

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 961**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2001 E 10182218 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2298279**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para inhalación**

30 Prioridad:

30.11.2000 GB 0029261

19.12.2000 GB 0030946

05.10.2001 GB 0124010

09.04.2001 WO PCT/GB01/01606

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

12.04.2019

73 Titular/es:

VECTURA LIMITED (100.0%)

1 Prospect West

Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

STANIFORTH, JOHN NICHOLAS;

HARRIS, HAGGIS;

MORTON, DAVID ALEXANDER VODDEN y

BANNISTER, ROBIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 708 961 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

Composiciones farmacéuticas para inhalación

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para inhalación como las definidas en las reivindicaciones adjuntas.

Se conoce la administración pulmonar para el aporte de fármacos para el tratamiento de afecciones respiratorias tales como asma y está recibiendo una atención creciente como una ruta para el aporte de fármacos sistémicos tales como insulina. Dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen inhaladores de dosis medidas (pMDI's) e inhaladores de polvo seco (DPI's).

10 En la administración pulmonar, el tamaño de las partículas activas es de gran importancia para determinar la zona de absorción. A fin de que las partículas sean arrastradas profundamente en los pulmones, las partículas deben ser muy finas, teniendo por ejemplo un diámetro aerodinámico mediano en masa de menos de 10 μm . Es probable que las partículas que tienen diámetros aerodinámicos mayores de 10 μm impacten en las paredes de la garganta y generalmente no alcancen el pulmón. Las partículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de 5 μm a 0,5 μm generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios mientras que es probable que las partículas menores que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de 2 a 0,05 μm se depositen en los alveolos.

20 En un intento de mejorar el flujo del polvo, los polvos secos para el uso en inhaladores para polvos secos incluyen a menudo partículas de un material excipiente mezcladas con las partículas finas de material activo. Estas partículas de material excipiente pueden ser gruesas, teniendo por ejemplo un diámetro aerodinámico mediano en masa mayor de 90 μm , (estas partículas gruesas se denominan partículas portadoras) o pueden ser finas.

25 Las formulaciones a base de propelentes para el uso con inhaladores de dosis medidas presurizados también son conocidos y se usan ampliamente.

30 Se desea desde hace mucho tiempo desarrollar formulaciones farmacéuticas en las que la sustancia farmacéuticamente activa se libere a lo largo de un período comparativamente largo a fin de mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre a un nivel deseado durante un período comparativamente más largo. Un beneficio asociado es un incremento en el cumplimiento terapéutico del paciente con el régimen de dosificación provocado al reducir el número de, y/o la frecuencia de, las administraciones necesarias para mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre al nivel deseado.

35 Se han desarrollado composiciones de liberación retardada para el aporte de fármaco al tracto gastrointestinal y algunas de estas composiciones están disponibles comercialmente. También se han desarrollado sistemas para el aporte controlado de una sustancia activa a través de la piel.

40 Las técnicas conocidas para preparar formulaciones de liberación controlada se pueden clasificar en uno de dos tipos. El primer tipo implica la aplicación de una sustancia de barrera, en solución, a la sustancia activa, por ejemplo, mediante secado por pulverización o precipitación. El segundo tipo implica la condensación de una sustancia de barrera, a partir de un vapor de la sustancia de barrera, sobre partículas de material activo.

45 Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de desarrollar una composición de liberación retardada para administración pulmonar que tenga propiedades satisfactorias.

El documento WO 97/003649 se ocupa de la prevención de la formación de agregados en composiciones en polvo que comprenden micropartículas de una sustancia activa y micropartículas de un material aditivo. El último impide la formación de aglomerados estables incrementando así la dispersión de la composición de polvo seco. El material aditivo incluye aminoácidos, péptidos y polipéptidos o derivados de los mismos y también puede comprender lecitina.

50 El documento WO 99/038493 trata de formulaciones en aerosol que contienen partículas estabilizadas de micropartículas de fármaco con un intervalo de tamaño medio de 0,1 a 10 micras, revestidas con un lípido anfipático formador de membrana y dispersadas en propelente de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227).

55 El documento US 5.663.198 trata de formulaciones de fármaco que comprenden partículas micronizadas de fármacos poco hidrosolubles que están revestidas con un tensioactivo anfótero fisiológicamente aceptable natural soluble en agua para dar una solución micelar/coloidal y se describe un procedimiento para la preparación de estas formulaciones de fármaco. Cuando se ponen en un recipiente final apropiado y después de la adición de un gas propelente libre de cloro parcialmente fluorado licuable bajo presión, estas formulaciones son adecuadas para inhalación.

5 El documento WO 00/061108 trata de formulaciones farmacéuticas en aerosol que comprenden: (A) xinafoato de salmeterol en la forma de partículas revestidas mediante secado por pulverización con al menos un tensioactivo en ausencia de otro excipiente de revestimiento, en suspensión en (B) un gas propelente licuado que es 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o 1,1,1,2-tetrafluoroetano y mezclas de los mismos para la administración particularmente mediante la vía pulmonar y de un procedimiento para preparar estas formulaciones. También se refiere a nuevas partículas adecuadas para el uso en estas formulaciones.

10 El documento EP 0 257 915 trata de formulaciones farmacéuticas que comprenden (i) microcápsulas que consisten en un material de pared polimérico biocompatible que encapsula un fármaco, y (ii) un tensioactivo liposoluble que está mezclado con las microcápsulas o se incorpora dentro de o reviste el material de pared de las microcápsulas. Estas formulaciones se pueden presentar como un aerosol o un polvo seco para inhalación. Las microcápsulas con tensioactivo incorporado en el material de pared se pueden suspender en un aceite inmiscible con agua farmacéuticamente aceptable y la suspensión resultante se puede emulsionar en un medio acuoso para obtener una formulación para administración oral.

15 El documento WO 96/019198 trata de formulaciones en aerosol adecuadas para el uso en inhaladores de dosis medidas presurizados comprenden un propelente de hidrofluoroalcano, un medicamento para inhalación y un tensioactivo que es un ácido graso CS-C16 o una sal del mismo, una sal biliar, un fosfolípido o un alquilsacárido.

20 El documento WO 00/028979 trata de mejorar la resistencia a la humedad de formulaciones en polvo seco para inhalación que contienen un portador farmacéuticamente no eficaz de tamaño de partícula no inhalable y una sustancia farmacéutica finamente dividida de tamaño de partícula inhalable y también de mejorar la estabilidad al almacenamiento de dichas formulaciones. A este fin, se usa estearato magnésico en dichas formulaciones. Una de las características del polvo seco de la invención es que también se puede mantener una alta dosificación de partículas finas o fracción de partículas finas bajo condiciones de temperatura y humedad relativamente extremas.

25 El documento WO 00/053158 trata de partículas portadoras para el uso en composiciones farmacéuticas para la administración pulmonar de medicamentos por medio de inhaladores de polvo seco. En particular, la invención se refiere a nuevos procedimientos tecnológicos para obtener un portador modificado a fin de mejorar la eficacia de redispersión de las partículas activas y de ahí incrementar la fracción respirable. Después del tratamiento de la invención, la superficie de dichas partículas portadoras modificadas también se puede revestir con un aditivo adecuado a fin de mejorar adicionalmente la fracción respirable.

30 El documento WO 87/005213 trata de un excipiente que se puede usar en la preparación de composiciones farmacéuticas en la forma de polvos para inhalación, constituido por microgránulos de un conglomerado de uno o más diluyentes hidrosolubles sólidos y un lubricante.

35 El documento US 5.972.388 trata de un polvo de partículas ultrafinas para inhalación que se va a aportar principalmente a una vía respiratoria inferior, que contiene ésteres alquílicos inferiores de celulosa específicos y un medicamento, teniendo al menos 80% del polvo un tamaño de partícula en el intervalo de 0,5 a 10 μm .

Schroeckenstein y cols., 1988 divulga una sola dosis de aerosol del compuesto anticolinérgico glicopirrolato que alcanza una broncodilatación de doce horas en pacientes con asma.

40 La presente invención proporciona micropartículas para el uso en una composición farmacéutica para administración pulmonar, que comprende partículas de una sustancia activa que tienen, sobre sus superficies, partículas de estearato magnésico presentes como un revestimiento discontinuo que cubre de promedio al menos 70% de las superficies de las partículas activas y en donde el revestimiento tiene un grosor promedio menor de 1 μm .

45 El término "micropartículas", según se usa en la presente, se refiere a partículas de un tamaño adecuado para la administración pulmonar o menor, por ejemplo, que tienen un MMAD de 10 μm o menos.

50 Las micropartículas de la invención son capaces de liberar la sustancia activa a lo largo de un período más largo que partículas de tamaño similar de la sustancia activa solas y por lo tanto es posible una frecuencia de administración reducida, preferiblemente solo una vez al día o menos. Por otra parte, esa liberación retardada de la sustancia activa proporciona un pico inicial inferior de concentración de la sustancia activa que puede dar como resultado efectos secundarios reducidos asociados con la sustancia activa.

55 El estearato magnésico es adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa en un medio acuoso. Se da posteriormente un método de prueba para determinar si una sustancia hidrófoba particular es adecuada para retardar esa disolución. La prueba también se puede usar para determinar la extensión de la reducción en la velocidad de disolución y se debe entender que las referencias en la presente a una reducción en esa velocidad se refieren a la prueba dada posteriormente. Una medida alternativa de la hidrofobia es el ángulo de contacto. El ángulo de contacto de un material es el ángulo entre una gotícula de líquido y la superficie del material sobre el que se extiende. Preferiblemente, el estearato magnésico tiene un ángulo de contacto de más de 90°, más preferiblemente

más de 95° y lo más preferiblemente más de 100°. El experto en la técnica estará al tanto de métodos adecuados para medir el ángulo de contacto para una sustancia particular.

El estearato magnésico es adecuado para promover la dispersión de las partículas activas al accionar un inhalador.

El material hidrófobo es estearato magnésico.

La cantidad óptima de estearato magnésico dependerá, entre otras cosas, de la composición química y otras propiedades del estearato magnésico y de la naturaleza y el tamaño de partícula del material activo. En general, la cantidad de estearato magnésico en las partículas compuestas no será mayor de 90% en peso, basándose en el peso total de las micropartículas.

Ventajosamente, las micropartículas comprenden no más de 80%, más preferiblemente no más de 60%, más preferiblemente no más de 40% en peso del estearato magnésico, basándose en el peso total de las micropartículas. Las micropartículas comprenderán habitualmente al menos 0,01% en peso del estearato magnésico y preferiblemente comprenderán al menos 1%, más preferiblemente al menos 5% y opcionalmente al menos 15% en peso del estearato magnésico, basándose en el peso total de las micropartículas.

Las micropartículas comprenden ventajosamente al menos 0,1% en peso, preferiblemente al menos 1%, más preferiblemente al menos 10%, más ventajosamente al menos 50% y en especial ventajosamente al menos 90% en peso de la sustancia activa, basándose en el peso total de las micropartículas. En general, las micropartículas no comprenderán más de 99,9% en peso de la sustancia activa, basándose en el peso total de las micropartículas.

El diámetro aerodinámico mediano en masa de las micropartículas es preferiblemente no mayor de 10 μm , y ventajosamente no mayor de 5 μm , más preferiblemente no mayor de 3 μm y puede ser menor de 1 μm . Según esto, ventajosamente al menos 90% en peso de las micropartículas tienen un diámetro no mayor de 10 μm , ventajosamente no mayor de 5 μm , preferiblemente no mayor de 3 μm y opcionalmente no mayor de 1 μm . Ventajosamente, las micropartículas tendrán un tamaño adecuado para la inhalación a la parte deseada del pulmón, teniendo, por ejemplo, un MMAD en el intervalo de 3 a 0,1 μm para la absorción en el pulmón profundo, de 5 a 0,5 μm para la absorción en los bronquiolos respiratorios, de 10 a 2 μm para el aporte al sistema respiratorio superior y de 2 a 0,05 μm para el aporte a los alveolos. Según esto, ventajosamente al menos 90% en peso de las micropartículas tienen un diámetro aerodinámico en el intervalo de 3 a 0,1 μm , preferiblemente de 5 a 0,5 μm , ventajosamente de 10 a 2 μm , y en especial ventajosamente de 2 a 0,05 μm . El MMAD de las micropartículas normalmente no será inferior a 0,1 μm .

Alternativamente, las micropartículas pueden tener diámetros inferiores al intervalo preferido, pero pueden estar presentes en la forma de micropartículas aglomeradas, teniendo esas micropartículas aglomeradas diámetros aerodinámicos medianos en masa en uno de los intervalos descritos anteriormente. El término "micropartículas aglomeradas" se refiere a partículas que consisten en más de una micropartícula, estando esas micropartículas adheridas entre sí. Por ejemplo, una micropartícula aglomerada de diámetro 5 μm puede consistir en un número grande de micropartículas que tiene cada una un diámetro de 1 μm o menos, adheridas entre sí. Las micropartículas aglomeradas normalmente serán suficientemente estables para que no se rompan durante la administración al paciente. Las micropartículas también pueden tener sobre sus superficies un material peliculígeno que puede ayudarlas a mantenerse unidas en un aglomerado.

Preferiblemente, las micropartículas son tales que, cuando se inhalan, la sustancia activa ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un período significativamente mayor (por ejemplo, mayor en al menos 20%, más preferiblemente al menos 50%) que el período a lo largo del cual la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico cuando se inhala sola (esto es, cuando se inhala una cantidad equivalente de la sustancia activa en forma de partículas inhalables que consisten en la sustancia activa).

La invención será particularmente valiosa cuando la sustancia activa sea una que ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un período limitado y cuando, por razones terapéuticas, se desee prolongar ese período. Preferiblemente, las micropartículas comprenden una sustancia activa que, cuando se inhala, ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período de menos de 12 horas, siendo tales las micropartículas que la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período mayor de 12 horas. La duración del efecto farmacológico para cualquier sustancia activa particular se puede medir mediante métodos conocidos por los expertos y se basará en la administración de la dosis de esa sustancia que se sabe que es óptimo para esa sustancia activa en esas circunstancias. Por ejemplo, cuando la sustancia activa es sulfato de salbutamol, la duración del efecto farmacológico se medirá al medir el efecto de administrar una dosis de la cantidad médicamente recomendada de salbutamol sobre el volumen respiratorio de los pacientes. Los medios para medir la duración del período a lo largo del cual una sustancia activa particular ejerce su efecto farmacológico dependerán de la naturaleza de la sustancia activa y pueden incluir, por ejemplo, la comprobación de variables que se refieren a la inhalación tales como en nivel de FEV₁, donde la sustancia activa es una que ejerce un efecto farmacológico sobre el sistema pulmonar, por ejemplo, salbutamol. Ejemplos adicionales incluyen la comprobación de los niveles de azúcar en sangre, donde la sustancia activa es insulina, o la comprobación subjetiva del alivio del dolor por el paciente, donde la sustancia

activa es un analgésico. Cuando no sea posible comprobar inequívocamente la duración del efecto farmacológico de la sustancia activa, por ejemplo, debido a que la duración depende de caso a caso de factores externos más allá del control experimental, se puede suponer que la duración del efecto farmacológico es la misma que la duración a lo largo de la cual la sustancia activa tiene la concentración deseada en un fluido corporal pertinente. Métodos para medir estas concentraciones son conocidos por los expertos. Ventajosamente, las micropartículas son tales que la sustancia activa ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un período de al menos 15 horas, preferiblemente al menos 24 horas.

Preferiblemente, las micropartículas son tales que la velocidad de disolución de la sustancia activa (cuando se prueba según el procedimiento dado posteriormente) no sea mayor de 80%, más preferiblemente no mayor de 70%, ventajosamente no mayor de 50% y lo más preferiblemente no mayor de 30%, de la velocidad de disolución de las partículas de la sustancia activa.

Opcionalmente, las micropartículas no comprenden una cantidad eficaz de una sustancia antimuscarínica. Opcionalmente, las micropartículas no comprenden una cantidad eficaz de glicopirrolato. Opcionalmente, las micropartículas no consisten en una mezcla de glicopirrolato y estearato magnésico micronizados en la relación de 75:25 en masa. Sustancias activas adecuadas incluyen materiales para uso terapéutico y/o profiláctico. Sustancias activas que se pueden incluir en la formulación incluyen los productos que habitualmente se administran oralmente mediante inhalación para el tratamiento de una enfermedad tal como una enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas β .

La sustancia activa puede ser un agonista β_2 , por ejemplo, un compuesto seleccionado de terbutalina, salbutamol, salmeterol y formeterol. Si se desea, las micropartículas pueden comprender más de una de esas sustancias activas, con la condición de que sean compatibles entre sí bajo las condiciones de almacenamiento y uso. Preferiblemente, la sustancia activa puede ser sulfato de salbutamol. Se ha de entender que las referencias en la presente a cualquier agente activo incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los agonistas β_2 mencionados anteriormente, derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, incluyendo sulfatos.

La sustancia activa puede ser un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser fluticasona. La sustancia activa puede ser una cromona que puede ser cromoglicato sódico o nedocromilo. La sustancia activa puede ser un antagonista de receptores de leucotrieno.

La sustancia activa puede ser un carbohidrato, por ejemplo heparina.

La sustancia activa puede comprender ventajosamente una sustancia farmacológicamente activa para uso sistémico y ventajosamente es capaz de ser absorbida en el sistema circulatorio a través de los pulmones. Por ejemplo, la sustancia activa puede ser un péptido o un polipéptido tal como ADNasa, leucotrienos o insulina. Preferiblemente, la sustancia activa es una macromolécula biológica, por ejemplo, un polipéptido, una proteína o un fragmento de ADN. La sustancia activa se puede seleccionar del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citocinas, ciclosporina, interferón, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas, oligonucleótidos antisentido, calcitonina, somatostatina, hormona paratiroidea, alfa-1-antitripsina, Factor 7, Factor 8, Factor 9 y estradiol. Ventajosamente, la sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citocinas, ciclosporina, interferón, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas y oligonucleótidos antisentido. Las micropartículas de la invención pueden tener aplicación en particular en la administración de insulina a pacientes diabéticos, preferiblemente evitando las técnicas de administración normalmente invasivas usadas para ese agente. Las micropartículas también se podrían usar para la administración pulmonar de otros agentes, por ejemplo, para el alivio del dolor (p. ej. analgésicos tales como fentanilo o dihidroergotamina que se usa para el tratamiento de la migraña), actividad anticancerosa, antivirales, antibióticos o el aporte local de vacunas al tracto respiratorio.

La sustancia activa está presente en la forma de partículas y al menos algo del estearato magnésico está presente sobre las superficies de esas partículas de sustancia activa. Estas micropartículas se pueden formar al mezclar en seco conjuntamente partículas de sustancia activa y partículas de estearato magnésico o al combinar partículas del estearato magnésico con partículas de sustancia activa para formar, en un líquido, una suspensión, seguido por la evaporación del disolvente para dejar las partículas de estearato magnésico sobre la superficie de las partículas de sustancia activa.

Los términos "partículas activas" y "partículas de sustancia activa" se usan intercambiamente en la presente. Las partículas activas mencionadas a lo largo de la memoria descriptiva comprenderán una o más sustancia farmacológicamente activas. Las partículas activas consistirán esencialmente, ventajosamente, en una o más sustancias farmacológicamente activas.

El estearato magnésico está en la forma de un revestimiento sobre las superficies de las partículas activas. El revestimiento es un revestimiento discontinuo. El estearato magnésico está en la forma de partículas que se

adhieren a las superficies de las partículas del material activo. Por otra parte, según se explica anteriormente, al menos algunas de las micropartículas pueden estar en forma de aglomerados.

5 La invención proporciona además una composición para inhalación que comprende micropartículas como las descritas anteriormente. Preferiblemente, la composición es un polvo seco y es adecuada para el uso en un inhalador de polvo seco. Estas composiciones pueden comprender esencialmente solamente las micropartículas o pueden comprender ingredientes adicionales tales como partículas portadoras y agentes saborizantes. Las partículas portadoras pueden ser de cualquier material excipiente aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas portadoras pueden consistir sustancialmente en uno o más materiales seleccionados de 10 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 son de un poliol. En particular, las partículas portadoras pueden consistir esencialmente en un azúcar cristalino, por ejemplo manitol, dextrosa o lactosa. Preferiblemente, las partículas portadoras son de lactosa.

15 Ventajosamente, sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras tienen un diámetro que se encuentra entre 20 μm y 1000 μm , más preferiblemente 50 μm y 1000 μm . Preferiblemente, el diámetro de sustancialmente todas (en peso) las partículas portadoras es menor de 355 μm y se encuentra entre 20 μm y 250 μm . Preferiblemente, al menos 90% en peso de las partículas portadoras tienen un diámetro entre 60 μm y 180 μm . El diámetro relativamente grande de las partículas portadoras mejora la posibilidad de que otras partículas más pequeñas se ligen a las superficies de las partículas portadoras y proporcionen 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 inferior.

25 Por supuesto, la relación en la que se mezclan las partículas portadoras (si están presentes) y las micropartículas dependerá del tipo de inhalador usado, la sustancia activa usada y la dosis requerida. Las partículas portadoras están presentes preferiblemente en una cantidad de al menos 50%, más preferiblemente 70%, ventajosamente 90% y lo más preferiblemente 95% basándose en el peso combinado de las micropartículas y las partículas portadoras.

30 Cuando se incluyen partículas portadoras en la composición farmacéutica, esa composición también incluye preferiblemente partículas de excipiente pequeñas que tienen, por ejemplo, un tamaño de partícula entre 5 y 20 μm . Preferiblemente, las partículas de excipiente pequeñas están presentes en una cantidad de 1% a 40%, más preferiblemente de 5% a 20% basándose en el peso de las partículas portadoras.

35 La composición farmacéutica puede comprender un propelente y ser adecuada para el uso en un inhalador de dosis medidas presurizado. Las micropartículas estarán presentes como una suspensión en el propelente y la composición puede incluir uno o más tensioactivos conocidos en la técnica para estabilizar estas suspensiones.

40 La invención proporciona además un método para preparar micropartículas que comprende la etapa de combinar partículas de la sustancia activa con partículas de estearato magnésico en una etapa de molienda, preferiblemente en donde la etapa de molienda implica molienda con bolas, uso de un homogeneizador de alta presión, hacer pasar una mezcla de las partículas de sustancia activa y estearato magnésico, en un líquido, a través de una constricción bajo presión, molienda con chorro, o comprimir una mezcla de partículas activas y estearato magnésico en un hueco de anchura predeterminada, en donde la etapa de molienda comprende lo más preferiblemente Cyclomix o 45 Mechano-Fusion.

Las partículas que comprenden la sustancia activa se combinan con partículas del estearato magnésico. La sustancia activa se muele en presencia del estearato magnésico.

50 La palabra "molienda", según se usa en la presente, se refiere a cualquier procedimiento mecánico que aplique suficiente fuerza a las partículas de material activo que sea capaz de romper partículas gruesas (por ejemplo, partículas de diámetro aerodinámico medio en masa de más de 100 μm) hasta partículas finas de diámetro aerodinámico mediano en masa no mayor de 50 μm o que aplique una fuerza compresiva relativamente controlada según se describe posteriormente con relación a los métodos Mechano-Fusion y Cyclomix. Se ha encontrado que procedimientos tales como la combinación que no aplican un alto grado de fuerza no son eficaces en el método de la invención. Se cree que es debido a que se requiere un alto grado de fuerza para separar las partículas de material activo individuales y romper aglomerados estrechamente unidos de las partículas activas de modo que se alcance una mezcladura eficaz y una aplicación eficaz del estearato magnésico a las superficies de esas partículas. Se cree que un aspecto especialmente deseable del procedimiento de molienda es que el estearato magnésico se puede 55 deformar en la molienda y se puede extender sobre o fusionar a las superficies de las partículas activas. Sin embargo, se debe entender que, en el caso en el que las partículas de material activo sean ya finas, teniendo, por ejemplo, un diámetro aerodinámico mediano en masa por debajo de 20 μm antes de la etapa de molienda, el tamaño de esas partículas no se puede reducir significativamente. Lo importante es que el procedimiento de molienda aplica un grado suficientemente alto de fuerza o energía a las partículas.

65

El método de la invención implica generalmente poner las partículas de estearato magnésico en contacto estrecho con las superficies de las partículas activas. A fin de conseguir partículas revestidas, se requiere una mezcladura intensiva para asegurar una ruptura suficiente de aglomerados de ambos constituyentes, una dispersión y una distribución uniforme del estearato magnésico sobre las partículas activas hospedadoras.

5 Cuando las partículas de estearato magnésico son muy pequeñas (típicamente < 1 micra), generalmente se requiere menos trabajo, en primer lugar, ya que no se requiere romper o deformar sino solo desaglomerar, distribuir y embeber las partículas de estearato magnésico sobre la partícula activa y, en segundo lugar, debido a las energías superficiales naturalmente altas de estas partículas pequeñas de estearato magnésico. Se sabe que cuando se
10 mezclan dos componentes en polvo y los dos componentes difieren en tamaño, hay una tendencia a que las partículas pequeñas se adhieran a las partículas grandes (para formar las llamadas 'mezclas ordenadas'). Las interacciones de Van der Waals de corto alcance para estos componentes muy finos pueden ser suficientes para asegurar la adhesión. Sin embargo, cuando tanto las partículas de estearato magnésico como las partículas activas sean muy finas (por ejemplo menos de 5 micras) se requerirá un grado sustancial de mezcladura para asegurar una
15 ruptura suficiente de aglomerados de ambos constituyentes, dispersión y distribución uniforme de partículas de estearato magnésico sobre las partículas activas según se apunta anteriormente. En algunos casos, un simple adhesión por contacto puede ser insuficiente y se requiere una imbibición o fusión más fuerte de las partículas de material hidrófobo sobre las partículas activas para prevenir la segregación, o para mejorar la estructura y la funcionalidad del revestimiento.

20 Cuando las partículas de estearato magnésico no son tan pequeñas para que se adhieran suficientemente mediante fuerzas de Van der Waals solas, o cuando haya ventajas en la distorsión y/o la imbibición de las partículas de estearato magnésico sustancialmente sobre la partícula activa hospedadora, se requiere un grado mayor de energía procedente de la molienda. En este caso, las partículas de estearato magnésico deben experimentar una fuerza
25 suficiente para ablandarlas y/o romperlas, para distorsionarlas y para aplanarlas. Estos procedimientos se mejoran mediante la presencia de las partículas activas relativamente más duras que actúan como un medio de molienda así como un medio desaglomerante para estos procedimientos. Como una consecuencia de este procedimiento, las partículas de estearato magnésico envuelven la partícula activa central para formar un revestimiento. Estos procedimientos también se mejoran mediante la aplicación de una fuerza de compresión según se describe
30 anteriormente.

Como consecuencia de la etapa de molienda, se forman revestimientos discontinuos. Los revestimientos se originan a partir de una combinación de partículas activas y partículas de estearato magnésico. No son revestimientos tales como los formados mediante procedimientos en húmedo que requieren la disolución de uno o ambos componentes.
35 En general, es probable que estos procedimientos de revestimiento en húmedo sean más costosos y lleven más tiempo que el procedimiento de molienda y también tienen la desventaja de que es menos fácil controlar la localización y la estructura del revestimiento.

Una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda es adecuada para el uso en el método de la invención.
40 Las condiciones de molienda, por ejemplo, intensidad y duración de la molienda, se deben seleccionar para proporcionar el grado de fuerza requerido. La molienda con bolas es un método preferido. 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 que contiene las partículas se fuerza a través de una válvula en condiciones de alta cizalladura y turbulencia que producen alta presión. Las fuerzas de cizalladura sobre las partículas, los impactos
45 entre las partículas y las superficies de la máquina u otras partículas y la cavitación debida a la aceleración del fluido pueden contribuir todos a la fractura de las partículas y también pueden proporcionar una fuerza compresiva. Estos homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para el uso en preparaciones a gran escala de las partículas activas compuestas. Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de una presión de hasta 4000 Bar, homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presiones de hasta 2000 Bar) y Microfluidics Microfluidisers (presión máxima 2750 Bar). Alternativamente, la etapa de molienda puede implicar un molino de medios de alta energía o un molino de cuentas agitador, por ejemplo, el molino de medios de alta energía Netzch o el molino DYNO-mill (Willy A. Bachofen AG, Suiza). Alternativamente, la molienda puede ser un procedimiento de alta energía de revestimiento en seco tal como un sistema Mechano-Fusion (Hosokawa Micron Ltd) o un Hybridizer (Nara). Otros posibles dispositivos de molienda
50 incluyen molinos de inyección de aire, molinos de púas, molinos de martillos, molinos de cuchillas, molinos ultracentrífugos y molinos de mortero.

Métodos especialmente preferidos son los que implican los instrumentos Mechano-Fusion, Hybridiser y Cyclomix.

60 Preferiblemente, la etapa de molienda implica la compresión de la mezcla de partículas activas y partículas de estearato magnésico en un hueco (o estrechamiento) de anchura fija predeterminada (por ejemplo, como en los métodos Mechano-Fusion y Cyclomix descritos posteriormente).

Algunos métodos de molienda preferidos se describirán ahora con más detalle.

Mechano-Fusion:

Como el nombre sugiere, este procedimiento de revestimiento en seco está diseñado para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo. El primer material es generalmente menor y/o más blando que el segundo. Los principios de trabajo de Mechano-Fusion y Cyclomix son distintos de técnicas de molienda alternativas ya que tienen una interacción particular entre el elemento interno y la pared del recipiente, y se basan en proporcionar energía mediante una fuerza compresiva controlada y sustancial.

Las partículas activas finas y las partículas de estearato magnésico se alimentan al recipiente accionado de Mechano-Fusion, donde se someten a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interna del recipiente. El polvo se comprime entre el espacio de la pared del tambor y un elemento interno curvado con velocidad relativa alta entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvado forman conjuntamente un hueco o estrechamiento en el que las partículas se presionan entre sí. Como resultado, las partículas experimentan fuerzas de cizalladura muy altas y tensiones compresivas muy intensas cuando son atrapadas entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared interna del tambor). Las partículas colisionan violentamente entre sí con suficiente energía para calentarse y reblandecerse localmente, romperse, distorsionarse, aplanarse y envolver las partículas de estearato magnésico alrededor de la partícula central para formar un revestimiento. La energía es generalmente suficiente para romper aglomerados y se puede producir algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes. Se pueden producir la imbibición y la fusión de partículas de estearato magnésico sobre las partículas activas, facilitadas por las diferencias relativas en la dureza (y opcionalmente el tamaño) de los dos componentes. Bien el recipiente externo o bien el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El hueco entre estas superficies es relativamente pequeño, y es típicamente menor de 10 mm y es preferiblemente menor de 5 mm, más preferiblemente menor de 3 mm. Este hueco es fijo, y por consiguiente conduce a un mejor control de la energía compresiva que el proporcionado en algunas otras formas de molino tales como molinos de bolas y medios. Además, preferiblemente, no hay impacto presente de las superficies del medio de molienda de modo que se minimizan el desgaste y por consiguiente la contaminación. La velocidad de giro puede estar en el intervalo de 200 a 10.000 rpm. También puede estar presente un rascador para romper cualquier acumulación de material apelmazado sobre la superficie del recipiente. Esto es particularmente ventajoso cuando se usan materias primas cohesivas finas. La temperatura local se puede controlar mediante el uso de una camisa de calentamiento/enfriamiento construida en las paredes del recipiente del tambor. El polvo se puede recircular a través del recipiente.

Método Cyclomix (Hosokawa Micron):

El Cyclomix comprende un recipiente cónico estacionario con un eje giratorio rápido con álabes que se mueven cerca de la pared. Debido a la alta velocidad de giro de los álabes, el polvo es propulsado hacia la pared y, como resultado, la mezcla experimenta fuerzas de cizalladura muy altas y tensiones compresivas entre la pared y el álabe. Estos efectos son similares a la Mechano-Fusion que se describe anteriormente y pueden ser suficientes para calentar y reblandecer localmente, para romper, distorsionar, aplanar y envolver las partículas de estearato magnésico alrededor de las partículas activas para formar un revestimiento. La energía es suficiente para romper aglomerados y también se puede producir algún grado de reducción de tamaño de ambos componentes dependiendo de las condiciones y del tamaño y la naturaleza de las partículas.

Método Hybridiser:

Este es un procedimiento en seco que se puede describir como una imbibición o pelliculación de productos de un polvo sobre otro. Las partículas activas finas y las partículas finas o ultrafinas de estearato magnésico se alimentan a un sistema de premezcla de mezclador de alta cizalladura convencional para formar una mezcla ordenada. Este polvo se alimenta a continuación al Hybridiser. El polvo se somete a impacto de velocidad ultraalta, compresión y cizalladura y es impactado por paletas de un rotor de alta velocidad dentro de un recipiente estático, y se recircula dentro del recipiente. Las partículas activas y las partículas de estearato magnésico colisionan entre sí. Las velocidades típicas de giro están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm. Las partículas aditivas finas relativamente blandas experimentan una fuerza de suficiente impacto para ablandar, romper, distorsionar, aplanar y envolver la partícula activa para formar un revestimiento. También puede haber algún grado de imbibición en la superficie de las partículas activas.

Otros métodos preferidos incluyen molinos de bolas y de medios de alta energía que también son capaces de proporcionar la fuerza de cizalladura y los esfuerzos compresivos altos deseados entre superficies, aunque, como el hueco de holgura no se controla, el procedimiento de revestimiento puede estar menos controlado que para la molienda Mechano-Fusion y se pueden producir algunos problemas tales como un grado de reaglomeración no deseado. Estos molinos de medios pueden ser de naturaleza giratoria, vibratoria, agitatoria, centrífuga o planetaria.

Se ha observado en algunos casos que cuando se muelen con bolas partículas activas con material hidrófobo, no se produce un polvo fino. En cambio, el polvo se compactaba sobre las paredes del molino mediante la acción del

molino. Que ha inhibido la acción de molienda y prevenido la preparación de las micropartículas. Ese problema se producía particularmente cuando se usaban ciertos materiales, en casos en los que el material hidrófobo estaba presente en pequeñas proporciones (típicamente <2%), en casos en los que las bolas de molienda eran relativamente pequeñas (típicamente <3mm), en casos en los que la velocidad de molienda era demasiado baja y cuando las partículas de partida eran demasiado finas. Para evitar que esto se produzca, es ventajoso moler con bolas en un medio líquido. El medio líquido reduce la tendencia a la compactación, ayuda a la dispersión del material hidrófobo y mejora cualquier acción de molienda.

Se ha encontrado que es preferible usar un gran número de bolas de molienda finas, en lugar de menos bolas pesadas. Las bolas más finas realizan una acción de comolienda más eficaz. Preferiblemente, las bolas tienen un diámetro de menos de 5 mm, ventajosamente menos de 2 mm. Se prefieren medios líquidos que no disuelvan el material activo y que se evaporen rápidamente y completamente, por ejemplo líquidos no acuosos tales como éter dietílico, acetona, ciclohexano, etanol, isopropanol o diclorometano. Se prefieren medios líquidos que no sean inflamables, por ejemplo diclorometano e hidrocarburos fluorados, especialmente hidrocarburos fluorados que son adecuados para el uso como propelentes en inhaladores.

Los molinos de mortero son otros molinos que también proporcionan una fuerza de cizalladura y tensiones compresivas muy altas entre superficies.

También se pueden usar los molinos Mechano-Micros y Micros elaborados por Nara (donde las partículas se comprimen mediante anillos de trituración giratorios). También se pueden usar los molinos denominados mezcladores de impacto, molinos de desgaste, molinos de púas y molinos de discos.

El diámetro aerodinámico mediano en masa de las partículas de material activo se puede reducir sustancialmente durante la etapa de molienda, especialmente cuando el material activo está en la forma de partículas gruesas antes de la etapa de molienda. El diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de las partículas de material activo se puede reducir en al menos 10%, en al menos 50% o en al menos 70% durante la etapa de molienda dependiendo de las condiciones de molienda y el MMAD de las partículas activas antes de la etapa de molienda.

Ventajosamente, después de la etapa de molienda, el MMAD de las partículas activas es menor de 9 μm , preferiblemente menor de 4 μm y más preferiblemente menor de 2 μm .

De un modo similar, cuando el estearato magnésico esté en forma de partículas gruesas antes de la etapa de molienda, su MMAD se reducirá sustancialmente durante la etapa de molienda. El MMAD de las partículas de estearato magnésico se puede reducir en al menos 10%, al menos 50% o al menos 70% durante la etapa de molienda, dependiendo de las condiciones de molienda y del MMAD de las partículas de estearato magnésico antes de la etapa de molienda.

El tamaño de las partículas de estearato magnésico después de la etapa de molienda es preferiblemente significativamente menor que el tamaño de las partículas activas, para permitir que el estearato magnésico revista más eficazmente las superficies de las partículas activas. En la práctica, esa diferencia de tamaño entre las partículas activas y las partículas de estearato magnésico se alcanzará como una consecuencia de la molienda debido a que el estearato magnésico habitualmente se fracturará o deformará más fácilmente que el material activo y así se romperá en partículas menores que el material activo. Según se apunta anteriormente, las partículas de estearato magnésico preferiblemente se extienden sobre o se fusionan a las superficies de las partículas de material activo, formando de ese modo un revestimiento que es discontinuo. El revestimiento es discontinuo, cubre de promedio al menos 70% (esto es, se cubrirá al menos 70% de la superficie específica total de las partículas activas), y lo más preferiblemente al menos 90% de las superficies de las partículas activas. Preferiblemente, el revestimiento tiene un grosor promedio menor de 1 μm , más preferiblemente menor de 0,5 μm y lo más preferiblemente menor de 200 nm.

La etapa de molienda se puede llevar a cabo en un recipiente cerrado, por ejemplo en un molino de bolas o un dispositivo Mechano-Fusion. El uso de un recipiente cerrado evita la pérdida de partículas ultrafinas del estearato magnésico que se ha encontrado que se producen en la molienda por inyección u otros procedimientos en abierto. Preferiblemente, la molienda no es molienda por inyección (micronización).

La molienda puede ser molienda en húmedo, esto es, la etapa de molienda se puede llevar a cabo en presencia de un líquido. Ese medio líquido puede ser de alta o baja volatilidad y de cualquier contenido de sólidos con la condición de que no disuelva las partículas activas en ningún grado significativo y su viscosidad no sea tan alta que impida la molienda eficaz. Preferiblemente, el medio líquido no es acuoso. El líquido es preferiblemente uno en el que el estearato magnésico sea sustancialmente insoluble pero puede ser aceptable algún grado de solubilidad con la condición de que haya suficiente estearato magnésico presente para que queden partículas no disueltas de estearato magnésico. La presencia de un medio líquido ayuda a prevenir la compactación de las partículas de material activo sobre las paredes del recipiente y también puede permitir la extensión más uniforme del estearato magnésico sobre la superficie de las partículas de material activo en comparación con la molienda en seco.

Se ha encontrado que las técnicas Mechano-Fusion y Cyclomix mencionadas anteriormente proporcionan a menudo las micropartículas como micropartículas individuales, esto es, no aglomeradas. Esto está en contraste con métodos menos controlados tales como molienda con bolas, que se ha encontrado que producen a menudo las micropartículas en la forma de micropartículas aglomeradas.

5 Alternativamente, partículas que comprenden la sustancia activa se combinan con las partículas de estearato magnésico en una etapa de secado por pulverización, esto es, al secar por pulverización una suspensión que comprende las partículas de sustancia activa y partículas de estearato magnésico. El material pelculígeno, si está presente, se disolverá en la suspensión. El experto será capaz de seleccionar condiciones de secado por pulverización apropiadas. Se puede usar un número de máquinas de secado por pulverización disponibles comercialmente para preparar las micropartículas de la invención, por ejemplo, máquinas adecuadas son fabricadas por Buchi y Niro. En una máquina de secado por pulverización típica, la suspensión que se va a secar se bombea desde un depósito agitado hasta una cámara de atomización en la que se pulveriza desde un tobera como gotículas finas (preferiblemente, las gotículas están en el intervalo de 1 a 20 μm de diámetro) a una corriente de aire calentado, por ejemplo, temperaturas de entrada en el intervalo de 50 a 150°C (se puede usar nitrógeno en lugar de aire si hay un riesgo de oxidación no deseable de la sustancia activa). La temperatura del aire calentado debe ser suficiente para evaporar el líquido y secar las micropartículas hasta un polvo que fluye libremente, peso no debe ser tan alta que degrade la sustancia activa. Las micropartículas se pueden recoger en un ciclón o un filtro o una combinación de ciclones y filtros.

La invención también proporciona un método de administración pulmonar de una sustancia activa que comprende la etapa de administrar micropartículas como las descritas anteriormente a una persona que lo necesite.

La invención también proporciona el uso de estearato magnésico en una composición farmacéutica que comprende una sustancia activa para administración pulmonar, para retardar la disolución de la sustancia activa en el pulmón. Preferiblemente, el uso de estearato magnésico reduce la velocidad de disolución de la sustancia activa en al menos 20%, preferiblemente al menos 30% y más preferiblemente en al menos 50%.

Según un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica para el aporte pulmonar comprende una sustancia activa que ejerce un efecto farmacológico a lo largo de un período menor de 12 horas, en una formulación de liberación retardada, en donde, durante la administración, la formulación permite que la sustancia activa ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un período mayor de 12 horas.

La formulación de liberación retardada comprenderá o consistirá preferiblemente en micropartículas como las descritas anteriormente.

Se describirán ahora realizaciones de la invención solamente con propósitos de ilustración con referencia a las Figuras en las que:

La Figura 1 muestra un aparato usado en la prueba de disolución;

la Figura 2 muestra los resultados de la prueba de disolución sobre las formulaciones del Ejemplo 3;

la Figura 3 muestra las curvas de disolución para sulfato de salbutamol y combinaciones de sulfato de salbutamol/estearato magnésico;

la Figura 4 muestra las curvas de disolución para combinaciones tamizadas y no tamizadas de sulfato de salbutamol y estearato magnésico;

la Figura 5 es un dibujo esquemático de parte de una máquina Mechano-Fusion; y

las Figuras 6 y 7 son micrografías electrónicas de partículas activas compuestas según la invención que comprenden sulfato de salbutamol y estearato magnésico en una relación de 19:1.

Ejemplo 1a

Se añadieron 5 g de sulfato de salbutamol micronizado (distribución de tamaños de partícula: 1 a 5 μm) y 0,5 g de estearato magnésico a un recipiente de molienda de acero inoxidable de 50 cm^3 junto con 20 cm^3 de diclorometano y 124 g de bolas de acero inoxidable de 3 mm. La mezcla se molió a 550 rpm en un molino centrífugo Retsch S100 durante 5 horas. El polvo se recuperó al secar y tamizar para retirar las bolas del molino. Los polvos se examinaron usando un microscopio electrónico de barrido y se encontró que tenían partículas en el intervalo de tamaño de 0,1 a 0,5 μm .

Ejemplo 1b

5 Se combinaron sulfato de salbutamol y estearato magnésico micronizados como partículas en una suspensión en la relación 10:1 en propanol. Esta suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 mediante 5 pases secuenciales a través del sistema a 17,2 MPa (25.000 psi). A continuación, este material seco se recuperó al evaporar el propanol.

Ejemplo 1c

10 Se encontró que, durante el secado, el polvo preparado en el Ejemplo 1a que incluía estearato magnésico como material aditivo formaba ensamblajes de partículas primarias que eran difíciles de desaglomerar. Una muestra de este polvo se redispersó mediante molienda con bolas durante 90 minutos a 550 rpm en una mezcla de etanol, polivinilpirrolidona (PVPK30) y propelente líquido HFA227 para dar la siguiente composición:

0,6% p/p	Micropartículas de sulfato de salbutamol/estearato magnésico
0,2% p/p	PVPK30
5,0% p/p	Etanol
94,2% p/p	HFA 227

(La PVP se incluyó para estabilizar la suspensión de las micropartículas en el etanol/HFA227).

15 La composición se pulverizó a partir de un bote presurizado a través de un orificio de ~0,4 mm de diámetro para producir micropartículas secadas de sulfato de salbutamol y estearato magnésico con PVP. Esas partículas se recogieron y se examinaron y se encontró que estaban en el intervalo de tamaño aerodinámico de 0,1 a 4 μm .

Ejemplo 2 (No según la invención)

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1c, excepto que la composición era como sigue:

3% p/p	Micropartículas de sulfato de salbutamol/estearato magnésico
1% p/p	PVPK30
3% p/p	Etanol
93% p/p	HFA 227

De forma similar, una muestra se redispersó en diclorometano y se secó por pulverización.

Ejemplo 3

25 Una mezcla de glicopirrolato y estearato magnésico micronizados en la relación 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) se puso en un molino de bolas encima de 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm. El volumen del molino era aproximadamente 58,8 cm³. Se añadieron 5 cm³ de ciclohexano para humedecer la mezcla. El molino se cerró herméticamente y se aseguró en una centrífuga Retsch S100. A continuación, se llevó a cabo centrifugación a 500 rpm durante 240 minutos en total. A continuación, se retiraron del molino muestras pequeñas (aproximadamente 5-10 mg) de polvo húmedo cada 60 minutos. Las muestras se secaron en un horno a 37°C bajo vacío, antes de usar las muestras en la prueba de disolución.

35 Las muestras se analizaron en un espectrómetro ultravioleta Cecil Aquarius CE7200 a una longitud de onda de 200 nm. La concentración de las muestras se calculó con una gráfica de calibración previamente preparada y se representó la concentración frente al tiempo. Para establecer las características de difusión de referencia del sistema, 1 cm³ de solución acuosa que contenía 1 mg de glicopirrolato se añadió al sistema y las muestras se tomaron como anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 2.

40 La Figura 2 presenta que la muestra que contiene solamente glicopirrolato exhibía una liberación rápida del glicopirrolato al depósito, mostrando el primer punto temporal a los 5 minutos una concentración de más de 10 mg/l. En contraste, la composición de glicopirrolato/estearato magnésico mostraba las propiedades de liberación retardada, con una concentración a los 5 minutos de aproximadamente 3,7 mg/l. La concentración máxima se alcanza después de 40 minutos en contraste con la de glicopirrolato solamente, que alcanza la concentración máxima en solo 10 minutos.

Ejemplo 4 Combinaciones de sulfato de salbutamol/estearato magnésico

a) Estearato magnésico homogeneizado

5 Se suspendieron 240 g de estearato magnésico (Riedel de Haen, tamaño de partícula mediante difracción láser de Malvern: $d_{50} = 9,7 \mu\text{m}$) en 2150 g de dicloroetano. A continuación, esa suspensión se mezcló durante 5 minutos en un mezclador de alta cizalladura Silverson. A continuación, la suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 equipado con un intercambiador de calor a 68,9 MPa (10000 psi) durante 20 minutos en modo de circulación ($300 \text{ cm}^3/\text{min}$) durante 20 minutos. A continuación, la suspensión se hizo circular a presión atmosférica durante 20 minutos para permitir que se enfriara. Al día siguiente, la suspensión se procesó en modo de circulación ($260 \text{ cm}^3/\text{min}$) a 137,9 MPa (20000 psi) durante 30 minutos. El dicloroetano se retiró mediante evaporación giratoria seguida por secado en un horno de vacío a 37°C durante la noche. La torta de material resultante se rompió mediante molienda con bolas durante 1 minuto. El estearato magnésico homogeneizado tenía un tamaño de partícula de menos de $2 \mu\text{m}$.

15 b) Una combinación 9:1 en peso de sulfato de salbutamol y estearato magnésico homogeneizado que tenía un tamaño de partícula de menos de $2 \mu\text{m}$ se preparó al combinar los dos materiales con una espátula. Una micrografía electrónica del material combinado mostraba que la combinación estaba principalmente en la forma de partículas aglomeradas, teniendo los aglomerados diámetros de $50 \mu\text{m}$ y más. A continuación, la combinación se procesó en un molino Mechano-Fusion (Hosokawa) como sigue:

Datos de la máquina:	Mechano-Fusion de Hosokawa:	AMS-Mini
	Motor:	2,2 kW
	Carcasa:	acero inoxidable
	Rotor:	acero inoxidable
	Rascador:	Ninguno
	Enfriamiento:	Agua
	Purga de gas:	Ninguna

20 El dispositivo Mechano-Fusion (véase la Figura 5) comprende un tambor 1 cilíndrico que tiene un pared 2 interna. Durante el uso, el tambor gira a alta velocidad. El polvo 3 de las partículas activas y aditivas es lanzado por la fuerza centrífuga contra la pared 2 interna del tambor 1. Un brazo 4 fijo protege desde el interior del tambor en una dirección radial. En el extremo del brazo más cercano a la pared 2, el brazo está provisto de un miembro 5 que presenta una superficie 6 arqueada, de un radio de curvatura menor que el de la pared 2 interna, hacia esa pared interna. A media que el tambor 1 gira, lleva polvo 3 al hueco entre la superficie 6 arqueada y la pared 2 interna, comprimiendo de ese modo el polvo. El hueco es de una anchura A predeterminada fija. Se puede proporcionar un rascador (no mostrado en la Figura 5) para rascar el polvo comprimido de la pared del tambor.

30 Todas las muestras se premezclaron durante 5 minutos al poner en marcha la máquina a 1000 rpm. A continuación, la velocidad de la máquina se incrementó hasta 5050 rpm durante 30 minutos. El procedimiento se repitió para sulfato de salbutamol/estearato magnésico en las siguientes relaciones en peso: 19:1, 3:1, 1:1.

35 Se muestran micrografías electrónicas del material procesado 19:1 en las Figuras 6 y 7 e indican que el material estaba principalmente en la forma de partículas pequeñas simples de diámetro menor a $5 \mu\text{m}$ o en aglomerados muy sueltos de estas partículas, siendo visible solo un aglomerado del tipo original.

40 A continuación, las combinaciones 3:1 y 19:1 se cargaron cada una en una cápsula de 20 mg y se dispararon desde un impactador de doble etapa. Una muestra de sulfato de salbutamol no procesado también se disparó desde el TSI para proporcionar una comparación.

A continuación, se calcularon las fracciones de partículas finas y se dan en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de fracciones de partículas finas para combinaciones de sulfato de salbutamol.

Composición	Fracción de partículas finas %
sulfato de salbutamol	28
sulfato de salbutamol/estearato magnésico 19:1	66
sulfato de salbutamol/estearato magnésico 3:1	66

Una muestra de 1 g de la combinación 3:1 se suspendió mediante molienda con bolas en 10 cm³ de diclorometano durante 5 minutos. A continuación, la suspensión se secó por pulverización en una secadora de pulverización Buchi B191 usando las siguientes condiciones T de entrada =50°C, aspirador 100%, flujo de líquido 10 cm³/min flujo de aire de la tobera 800 cm³/h. A continuación, la combinación 3:1, la combinación 3:1 secada por pulverización y una muestra de sulfato de salbutamol se probaron cada una con respecto a la velocidad de disolución usando el procedimiento esbozado anteriormente. Los resultados se muestran en la Fig 3. Está claro a partir de la Fig 3 que la combinación 3:1 de sulfato de salbutamol:estearato magnésico se disuelve a una velocidad inferior que el sulfato de salbutamol sin estearato magnésico. Ese efecto de disolución retardada es mostrado por la muestra secada por pulverización de la combinación 3:1. Eso contrasta con los resultados de experimentos similares llevados a cabo usando combinaciones de fármaco y estearato magnésico en las que el estearato magnésico no se ha homogeneizado (y no tiene un tamaño de partícula por debajo de 2 μm) en las que el secado por pulverización de la combinación ha producido una disminución significativa en el grado del efecto de disolución retardada.

Para probar el efecto de cualquier aglomeración en la combinación sobre la velocidad de disolución del sulfato de salbutamol en las combinaciones, una muestra de la combinación 3:1 de sulfato de salbutamol:estearato magnésico se cepilló a través de un tamiz de 45 μm. La Figura 4 muestra las curvas de disolución para las combinaciones tamizadas y no tamizadas y para el sulfato de salbutamol. Se puede observar que las combinaciones 3:1 tamizadas y no tamizadas tenían la misma velocidad de disolución.

1) Prueba de disolución estándar

Esta prueba se usa como una prueba modélica para el espacio de tiempo empleado por una formulación particular para disolverse sobre la membrana pulmonar.

El aparato usado se muestra en la Fig 1 y comprende un depósito (1) de 195 cm³ cargado con agua desionizada (2) y que tiene un orificio (3) de entrada y un orificio (4) de salida. Un disco (5) de vidrio sinterizado de aproximadamente 50 mm de diámetro y 3 mm de profundidad ocupa una abertura en la parte superior del depósito (1) y se asienta horizontalmente en contacto con el agua (2). El agua del depósito se agita mediante un agitador (6) magnético.

Una masa conocida de aproximadamente 1 mg de la formulación (7) que se va a probar se pone sobre el sinterizado y se pone en marcha un cronómetro. En diversos momentos, muestras de 1 cm³ del agua se retiran del depósito y se reemplazan inmediatamente por 1 cm³ de agua desionizada para mantener el volumen en el depósito. La concentración de la sustancia activa en las muestras de 1 cm³ se determina mediante un método adecuado. Por supuesto, el método particular dependerá de la naturaleza de la sustancia activa pero estos métodos serán conocidos por los expertos.

A continuación, se traza una gráfica de la concentración de la sustancia activa en el depósito de agua frente al tiempo.

2) Prueba de formulación estándar

A fin de determinar si un material hidrófobo particular es adecuado o no para retardar la disolución de la sustancia activa, se lleva a cabo la siguiente prueba.

Se prepara una formulación de prueba estándar del siguiente modo:

Una mezcla de sulfato de salbutamol y el material que se va a probar en la relación de 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) se pone en una cámara de un molino de bolas sobre 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro. El volumen de la cámara del molino es aproximadamente 58,8 cm³. Se añaden 5 cm³ de un no disolvente inerte para humedecer la mezcla. El molino se cierra herméticamente y se asegura en una centrífuga Retsch S100. A continuación, la centrifugación se lleva a cabo a 500 rpm durante 240 minutos en total. Una pequeña muestra (aproximadamente 5-10 mg) de polvo húmedo se retira del molino después de 60 minutos. A continuación, la muestra se seca en un horno a 37°C bajo vacío durante 2 horas o tanto como sea necesario para retirar el no disolvente inerte.

Cuando el material hidrófobo es tal que no se pueda encontrar no disolvente adecuado, la mezcla de sulfato de salbutamol y el material hidrófobo se combina en un aparato Mechano-Fusion según se describe anteriormente en el ejemplo 4b).

A continuación, el polvo seco se prueba usando la prueba de disolución estándar dada anteriormente.

El procedimiento se repite usando la sustancia activa en ausencia del material hidrófobo a fin de proporcionar una base de comparación. A continuación, la sustancia activa secada resultante se prueba usando la prueba de disolución estándar.

Si la gráfica de concentración frente al tiempo para la sustancia activa combinada con el material hidrófobo muestra que la sustancia activa en esa combinación se ha disuelto más lentamente que la sustancia activa sola, se considera que el material hidrófobo es adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa.

5 El grado hasta el que el material hidrófobo retarda la disolución de la sustancia activa es una medida de la eficacia del material hidrófobo. En particular, cuando se desee medir el comportamiento de liberación retardada de una formulación particular, eso se puede hacer al llevar a cabo la prueba de disolución estándar dada anteriormente sobre una muestra de las micropartículas que se van a probar y sobre una muestra (de control) de la sustancia activa. Para una comparación real, la distribución del tamaño de partícula de las partículas de la sustancia activa debe ser igual o similar en la muestra de la formulación que se va a probar que en la muestra (de control) de sustancia activa. La velocidad de disolución de la sustancia activa en las micropartículas que se van a probar como un porcentaje de la velocidad de disolución de la sustancia activa sola se puede calcular a continuación mediante la siguiente fórmula:

15
$$\% \text{ de velocidad de disolución} = \frac{TA}{TF} \times 100$$

Donde TA = tiempo empleado para que la concentración de la sustancia activa alcance un máximo para la muestra de sustancia activa sola.

20 Donde TF = tiempo empleado para que la concentración de la sustancia activa alcance un máximo para la muestra de la formulación que se va a probar.

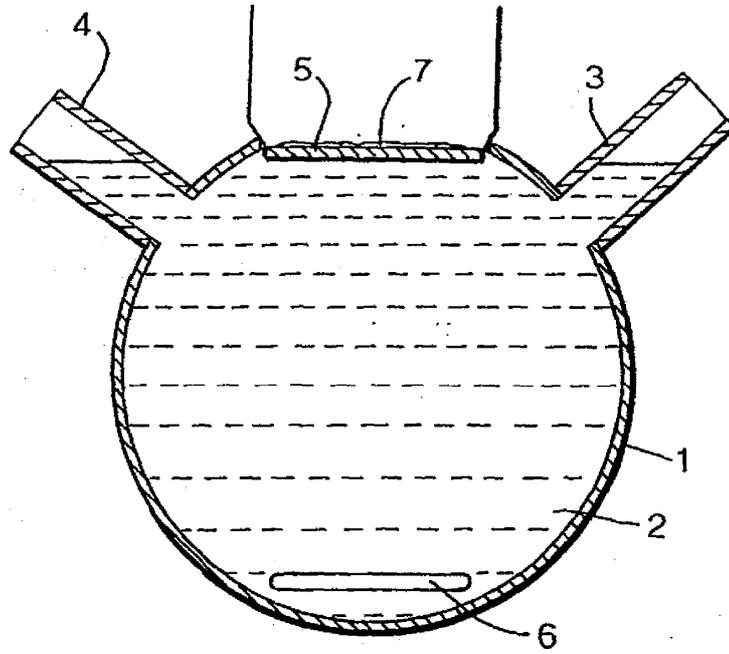
Así, por ejemplo, si la concentración de la sustancia activa en la prueba de disolución sobre la formulación alcanzaba un máximo a los 40 minutos y la concentración de la sustancia activa sola alcanzaba un máximo a los 10 minutos, el % de velocidad de disolución para la formulación sería $10/40 \times 100 = 25\%$, correspondiente a una disminución en la velocidad de disolución de 75%.

25 Un método alternativo es medir el ángulo de contacto. Materiales aditivos que tienen ángulos de contacto mayores de 90° también se consideran materiales aditivos hidrófobos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Micropartículas para el uso en una composición farmacéutica para la administración pulmonar, que comprenden partículas de una sustancia activa que tienen, sobre sus superficies, partículas de estearato magnésico presentes como un revestimiento discontinuo que cubre de promedio al menos 70% de las superficies de las partículas activas y en donde el revestimiento tiene un grosor promedio menor de 1 μm .
2. Micropartículas según la reivindicación 1, que tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de no más de 10 μm .
- 10 3. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que están en la forma de micropartículas aglomeradas.
4. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprenden una sustancia activa que se disuelve rápidamente bajo las condiciones presentes en el pulmón.
- 15 5. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tienen una velocidad de disolución no mayor de 80% de la velocidad de disolución de las partículas de la sustancia activa.
- 20 6. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que la sustancia activa es una o más de: un agonista β , un agente antimuscarínico, un esteroide, una cromona, un agonista de receptores de leucotrienos, un carbohidrato, un péptido o un polipéptido, o un analgésico.
- 25 7. Una composición para inhalación, que comprende micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, preferiblemente en donde la composición bien es adecuada para el uso en un inhalador de polvo seco o bien es adecuada para el uso en un inhalador de dosis medidas presurizado.
- 30 8. Una composición según la reivindicación 7, en donde cuando la composición es un polvo seco, comprende además partículas portadoras.
- 35 9. Una composición según la reivindicación 8, en donde la composición también incluye partículas de excipiente pequeñas, preferiblemente en donde las partículas de excipiente pequeñas tienen un tamaño de partícula entre 5 y 20 μm .
10. Una composición según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que las partículas de excipiente pequeñas están presentes en una cantidad de 1% a 40%, preferiblemente de 5% a 20% basándose en el peso de las partículas portadoras.
- 40 11. Un método para preparar micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de combinar partículas de la sustancia activa con partículas de estearato magnésico en una etapa de molienda, preferiblemente en donde la etapa de molienda implica molienda con bolas, uso de un homogeneizador de alta presión, hacer pasar una mezcla de las partículas de sustancia activa y estearato magnésico, en un líquido, a través de una constricción bajo presión, molienda con chorro, o comprimir una mezcla de partículas activas y estearato magnésico en un hueco de anchura predeterminada, en donde la etapa de molienda comprende lo más preferiblemente Cyclomix o Mechano-Fusion.

Fig.1.



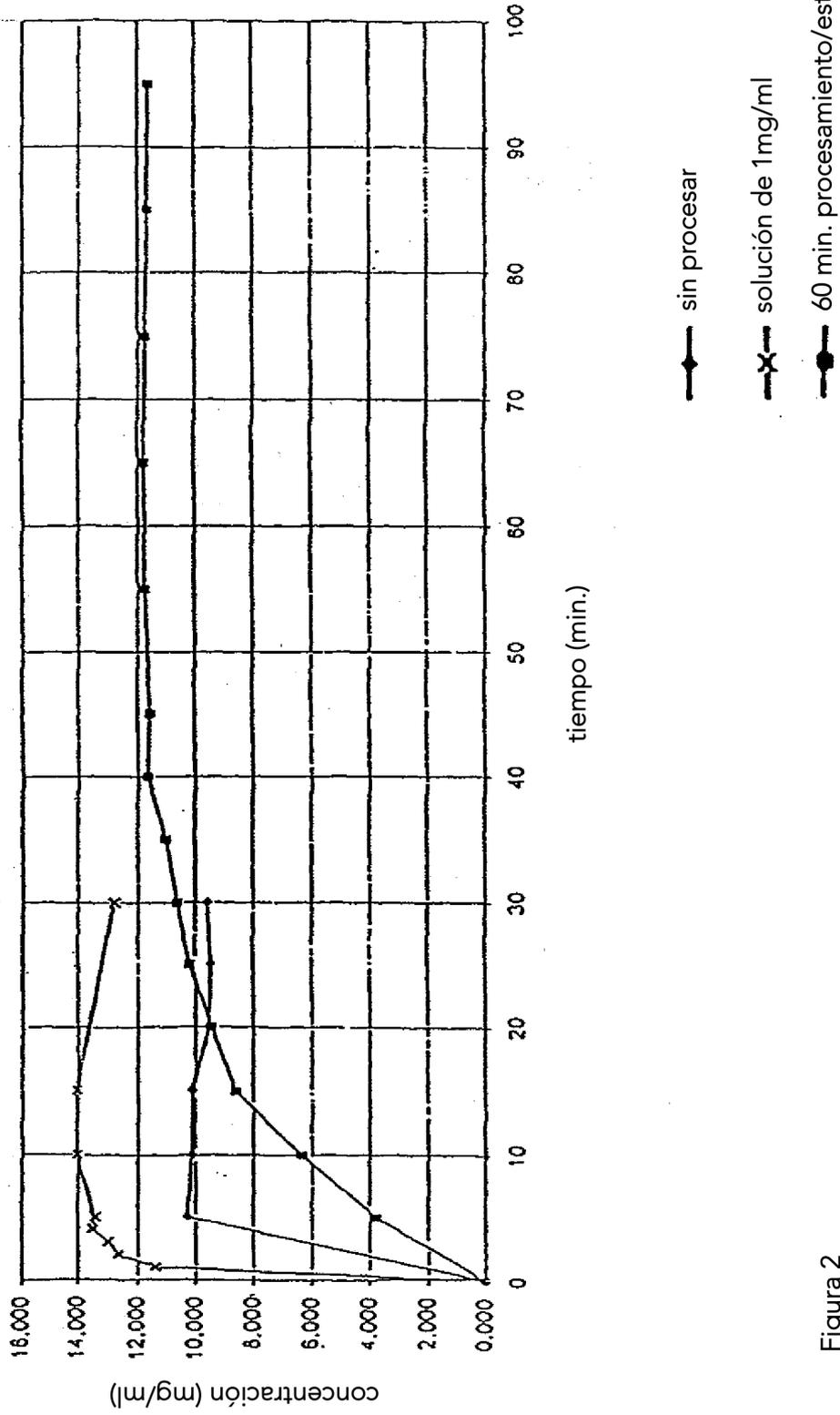


Figura 2

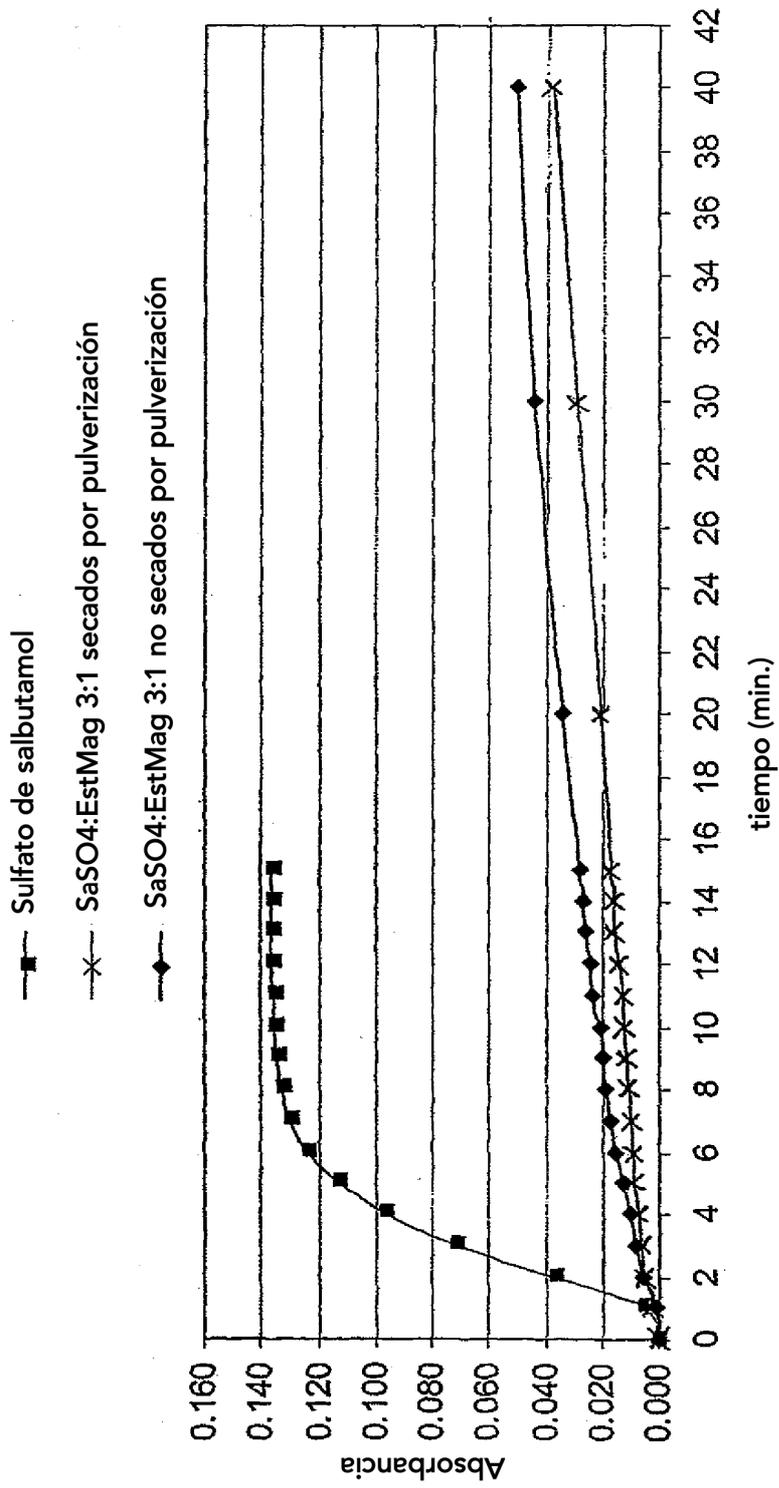


Figura 3

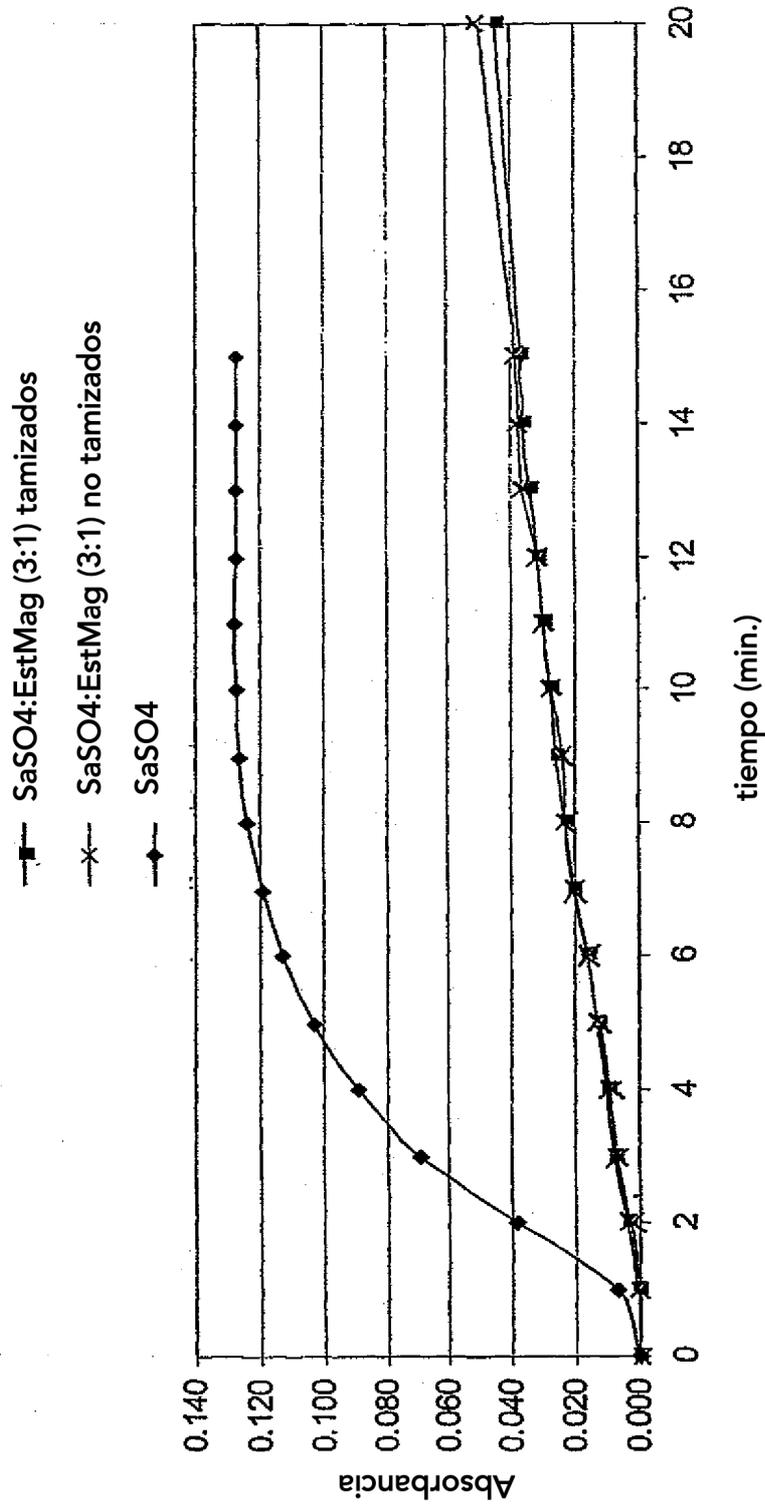


Figura 4

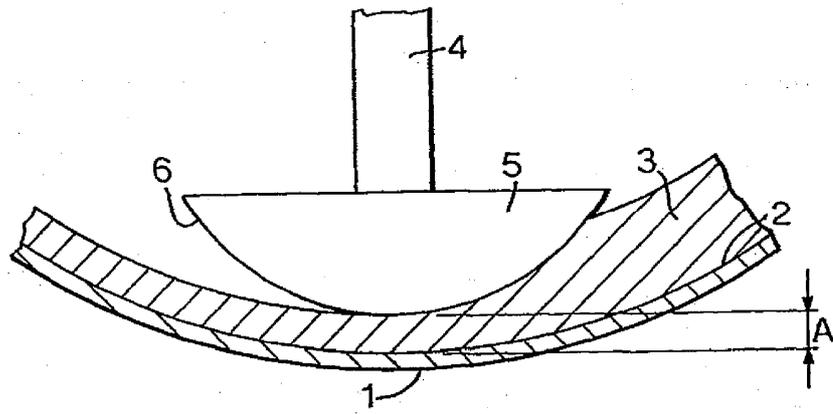


Figura 5

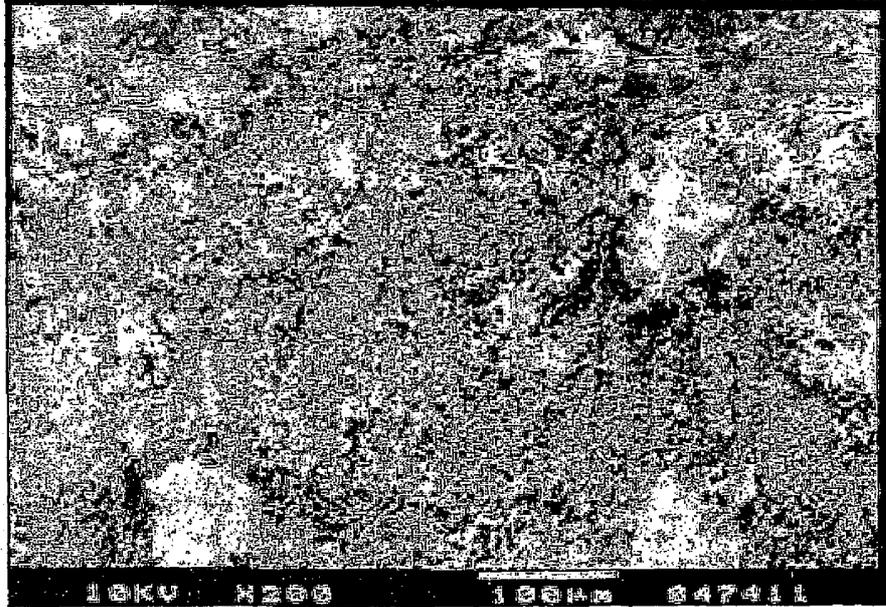


Fig 6

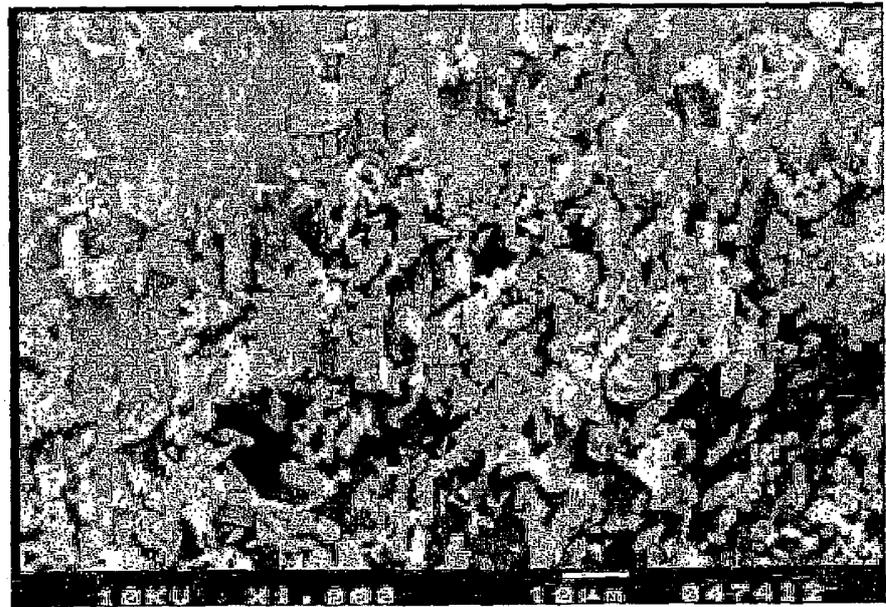


Fig 7