferiores a 1 micra, y no más del 50% de partículas tienen un diámetro volumétrico [d(v,0.5)] inferior a 1.7 micras, preferiblemente inferior a 1.9 micras, más preferiblemente inferior a 2 micras.

La formulación de polvo seco para inhalación que comprende las partículas vehículo de la invención se puede utilizar con cualquier inhalador de polvo seco.

Los inhaladores de polvo seco se pueden dividir principalmente en: i) inhaladores de dosis única (dosis unitaria), para la administración de dosis subdivididas del compuesto activo; ii) inhaladores de dosis múltiples premedidas o inhaladores de depósitos precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Las formulaciones de polvo seco pueden presentarse en forma de dosificación unitaria. Composiciones de polvo seco para suministro tópico al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para usar en un inhalador o insuflador.

60 La formulación de polvo seco para inhalación de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para inhaladores de polvo seco multidosis que comprenden un depósito desde el cual se pueden extraer dosis terapéuticas individuales bajo demanda a través de accionamiento del dispositivo.

Un dispositivo de dosis múltiple preferido es el inhalador descrito en el documento WO 2004/012801.

65

10

20

35

45

50

Otros dispositivos de multidosis que se pueden usar son, por ejemplo, el DISKUS™ de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER™ de AstraZeneca, TWISTHALER™ de Schering y CLICKHALER™ de Innovata.

Como ejemplos comercializados de dispositivos de dosis única, se puede mencionar ROTOHALER™ de GlaxoSmithKline y HANDIHALER™ de Boehringer Ingelheim.

Los siguientes ejemplos ilustran en detalle la invención.

EJEMPLOS

10

5

Ejemplo 1- Preparación del vehículo - Estudio de las condiciones de procesamiento

Se tamizó alfa-lactosa monohidrato comercialmente disponible para dar una muestra que tiene partículas con un intervalo de diámetro de 90 a 150 μm .

15

Se alimentaron aproximadamente 450 g de dicho monohidrato de alfa-lactosa mezclado con 0.5% p/p de estearato de magnesio en el recipiente cónico estacionario de un aparato de laboratorio modelo CYCLOMIX™ de 1 litro (Hosokawa Micron Ltd).

20 El proceso se realizó variando diferentes parámetros (velocidad de rotación, tiempo de procesamiento).

Alfa-lactosa monohidrato y una mezcla de alfa-lactosa monohidrato y 0.5% de estearato de magnesio procesado a 2000 r.p.m. durante 15 minutos también se procesaron con fines comparativos.

25 Las partículas obtenidas se recogieron y se sometieron a una caracterización tecnológica químico-física.

En particular, se determinaron las siguientes características:

i) cristalinidad por difractometría de rayos X de polvo (XRD);

30

- ii) estearato de magnesio en el polvo mediante mediciones termogravimétricas de calorimetría de barrido diferencial (ATG-DSC) y por el análisis Infrarrojo por transformadas de Fourier (FT-IR).
- iii) aspecto superficial mediante microscopio electrónico de barrido (SEM);

35

40

- iv) distribución del tamaño de partícula (PSD) mediante difracción láser con un aparato Malvern;
- v) ángulo de contacto con el agua mediante el método de gota sésil en el que el polvo está en forma de disco obtenido por compactación (método de disco de polvo comprimido) de acuerdo con el procedimiento informado anteriormente en la descripción;
 - vi) adsorción de agua a un porcentaje creciente de humedad relativa mediante experimentos dinámicos de sorción de vapor (DVS).
- vii) propiedades de flujo (fluidez) según el índice de Carr.

La lista de los experimentos que se llevaron a cabo se informa en la Tabla 1.

Tabla 1- Lista de experimentos que fueron llevados a cabo

C MgSt (%)	Velocidad de rotación (rpm)	Tiempo (min)	PSD	SEM	Fluidez	Caída sésil	DSC	FTIF	DVS	XRD
0	-	-	Х	Х		Х	Х	Х	Х	Х
0	1000	5	Х	х	х	х				
0	1000	10	х	Х	х	х				
0	1000	15	Х	х	х	х				
0	1500	5	х	Х	х	Х			х	
0	1500	10	х	Х	х	Х			х	

0	1500	15	х	х	х	Х			х	х
0	2000	15	Х	х	х					
0.5	-	-	Х	Х	х	х	Х	Х		
0.5	1000	5	Х	х	х	х		Х		
0.5	1000	10	Х	х	х	х		Х		
0.5	1000	15	Х	х	х	х		Х		
0.5	1500	5	Х	х	х	х		Х		
0.5	1500	10	Х	х	х	х		Х		
0.5	1500	15	Х	х	х	х		Х	Х	Х
100	-					х	Х	Х	Х	

Ejemplo 2 - Resultados de la caracterización de las formulaciones del Ejemplo 1

El análisis XRD llevado a cabo en la muestra obtenida bajo las condiciones más estresantes (1500 r.p.m. durante 15 minutos) entre los ensayados, indica que la lactosa permanece cristalina.

La banda marcadora a 2850 cm⁻¹ en el espectro FT-IR también confirma la presencia en las muestras de estearato de magnesio

10 Las imágenes SEM representativas se informan en la Figura 2.

25

30

35

A partir de las imágenes se puede apreciar que el tratamiento de partículas de vehículo se mezcló con 0.5 p/p de estearato de magnesio a 1500 r.p.m durante 5, 10 y 15 minutos no cambia sustancialmente el tamaño de partícula.

15 Lo mismo se observó para una velocidad de rotación de 1000 r.p.m. (datos no mostrados).

Por el contrario, a 2000 r.p.m. las partículas de lactosa comienzan a romperse y se reduce el tamaño de partícula observado junto con la producción de una cantidad significativa de partículas finas.

20 Los hallazgos se confirman por los resultados del análisis de PSD informado en la Tabla 2. Los resultados se expresan como la media de tres determinaciones.

En la Tabla 2, los valores del ángulo de contacto con el agua y la extensión correspondiente del recubrimiento superficial calculados a partir de la ecuación de Cassie y Baxter también se informa.

Dicha ecuación se aplicó a los valores experimentales de la penúltima columna de la Tabla 2 usando los valores de referencia para el estado de magnesio solo y monohidrato de alfa-lactosa sola.

La variabilidad en términos de D.E de los valores experimentales es siempre inferior a \pm 10%, típicamente de \pm 5%.

Los resultados muestran que la extensión del recubrimiento superficial siempre es superior al 85%.

Además, a partir de los experimentos de DVS, se puede apreciar que la hidrofobicidad aumentada de las partículas vehículo recubiertas con estearato de magnesio en comparación con las de la lactosa las hacen menos propensas a adsorber agua de la humedad ambiental (ver Figura 3).

Tabla 2- Análisis PSD y determinación del ángulo en contacto con el agua

Vel. de rotac.	Tiempo		PSD		Ángulo de contact. con el agua	Extensión superficial	del	recubr.
r.p.m.	min	d(v0.1)	d(v0.5)	d(v0.9)	Grado °	%		
α-lactosa mond	ohidrato	96.4	132.2	182.3	8.35	0		
1000	5	96.7	132.7	182.6	121.50	89.6		
1000	10	96.1	132.3	182.4	116.50	85.1		
1000	15	96.2	132.4	182.4	123.70	91.5		
1500	5	95.5	131.6	180.9	135.62	100		
1500	10	96.4	132.4	181.9	134.52	100		
1500	15	95.4	131.2	179.9	127.13	94.4		

Valor de referencia para el ángulo de contacto con el agua de estearato de magnesio solo: 134.30°

Valor de referencia para el ángulo de contacto con el agua de α -lactosa monohidrato sola: 8.35°

Los valores de las densidades y el índice de Carr correspondiente durante 5, 10 y 15 minutos se informan en la Tabla 3.

Tabla 3 - Densidades e índice de Carr correspondiente

Velocidad de rotación (r.p.m.)	Tiempo (min)	dv (g cm ⁻¹)	ds (g cm ⁻¹)	Índice de Carr
1000	5	0.779	0.835	6.7
1000	10	0.776	0.825	5.9
1000	15	0.770	0.835	7.8
1500	5	0.775	0.840	7.7
1500	10	0.770	0.830	7.2
1500	15	0.762	0.825	7.6

Todas las muestras exhiben buenas propiedades de flujo ya que tienen un índice de Carr de 5-8, y por lo tanto muy por debajo del valor de 25, que generalmente se toma como valor de discriminación.

Ejemplo 3 - Preparación de otros vehículos

5

10

15

Los vehículos de acuerdo con la invención se preparan como se describe en el Ejemplo 1, pero mezclando alfa-lactosa monohidrato con 0.3% p/p de estearato de magnesio a 1000 r.p.m., y con 0.5% p/p de estearato de magnesio a 500 r.p.m., a diferentes tiempos de mezcla. La distribución del tamaño de partícula, la fluidez y el ángulo de contacto con el agua de las muestras obtenidas fueron determinadas.

Los resultados de la determinación de los ángulos de contacto con el agua se informan en la Tabla 4.

Tabla 4- Ángulos de contacto con el agua

Velocidad de rotación (r.p.m.)	Tiempo (min)	Cantidad de MgSt (% p/p)	Ángulo de contacto (°)	Extensión de recubrimiento (%)
1000	10	0.3	95	64
1000	15	0.3	100	69
500	5	0.5	110	79
500	10	0.5	110	79
500	15	0.5	115	84

Ejemplo 4 - Formulaciones de BDP en polvo seco inhalable que comprenden el vehículo de la invención.

Los vehículos se prepararon como se describe en los Ejemplos 1 y 3 a una velocidad de rotación de 1000 r.p.m. durante 15 minutos.

El dipropionato de beclometasona micronizado se obtiene por micronización de molino de chorro convencional.

Se prepara una formulación en polvo de acuerdo con la invención con la composición presentada en la Tabla 5.

Tabla 5 - Formulacion de polvo seco BDP1

Componentes	Cantidades			
	Por disparo	Dosis única		
	mg	%	microg	
Dipropionato de Beclometasona (BDP)	0.100	1.0	100	
Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras	9.85	98.5		
Estearato de Magnesio	0.05	0.5		
Peso Total	10			

La formulación final se llena en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

Se preparan formulaciones en polvo adicionales de acuerdo con la invención con las composiciones presentadas en las Tablas 6 y 7.

TABLA 6 – Formulación de polvo seco BDP 2

Componentes	Cantidades		
	Por disparo del	inhalador	Dosis única
	mg	%	microg
Dipropionato de Beclometasona (BDP)	0.100	1.0	100
Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras	9.89	98.9	
Estearato de Magnesio	0.01	0.1	
Peso Total	10		

15

20

5

Tabla 7 - Formulación de polvo seco BDP 3

Componentes	Cantidades			
	Por disparo	Dosis única		
	mg	%	microg	
Dipropionato de Beclometasona (BDP)	0.100	1.0	100	
Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras	9.87	98.7		
Estearato de Magnesio	0.03	0.3		
Peso Total	10			

5 Los rendimientos de aerosol de dichas formulaciones se evaluaron usando un Burbujeador Líquido Multietapa (MSLI) de acuerdo con el procedimiento descrito en European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17.

Los resultados en términos de dosis entregada (DD), masa de partículas finas (FPM), fracción de partículas finas (FPF) y diámetro aerodinámico mediano (MMAD), se informa en la Tabla 8 (media de tres determinaciones ± D.E).

TABLA 8- Desempeños del aerosol

Formulación	DD µg	FPM µg	FPF %	MMAD µm
BDP 1	109.2 ± 2.5	41.7 ± 7.1	48.4 ± 2.2	1.99 ± 0.14
BDP 2	101.1 ± 5.9	29.9 ± 1.9	37.6 ± 6.8	1.80 ± 0.42
BDP 3	109.9 ± 3.1	30.4 ± 2.0	34.1 ± 0.5	2.20 ± 0.15

20

30

35

40

10

15

La FPF, que es un índice de la fracción respirable, resultó excelente, lo que indica que las formulaciones que comprenden los vehículos de la invención son capaces de proporcionar buenos desempeños de aerosoles.

Dichas formulaciones también dieron lugar a FPF significativamente mayor en comparación con formulaciones análogas que comprenden un vehículo preparado mezclando alfa-lactosa monohidratada y estearato de magnesio en un mezclador Turbula a 32 r.p.m. para 120 minutos, de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. No. 6,528,096.

Ejemplo 5 - Formulación de polvo seco inhalable que comprende fumarato de formoterol y el vehículo de la invención

El vehículo se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a una velocidad de rotación de 1000 r.p.m. durante 10 minutos.

Se obtuvo dihidrato de fumarato de formoterol micronizado por micronización de molino de chorro convencional.

Se preparó una formulación en polvo de acuerdo con la invención con la composición presentada en la Tabla 9.

La formulación final se rellenó en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

TABLA 9 – Formulación de polvo seco de fumarato de formoterol (FF) 1

Componentes	Cantidades		
	Por disparo del inhalador Dosis ú		
	mg	%	microg
Fumarato de formoterol dihidrato	0.0012	0.12	12

Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras	9.948	99.48	
Estearato de Magnesio	0.05	0.5	
Peso Total	10		

Los rendimientos de aerosol de dichas formulaciones se evaluaron usando un Burbujeador Líquido de Etapas Múltiples (MSLI) de acuerdo con el procedimiento descrito en European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, parte V.5.9.1, páginas 15-17.

Los resultados en términos de dosis entregada (DD), masa de partículas finas (FPM), fracción de partículas finas (FPF) y diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD), se informa en la Tabla 10 (media de tres determinaciones ± D.E.).

TABLA 10 -Desempeños del aerosol

Formulación
DD μg
FPM μg
FPF %
MMAD μm

FF 1
 9.2 ± 0.9 2.4 ± 0.1 $32.1 \pm 4.$ 1.52 ± 0.20

El FPF resultó satisfactorio.

Dicha formulación también dio lugar a FPF significativamente mayor en comparación con una formulación análoga que comprende un vehículo preparado mezclando alfa-lactosa monohidratada y estearato de magnesio en un mezclador Turbula a 32 r.p.m. durante 120 minutos, de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. No. 6,528,096.

Ejemplo 6 - Polvo seco inhalable que comprende formulación de fumarato de formoterol + BDP y el vehículo de la invención

El vehículo se prepara como se describe en el Ejemplo 1 a una velocidad de rotación de 1000 r.p.m. durante 15 minutos.

El dipropionato de beclometasona micronizado y el fumarato de formoterol dihidratado se obtienen por molienda convencional.

Se prepara una formulación en polvo de acuerdo con la invención con la composición presentada en la Tabla 11.

La formulación final se llena en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

TABLA 11 – Fumarato de formoterol + formulación de polvo seco BDP

Componentes Cantidades Por disparo del inhalador Dosis única % mg microg Fumarato de formoterol dihidrato 0.0006 0.06 6 Dipropionato Beclometasona (BDP) 0.100 1.0 100 Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras 9.77 98.44 Estearato de Magnesio 0.05 0.5 10 Peso total

Ejemplo 7 - Formulación de polvo seco inhalable que comprende bromuro de glicopirronio y el vehículo de la invención.

El vehículo se prepara como se describe en el Ejemplo 1 a una velocidad de rotación de 1000 r.p.m. durante 15 minutos.

16

10

5

20

25

30

El bromuro de glicopirronio micronizado en forma de mezcla racémica (3S, 2R') y (3R, 2S') se obtiene como se describe en el documento WO 2010/007447.

Se prepara una formulación en polvo de acuerdo con la invención con la composición presentada en la Tabla 12.

La formulación final se llena en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801

TABLA 12 – Formulación en polvo seco de bromuro de glicopirronio

Componentes	Cantidades			
	Por disparo	Dosis única		
	mg	%	microg	
Bromuro de Glicopirronio	0.05	0.5	50	
Alfa-lactosa monohidrato 90-150 micras	9.90	99.0		
Estearato de Magnesio	0.05	0.5		
Peso total	10			

Ejemplo 8 - Determinación de la fracción respirable de estearato de magnesio

Las propiedades favorables del vehículo de la invención se ilustran mediante el siguiente experimento, donde se investigó la liberación de partículas finas de Mg a partir de una formulación de las mismas.

Muestras de vehículos de acuerdo con la invención como se describe en el Ejemplo 1, preparados mezclando alfalactosa monohidrato con 0.1%, 0.3% p/p o 0.5% p/p de estearato de magnesio en un aparato CYCLOMIX™ a 1000 r.p.m. para 10 minutos, se introdujeron en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801.

Con fines de comparación, un blanco, así como los vehículos preparados mezclando alfa-lactosa monohidrato con 0.3% p/p o 0.5% p/p de estearato de magnesio en un mezclador Turbula a 32 r.p.m. durante 120 minutos, de acuerdo con las enseñanzas de la Pat. de los EE.UU. Nº 6,528,096, también se prepararon.

25 Se añadió dipropionato de beclometasona micronizado (BDP) como se informa en el Ejemplo 4.

La fracción respirable de estearato de magnesio se evaluó usando un aparato Burbujeador Twin Stage (TSI, Copley Instruments Ltd, UK) de acuerdo con el procedimiento descrito en el FU IX, 4º Suplemento, 1996 y aplicando un flujo de aire de 60 1/min.

El valor límite del diámetro aerodinámico (d_{ae}) para la deposición en la cámara de separación inferior es de 6.4 micras. Las partículas con d_{ae} más grandes se depositan en la Etapa 1, mientras que las partículas con d_{ae} más pequeña se depositan en la Etapa 2.

35 Se administraron diez dosis de 15-18 mg para cada experimento.

Después de la aerosolización, el aparato TSI se desmanteló y las cantidades de partículas depositadas en dos cámaras separadas se cosecharon con una mezcla de agua: acetonitrilo: HCI(2N) 40:40:20 v/v/v y se llevaron a un volumen de 50 ml.

Las muestras se calcinaron en un horno de microondas y la cantidad de Mg se determinó mediante espectroscopía de absorción atómica de llama usando un instrumento Perkin-Elmer Analyst 800, de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica.

45 El límite de detección (LOD) resultó ser de 0.062 mg/ml.

La fracción respirable (FPF) del estado del magnesio se calculó por la relación entre la dosis respirable y la dosis entregada (emitida). La dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras la dosis respirable se calcula a partir de la deposición en la Etapa 2 correspondiente a partículas con un $d_{ae} \le 6.4$ micras.

10

15

5

20

30

40

Los resultados se informan en la Tabla 13 (media ± D.E.).

TABLA 13 – Fracción respirable de estearato de magnesio

Muestra	Mg (µg/ml)	MgSt en la muestra (µg)	FPF MgSt (%)
Blanco	< LOD	< LOD	-
Cyclomix MgSt 0.1%	< LOD	< LOD	0 ± 0.0
Cyclomix MgSt 0.3%	0.08 ± 0.01	98 ± 15	15.7 ± 2.3
Cyclomix MgSt 0.5%	0.06 ± 0.00	85 ± 17	10.5 ± 1.5
Turbula MgSt 0.3%	0.123 ± 0.01	150 ± 14	32.3 ± 1.4
Turbula MgSt 0.5%	0.152 ± 0.01	171 ± 12	24.9 ± 1.2
Nota: P.M Mg = 24.31; P.M. MgSt 591.24			

Como se puede apreciar, el porcentaje de partículas de MgSt respirables administradas por el vehículo de la invención es significativamente menor que el porcentaje entregado por un vehículo comparativo.

Esto indica que dicho aditivo se libera mucho menos del vehículo de la invención durante la inhalación, ya que se adhiere más fuertemente a la superficie de las partículas vehículo, y, por lo tanto, está menos disponible para la absorción sistémica.

REIVINDICACIONES

- 1. Una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación que comprende uno o más ingredientes activos y partículas vehículo constituidas por partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90 a 400 micras recubiertas con 0.1-1.0 por ciento de estearato de magnesio en peso del vehículo en una extensión tal que las partículas recubiertas tienen una extensión del recubrimiento superficial superior al 60%, pudiendo obtenerse dichas partículas vehículo mediante un proceso que comprende recubrimiento seco en un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción a una velocidad de rotación comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m.
- 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas recubiertas tienen una extensión de recubrimiento superficial de al menos 80%.
- 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que las partículas recubiertas tienen una extensión de recubrimiento superficial igual o superior al 90%.

10

25

- 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que las partículas recubiertas tienen una extensión de recubrimiento superficial igual o superior al 95%.
- 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas de lactosa están recubiertas con 0.15-0.5 por ciento de estearato de magnesio.
 - 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las partículas de lactosa tienen un diámetro en el intervalo de 90-150 micras.
 - 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las partículas de lactosa tienen un diámetro en el intervalo 210-355 micras.
- 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas de lactosa están hechas de alfa-lactosa monohidrato.
 - 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que uno o más ingredientes activos se seleccionan del grupo que consiste en agonistas beta₂, anticolinérgicos y corticosteroides, solos o en cualquier combinación de los mismos.
 - 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agonista beta₂ se selecciona del grupo que consiste en salmeterol, formoterol, milveterol, vilanterol, olodaterol e indacaterol o una forma de sal y/o solvato de los mismos.
- 40 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en la que el anticolinérgico se selecciona del grupo que consiste en bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, cloruro de oxibutinina, bromuro de aclidinio, cloruro de trospio y bromuro de glicopirronio.
- 12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y furoato de mometasona.
 - 13. Un inhalador de polvo seco lleno con la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 14. Partículas vehículo constituidas por partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90-400 micras recubiertas con 0.1-1.0 por ciento de estearato de magnesio en peso del vehículo en una extensión tal que las partículas recubiertas tienen una extensión del recubrimiento superficial superior al 60%, pudiendo obtenerse dichas partículas vehículo mediante un proceso que comprende recubrimiento seco en un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción a una velocidad de rotación comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m.
 - 15. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica en polvo para la inhalación de la reivindicación 1, el proceso que comprende los pasos de:
- 60 i) someter partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el intervalo de 90-400 micras al recubrimiento seco con 0.1-1.0% de estearato de magnesio en peso del vehículo para proporcionar un recubrimiento superficial de las partículas de lactosa con dicho estearato de magnesio en una extensión tal que las partículas recubiertas tienen más del 60% de recubrimiento superficial, en donde
- la etapa de recubrimiento en seco se lleva a cabo en un granulador mezclador de alto cizallamiento basado en el comportamiento de fricción a una velocidad de rotación comprendida entre 1000 y 1500 r.p.m., y

ii) mezclar las partículas obtenidas con uno o más ingredientes activos.

- 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la etapa de recubrimiento en seco se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 2 y 20 minutos.
- 17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el tiempo está comprendido entre 5 y 15 minutos.

Figura 1

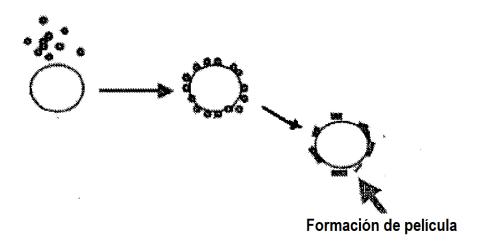


Figura 2

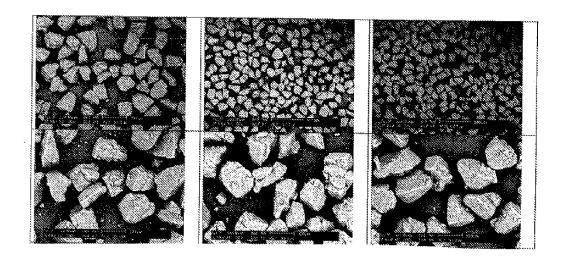


Figura 3

