

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 576**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/EP2011/064399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12025496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11748639 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2608769**

54 Título: **Partículas humidificadas que comprenden una sustancia terapéuticamente activa**

30 Prioridad:

**23.08.2010 EP 10173759**

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

**26.06.2020**

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG E.V. (100.0%)  
Hansastraße 27c  
80686 München , DE**

72 Inventor/es:

**RAHMEL, DANIELA;  
TAUT, FRIEDEMANN;  
DE MUYNCK, CHRISTIAN;  
RAST, MARKUS;  
IWATSCHENKO, PETER;  
POHLMANN, GERHARD;  
KOCH, WOLFGANG y  
WINDT, HORST**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 769 576 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

Partículas humidificadas que comprenden una sustancia terapéuticamente activa

**Campo técnico**

5 La invención se refiere a partículas en aerosol y humidificadas que comprenden una sustancia terapéuticamente activa, a procedimientos para generar dichas partículas y a aparatos útiles para llevar a cabo dichos procedimientos.

**Técnica anterior**

10 En numerosos trastornos y situaciones clínicas es deseable introducir una sustancia terapéuticamente activa en las vías respiratorias de un paciente, ya sea para poner directamente en contacto a dicha sustancia con el tejido o los tejidos afectados por una enfermedad (sin la necesidad de administración sistémica con todos sus posibles efectos secundarios), o para lograr la administración sistémica sin pasar por el sistema gastrointestinal con su impacto potencialmente negativo en la estabilidad de la sustancia y el inicio relativamente lento del efecto farmacéutico deseado.

15 Ejemplos de sustancias terapéuticamente activas que ejercen el efecto deseado dentro de los tejidos que recubren las vías respiratorias son los agonistas beta-adrenocéptores de acción corta (SABA) como Salbutamol, los agonistas beta-adrenocéptores de acción prolongada (LABA) como Salmeterol o Formoterol, glucocorticoides como Ciclesonida (todos de los cuales se utilizan para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, en particular COPD) y tensioactivo pulmonar (ver más abajo).

20 Un ejemplo de una sustancia terapéuticamente activa que, después de la administración tópica a las vías respiratorias, se difunde desde los alvéolos al torrente sanguíneo del paciente y, por lo tanto, se transporta a su órgano objetivo, es la insulina (por ejemplo, Exubera de Pfizer).

25 El modo más común de administrar una sustancia terapéuticamente activa a las vías respiratorias es la inhalación de una preparación farmacéutica en forma de una solución, suspensión o polvo seco. Por consiguiente, la primera etapa de un proceso de inhalación es dispersar finamente la preparación farmacéutica que contiene la sustancia terapéuticamente activa en un gas portador, dando como resultado un aerosol de gotas o partículas sólidas. Para asegurarse de que se deposita una fracción lo más grande posible de partículas inhaladas en la sección deseada de las vías respiratorias (y no tiende a impactar las paredes de las vías respiratorias superiores cuando se desea la deposición en el pulmón profundo), es importante que las partículas tengan el tamaño correcto. Más específicamente, se ha encontrado que las partículas que están destinadas a depositarse por inhalación en la mucosa nasal idealmente deberían tener un diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD, ver más abajo) de al menos 10  $\mu\text{m}$ , mientras que las partículas que están destinadas a ingresar al pulmón profundo debe tener un MMAD en el intervalo de 0,05-10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1-5  $\mu\text{m}$  o incluso más preferiblemente de 2-3  $\mu\text{m}$  (ver, por ejemplo, ICRP, 1994. Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publ. 66. Annals of ICRP. 24, 231 (1994); Zhang, L. and Yu, C.P. Empirical equations for nasal deposition of inhaled particles in small laboratory animals and humans; Aerosol. Sci. Technol. 19, 51 (1993); o Yeh, H.C. and Schum, G.M. Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. Bull. Math. Biol. 42, 461 (1980).

30  
35

40 Dependiendo de la formulación particular de una sustancia terapéuticamente activa a ser aplicada por aerosol, se han ideado diferentes soluciones técnicas. Las formulaciones líquidas (generalmente soluciones o suspensiones) se pueden aplicar por aerosol usando nebulizadores como nebulizadores de chorro, nebulizadores de ondas ultrasónicas o inhaladores de dosis medida a presión. El documento DE 195 07 410 divulga el recubrimiento (microencapsulación) de formulaciones líquidas aplicadas por aerosol con una sustancia hidrófoba, en el que cada gotita del aerosol está recubierta con al menos una monocapa de un ácido carbónico o alcohol hidrófobo C1-C18. Las formulaciones en polvo seco se pueden aplicar por aerosol mediante el uso de inhaladores de polvo seco (DPI). Si bien los DPI generalmente aplican por aerosol no más de unas pocas decenas de miligramos en una sola actuación, el aparato de aplicación por aerosol en polvo seco conocido por el documento WO 2006/108558 permite la aplicación por aerosol de varios gramos de sustancia en polvo en el transcurso de un par de minutos y, por lo tanto, es una buena elección cuando grandes cantidades (varios cientos de miligramos o más) de una preparación farmacéutica se administran en forma de aerosol.

45

50 Los pulmones de todos los vertebrados contienen una mezcla de sustancias llamada "tensioactivo pulmonar" o "tensioactivo de pulmón". El tensioactivo pulmonar tiene propiedades con actividad de superficie y reduce la tensión superficial en los alvéolos y las vías respiratorias pequeñas hasta el punto de evitar el colapso de los alvéolos durante la exhalación. La tensión superficial se regula dinámicamente, de modo que el colapso de los alvéolos y las pequeñas vías respiratorias en favor de los más grandes, que es de esperar de acuerdo con la ley de Laplace, se evita mediante la adaptación adecuada de la tensión superficial. Por otro lado, la reducción de la tensión superficial en la región alveolar aumenta la elasticidad pulmonar (es decir, facilita la expansión del pulmón al inspirar). En general, la presencia de tensioactivo pulmonar da como resultado una estructura pulmonar bien equilibrada, histológica y fisiológicamente estable y es vital para la función normal de este órgano.

55

El tensioactivo de pulmón es secretado por los neumocitos alveolares de tipo II en forma de cuerpos lamelares. Estas son unidades compactas de bicapas de fosfolípidos que tienen una alta proporción de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y fosfatidilglicerol (PG). Como componentes esenciales adicionales, el tensioactivo pulmonar contiene proteínas tensioactivas (SP) designadas SP-A, SP-B, SP-C y SP-D.

5 SP-A es una glicoproteína de alto peso molecular que juega un papel decisivo en la regulación de la secreción. Durante la formación de la película superficial monomolecular (el tensioactivo en un sentido estrecho), las proteínas hidrófobas SP-C y, en menor medida, SP-B, desempeñan el papel de "catalizadores termodinámicos". La presencia de estas proteínas acelera significativamente la difusión de la cinética. Es esta aceleración la que hace posible, sin retraso, la adaptación de la composición tensioactiva a los requisitos de tensión superficial predominantes. Estas propiedades se reflejan en el carácter extremadamente hidrófobo de estas proteínas, en particular de SP-C.

10 Mientras que en el momento del nacimiento, los pulmones de los mamíferos contienen una cantidad suficiente de tensioactivo de pulmón endógeno para garantizar la funcionalidad sin restricciones de los pulmones desde el primer aliento, los pulmones de los bebés prematuros (nacidos por debajo de las 32 semanas de gestación, y especialmente aquellos nacidos por debajo de las 29 semanas de gestación) no son lo suficientemente capaces de producir tensioactivo pulmonar, lo que conduce a una deficiencia de la absorción de oxígeno que pone en peligro la vida (síndrome de dificultad respiratoria infantil, IRDS). El IRDS es la principal causa de muerte en bebés prematuros.

15 Durante muchos años, el tratamiento con IRDS y la profilaxis se han realizado con bastante éxito mediante la inyección intratraqueal en bolo de preparaciones líquidas de tensioactivo pulmonar. A partir de estudios piloto, se sabe que las preparaciones de tensioactivo pulmonar también son clínicamente efectivas en el caso del ARDS (Síndrome de dificultad respiratoria del adulto), incluido ALI (lesión pulmonar aguda).

20 Las preparaciones de tensioactivo pulmonar se pueden obtener de los pulmones de animales (por ejemplo, ovejas o vacas) mediante un complicado proceso de extracción y centrifugación (lavado pulmonar o preparación de tejido pulmonar picado), o se pueden fabricar utilizando los componentes individuales como material de partida.

25 El documento WO 92/06703 describe la producción de preparaciones sintéticas de tensioactivo pulmonar evaporando cloroformo a partir de una solución que comprende fosfolípidos (tales como dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE)) y colesterol usando un evaporador rotativo para obtener una película delgada que se resuspende en un regulador, si se desea junto con proteínas adecuadas.

30 Por el documento WO 91/00871 se sabe concentrar una solución orgánica de una preparación de tensioactivo pulmonar que contiene una proteína tensioactiva producida por tecnología genética, para rehidratarla usando un tampón y luego liofilizarla. Sin embargo, el liofilizado resultante tiene la desventaja de que debe rehidratarse a 37 °C durante 15 minutos antes de la administración, lo cual es inconveniente y propenso a errores y, por lo tanto, no es preferido por los usuarios.

35 El documento EP 0 119 056 describe un proceso para la producción de una preparación de tensioactivo pulmonar donde todos los componentes se disuelven en un disolvente orgánico, la solución resultante se concentra hasta secar bajo presión reducida, el residuo resultante se resuspende en un medio acuoso a temperatura elevada durante un período de tiempo prolongado y la suspensión resultante se somete a secado por congelación. Este proceso también es técnicamente muy complicado.

40 El documento EP 0 877 602 divulga un proceso para la preparación de una preparación de tensioactivo pulmonar en polvo mediante soluciones de secado por aspersión de todos los componentes en un disolvente orgánico. El polvo resultante tiene excelentes propiedades con respecto al tamaño de partícula, que típicamente está en el intervalo de 0,5-10 µm o incluso en el intervalo de 1-5 µm, lo que hace que las partículas sean ideales para la inhalación. Sin embargo, en el curso de estudios en animales que implica la inhalación de preparaciones de tensioactivo pulmonar seco obtenidas de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 0 877 602, resultó que los aerosoles de tales partículas de tensioactivo en aire medicinal seco normal exhiben un serio efecto de "apelotonamiento" al entrar en las vías respiratorias de los animales. "Apelotonamiento", como se usa aquí, significa la formación de grandes depósitos de partículas húmedas en la superficie húmeda del tejido que recubre las vías respiratorias. Los depósitos formados en las vías respiratorias pueden alcanzar un tamaño que amenaza con obstruir los bronquios, la tráquea u otras partes de las vías respiratorias, lo que representa un grave riesgo de asfixia para el paciente. Sin tener la intención de estar sujeto a ninguna teoría, una posible explicación para este fenómeno sería que las partículas secas de aerosol se adhieren muy fácilmente a la superficie húmeda de la vía respiratoria, lo que lleva a la deposición tan pronto como una partícula toca la pared de la vía respiratoria, sin que las partículas reboten nuevamente al espacio aéreo interior. Una vez que dicha deposición ha comenzado, se observa una rápida acumulación de una obstrucción. La acumulación rápida podría deberse a una desviación de la geometría interna de las vías respiratorias nativas y, por lo tanto, una mayor probabilidad de deposición, así como al hecho de que los depósitos tensioactivos húmedos no solo son muy pegajosos sino también firmes y, por lo tanto, permiten la acumulación de depósitos de múltiples capas.

Además de la formación de depósitos en las vías respiratorias superiores e inferiores, los depósitos también pueden ocurrir dentro de los lúmenes a través de los cuales el aerosol se conduce hacia las vías respiratorias del paciente, incluidos los tubos y la interfase del paciente per se. Debido a su pequeño diámetro, las puntas nasales (en particular las que se usan para los recién nacidos prematuros) son particularmente propensas a la formación de depósitos tras la administración de partículas secas aplicadas por aerosol para inhalar.

El documento US 2004/020362 A1 divulga un aparato y un procedimiento para producir un flujo laminar difuso continuo para el crecimiento de partículas mediante la condensación de vapores con una difusividad en masa cercana o superior a la difusividad térmica del gas circundante.

El documento WO 03/094900 A1 enseña un procedimiento para administrar un fármaco de amina en forma de aerosol que comprende: calentar un recubrimiento, que incluye una sal de fármaco de amina sobre un sustrato hasta una temperatura suficiente para volatilizar el fármaco de amina del recubrimiento; mediante dicho calentamiento, formar un vapor de fármaco de amina, y durante dicho calentamiento, extraer aire a través de dicho dispositivo, condensar dicho vapor para formar partículas de aerosol.

### Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar partículas que tengan actividad farmacéutica (es decir, una actividad deseable que pueda explotarse con fines terapéuticos), en particular partículas que comprenden tensoactivo pulmonar y/o cualquier otra sustancia terapéuticamente activa, que puede administrarse a un paciente por inhalación y que supera al menos algunos de los inconvenientes de las partículas conocidas de la técnica. Más específicamente, el objeto de la presente invención es proporcionar partículas inhalables que comprendan al menos una sustancia terapéuticamente activa, caracterizada por mostrar una tendencia significativamente reducida a formar aglomerados y depósitos al inhalar dentro de las vías respiratorias superiores e inferiores del paciente.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que este objeto se puede lograr proporcionando partículas en forma aplicada por aerosol que, antes de la inhalación por el paciente pero después de la aplicación por aerosol, se someten a una etapa de humidificación. Aunque podría esperarse lo contrario, es decir, que las partículas humidificadas son más pegajosas y muestran una tendencia más fuerte a formar depósitos firmes ("apelotonados"), al contrario, sorprendentemente resultó que al inhalar un aerosol que contiene partículas con suficiente agua en sus formas superficiales, se forman mucho menos depósitos firmes que un aerosol de partículas esencialmente secas.

Como se usa en este contexto, "esencialmente seco" se refiere al contenido de agua de las partículas en su forma típica de almacenamiento de polvos secos capaces de ser aplicados por aerosol en aplicadores por aerosol disponibles comercialmente. Típicamente, el contenido de agua de dicho polvo seco (sin considerar el agua enlazada químicamente, incluida el agua de hidrato) no es más de aproximadamente 5 % p/p, no más de aproximadamente 3 % p/p, no más de aproximadamente 2 % p/p o incluso no más de aproximadamente 1 % p/p. Por ejemplo, las partículas de tensoactivo pulmonar en polvo seco fabricadas de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 0 877 602 generalmente tienen un contenido de agua de aproximadamente 2 %. En general, "partículas inhalables esencialmente secas" significa partículas inhalables que, cuando están presentes en forma de polvo, son partículas que son fácilmente aplicables por aerosol, en particular usando uno de los dispositivos de aplicación por aerosol conocidos en la técnica (por ejemplo, dispositivos de aplicación por aerosol disponibles comercialmente tales como Flutide® Diskus® (GlaxoSmithKline), Novopulmon® Novolizer® (Viatris), Jethaler® (Ratiopharm), Asmabec® Clickhaler® (Celltech Pharmaceuticals) o Budes® Easyhaler® (Hexal)), sin un contenido de agua que sea suficientemente alto para hacer que las partículas sean demasiado pegajosas para ser aplicadas por aerosol, y sin agua líquida presente, lo que mantendría juntas las partículas mediante fuerzas capilares. Antes de suspenderse en un gas portador ("aplicado por aerosol") en la etapa (b) del procedimiento divulgado a continuación, las partículas inhalables esencialmente secas forman un polvo. Por supuesto, debe mencionarse aquí que cada dispositivo de aplicación por aerosol tiene sus propias características y limitaciones, y un polvo seco dado puede ser fácilmente aplicable por aerosol con un cierto dispositivo de aplicación por aerosol, mientras que no es eficazmente aplicable por aerosol con un dispositivo de aplicación por aerosol diferente. Por lo tanto, en el contexto de esta solicitud de patente, un polvo de partículas inhalables esencialmente secas significa un polvo que puede convertirse en un aerosol por al menos un tipo de dispositivo de aplicación por aerosol habitual.

Una partícula "humidificada" dentro del contexto de esta solicitud de patente tiene un contenido de agua mucho mayor que una partícula esencialmente seca, lo que interferiría con la aplicación por aerosol suave a partículas individuales (las partículas primarias) suspendidas en una corriente de gas portador si se intenta la aplicación por aerosol de partículas humidificadas todavía no aplicadas por aerosol.

Dichas partículas humidificadas de acuerdo con la presente invención que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa se pueden obtener mediante las etapas de:

a. proporcionar partículas inhalables esencialmente secas que comprenden el al menos una sustancia terapéuticamente activa,

5

b. suspender las partículas en un gas portador para obtener un primer aerosol,

c. agregar vapor de agua al primer aerosol para obtener un segundo aerosol que tenga un contenido de agua mayor que el primer aerosol, y

10

d. ajustar la temperatura y/o la presión del segundo aerosol para exceder el punto de condensación del segundo aerosol y causar la condensación de agua sobre las partículas.

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, una "partícula humidificada" como se usa en la presente memoria es una partícula que puede obtenerse realizando las etapas (a) a (d).

15

La adición de vapor de agua al primer aerosol en la etapa (c) para obtener el segundo aerosol se realiza mediante

i. poner en contacto el primer aerosol con una fuente de vapor de agua,

o

ii. mezclar el primer aerosol con un gas o mezcla de gases que contiene vapor de agua,

y, opcionalmente, calentar el aerosol antes o durante la ejecución de la etapa (i) o (ii).

20

La primera etapa (a) requiere proporcionar partículas inhalables esencialmente secas que comprendan al menos una sustancia terapéuticamente activa. "Inhalable" significa que las partículas se pueden suspender en un volumen de gas (por ejemplo, al arrastrarlo a una corriente de gas portador que pasa a través de una cámara de aplicación por aerosol), el paciente puede inspirarlo ("inhalarlo") y, al inhalarlo, están en una fracción suficientemente alta depositada en las superficies de las vías respiratorias para lograr el efecto terapéutico deseado. Por lo general, se pretende el depósito en el pulmón, pero para ciertas aplicaciones puede desearse que el depósito tenga lugar preferentemente en las vías respiratorias superiores, por ejemplo, en la mucosa nasal. Para la administración eficiente de partículas inhaladas al pulmón profundo, es importante que el comportamiento aerodinámico de las partículas se ajuste en consecuencia. Las partículas aplicadas por aerosol demasiado grandes o demasiado pequeñas tenderán a depositarse en las paredes de las vías respiratorias demasiado pronto, evitando que una fracción sustancial de ellas llegue al pulmón profundo debido a la deposición prematura en las vías respiratorias superiores. Dado que la forma particular de una partícula, su tamaño total y su densidad tienen una gran influencia en la tendencia de esta partícula a asentarse o impactar, se ha introducido el concepto del diámetro aerodinámico (AD). El diámetro aerodinámico de una partícula se define como el diámetro de una esfera hipotética de unidad de densidad que tiene la misma velocidad de asentamiento terminal que dicha partícula real, independientemente del tamaño geométrico, forma y densidad que tenga en realidad la partícula. Para describir un aerosol, se ha definido el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD), que es la mediana de la masa de la distribución del tamaño de la masa con respecto al diámetro aerodinámico de las partículas. El MMAD se puede determinar de acuerdo con la norma DIN EN 13544-1:2007, anexo C.3. En la práctica resultó que un MMAD de 0,05-10  $\mu\text{m}$  es adecuado, y un MMAD de 1-5  $\mu\text{m}$  o de 2-3  $\mu\text{m}$  es óptimo, para partículas que deben inhalarse y cuyo destino es el pulmón profundo. Las partículas que están destinadas a depositarse en la mucosa nasal deben tener un diámetro aerodinámico medio en masa de 10  $\mu\text{m}$  o más. Por consiguiente, las partículas inhalables esencialmente secas proporcionadas en la etapa (a) son partículas que, cuando se aplican por aerosol, se caracterizan por un MMAD de 0,05-10  $\mu\text{m}$ , por un MMAD de 1-5  $\mu\text{m}$  o incluso por un MMAD de aproximadamente 2-3  $\mu\text{m}$  cuando se desea el depósito en el pulmón, y se caracteriza por un MMAD de 10  $\mu\text{m}$  o más (por ejemplo, un MMAD de 10-100  $\mu\text{m}$ ) cuando se pretende el depósito en la mucosa nasal. Mientras que después de la humidificación de las partículas en la etapa (d) (es decir, la deposición de agua condensada sobre las partículas aplicadas por aerosol) la MMAD de las partículas cambiará ligeramente, este cambio no convertirá una partícula previamente inhalable (seca) en una partícula no inhalable (humidificada) con un MMAD dramáticamente alterado que impide la deposición en las partes previstas de las vías respiratorias, aunque, por supuesto, la posibilidad de deposición de la partícula puede verse influenciada y cambiada a valores más altos o más bajos. Sin embargo, está claro que, si se pretende depositar grandes cantidades de agua sobre las partículas, el tamaño de las partículas inhalables esencialmente secas proporcionadas en la etapa (a) podría necesitar adaptarse para compensar el cambio en MMAD causado por la carga de agua a las partículas. Por ejemplo, considerando que el segundo aerosol debe estar al final de la etapa (c) a una temperatura de 50 °C y estar saturado con vapor de agua, el aerosol contendría 83,1 g de vapor de agua por metro cúbico. Si este aerosol se enfriara en la etapa (d) hasta 37 °C, la concentración de saturación de vapor de agua se reduciría a 44,0 g/m<sup>3</sup>, lo que hace que 39,1 g de agua estén disponibles para la condensación. Si la concentración de partículas sólidas en el aerosol fuera de 20 g/m<sup>3</sup>, y suponiendo (1) una condensación completa que (2) tiene lugar exclusivamente sobre la superficie de las partículas, el diámetro geométrico de las partículas que tienen densidad unitaria crecería en aproximadamente un 25 %.

60

La etapa (a) se puede realizar de acuerdo con técnicas conocidas de la técnica. Podría ser posible obtener partículas esencialmente secas, adecuadas, del tamaño deseado mediante secado por congelación o por micronización (por ejemplo, mediante molienda, triturado o mediante una técnica más avanzada como cualquiera de los procedimientos SAS [Antisolvente supercrítico], las PGSS [Partículas de soluciones saturadas con gas] o la RESS [expansión rápida de soluciones supercríticas]). Sin embargo, se prefiere obtener las partículas esencialmente secas proporcionadas en la etapa (a) mediante secado por aspersión, ya que el secado por aspersión es un proceso de secado muy delicado para materiales térmicamente sensibles como ciertas sustancias terapéuticamente activas (incluidos péptidos y proteínas), da como resultado una distribución de tamaño de partícula estrecha y permite que el tamaño de partícula se ajuste en el intervalo de tamaño deseable para inhalación. El secado por aspersión puede llevarse a cabo de una manera conocida per se. Esta técnica se describe en detalle en, inter alia, K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 5th ed. 1991, y en J. Broadhead, S.K. Edmond Ronan, C.T. Rhodes, *The Spray Drying of Pharmaceuticals*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 1169 (1992). El principio del secado por aspersión se basa en la atomización de una solución o suspensión del producto a secar en gotitas finas que se secan en una corriente de gas caliente. Los sólidos que quedan después de que el disolvente se haya evaporado se separan de la corriente de gas por medio de un ciclón y/o por una unidad de filtro y se recolectan. Por ejemplo, el documento EP 0 877 602 enseña el secado por aspersión de una preparación de tensioactivo pulmonar que comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), sal de palmitoiloleoilglicerofosfoglicerol amonio (POPG), cloruro de calcio, ácido palmítico y un derivado recombinante de la proteína C tensioactiva pulmonar humana (el derivado "rSP-C"), que da como resultado un polvo seco tensioactivo pulmonar que tiene un tamaño medio de partícula de 1-5  $\mu\text{m}$  que está en el intervalo óptimo para la inhalación de partículas que se van a depositar en el pulmón.

La sustancia terapéuticamente activa puede ser cualquier sustancia que tenga un efecto terapéutico deseado tras la inhalación, incluidos lípidos tales como fosfolípidos, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas como enzimas o anticuerpos, ácidos nucleicos como ARNs, etc. La sustancia terapéuticamente activa también puede ser cualquier mezcla de sustancias que tenga un efecto terapéutico deseado tras la inhalación, tal como un tensioactivo pulmonar natural o artificial. Por ejemplo, el efecto terapéutico de la sustancia terapéuticamente activa puede ejercerse por interacción física con el tejido pulmonar (como es el caso del tensioactivo pulmonar), por el enlace de una molécula a un receptor, por inhibición o activación de una enzima, por acción enzimática per se, mediante el enlace de un anticuerpo a un epítipo específico, por interferencia de ARN, al interactuar con un patógeno presente en las vías respiratorias (incluida la interacción con la replicación del patógeno, la producción de toxinas y/o la secreción de toxinas), etc., independientemente de si el efecto terapéutico deseado tiene lugar ya en el pulmón (u otras partes de las vías respiratorias) o en otros lugares del cuerpo que, después de la inhalación y la absorción, son alcanzados por la sustancia terapéuticamente activa a través del sistema vascular. Ejemplos no limitativos para sustancias terapéuticamente activas que pueden usarse ventajosamente de acuerdo con la invención son agonistas de beta-adrenoceptores de acción corta y prolongada, glucocorticoides y otros esteroides (por ejemplo, ciclesonida), inhibidores de fosfodiesterasa tales como, por ejemplo, inhibidores de PDE4 (en particular Roflumilast) o inhibidores de PDE5 (por ejemplo, Sildenafil), tensioactivo pulmonar natural o artificial, ADNse (por ejemplo, Pulmozyme), insulina, antibióticos, compuestos citoestáticos, compuestos antiinflamatorios, compuestos mucolíticos y cualquier otra sustancia terapéuticamente activa que pueda administrarse ventajosamente a los pulmones de un paciente. En una realización preferida, la sustancia terapéuticamente activa es un tensioactivo pulmonar que ejerce su efecto terapéutico al menos en parte por interacción física con el tejido pulmonar, específicamente por una reducción de la tensión superficial en los alvéolos. En otra realización preferida, la partícula de acuerdo con la invención comprende más de una sustancia terapéuticamente activa. En una realización particularmente preferida, la partícula de acuerdo con la invención comprende más de una sustancia terapéuticamente activa, una de las cuales es tensioactivo pulmonar.

"Tensioactivo de pulmón" (o "tensioactivo pulmonar") se refiere a cualquier sustancia o composición farmacéuticamente aceptable que sea capaz de cumplir al menos parte de las funciones normales del tensioactivo pulmonar natural de mamíferos (en particular humanos). Las preparaciones de tensioactivo pulmonar pueden obtenerse mediante extracción a partir de tejidos naturales (por ejemplo, pulmón bovino, ovino o porcino) o pueden fabricarse a partir de ingredientes individuales como fosfolípidos, proteínas de tensioactivo pulmonar o derivados de los mismos (incluidas proteínas artificiales de tensioactivo pulmonar como el polipéptido KL4), ácidos grasos, sales y otros componentes. Los tensioactivos pulmonares disponibles comercialmente comprenden Alveofact, Curosurf, Exosurf, Infasurf, Pumactant (ALEC), Surfaxin y Survanta. Al menos otro tensioactivo pulmonar, Venticute, ha estado bajo investigación clínica. Ciertas composiciones de tensioactivo pulmonar artificial imitan el tensioactivo pulmonar natural al contener fosfolípidos y al menos un derivado recombinante de la proteína tensioactiva SP-C, como el mutante FF/I llamado "rSP-C" (INN Lusupultide, conocido del documento EP 0 764 172), que es un derivado de truncamiento de SP-C humano que porta mutaciones de tres puntos. En una realización particularmente preferida de la presente invención, la sustancia terapéuticamente activa (o una de las sustancias terapéuticamente activas, si las partículas comprenden más de una sustancia terapéuticamente activa) es un tensioactivo pulmonar que se ha fabricado por secado por aspersión y comprende DPPC, POPG, rSP-C, ácido palmítico y cloruro de calcio. En una realización particularmente preferida adicional, la sustancia terapéuticamente activa es un tensioactivo pulmonar que se ha fabricado de acuerdo con las enseñanzas del documento EP 0 877 602.

Una aplicación importante del tensioactivo pulmonar es realizar al menos partes del papel del tensioactivo pulmonar endógeno natural. Esto puede ser particularmente importante cuando un paciente sufre de una deficiencia de tensioactivo pulmonar endógeno. El tensioactivo pulmonar se puede administrar a los pulmones del paciente para reemplazar los tensioactivos endógenos faltantes o dañados (por ejemplo, en caso de aspiración de contenido gástrico, por actividad proteolítica) ("terapia de reemplazo de tensioactivos"). Los ejemplos donde la función del tensioactivo pulmonar endógeno se ve afectada son ARDS, IRDS, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (en particular exacerbaciones de la COPD) y bronquitis crónica. Otro ejemplo es la deficiencia de tensioactivo pulmonar de los recién nacidos prematuros (en particular de los recién nacidos antes de 32 semanas o incluso antes de 29 semanas de gestación).

Sin embargo, debe entenderse que todo lo mencionado aquí con respecto a la sustancia o sustancias terapéuticamente activas pretende ser solo un ejemplo y no debe interpretarse como una limitación del alcance de las reivindicaciones.

En la etapa (b), las partículas proporcionadas en (a) se separan y suspenden en un gas portador, dando como resultado un aerosol. El gas portador puede ser cualquier gas o mezcla de gases que sea aceptable para la inhalación de un paciente. Preferiblemente, el gas portador es aire, por ejemplo, aire medicinal de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.3 (véase más adelante). En una realización, el aire se enriquece con oxígeno. En otra realización, el aire se carga con uno o más gases seleccionados de óxido nítrico y gases que tienen un efecto narcótico y/o anestésico. La suspensión de las partículas en un gas portador puede realizarse usando una variedad de técnicas y dispositivos de aplicación por aerosol conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento WO 2006/108558 divulga un aparato de aplicación por aerosol que es particularmente adecuado para este propósito. Las partículas por suspender se almacenan como un polvo en un depósito y son succionadas por una subpresión generada por pulsos de presión hacia una cámara de aplicación por aerosol, donde son arrastradas por el flujo de gas pulsado. Este aparato es particularmente eficiente y permite la aplicación por aerosol de grandes cantidades de sustancias en polvo, lo que lo convierte en una excelente opción para realizar la presente invención. Para evitar aglomeraciones durante el proceso de aplicación por aerosol, la humedad relativa del gas portador utilizado para generar el primer aerosol no debe ser demasiado alta. Preferiblemente, la humedad relativa del gas portador es del 20 % o inferior. Aún más preferido es una humedad relativa que no exceda el 10 %. En una realización particularmente preferida, el gas o la mezcla de gases utilizada para generar el primer aerosol es aire medicinal estandarizado como está disponible en prácticamente cualquier hospital grande. Por lo general, este aire estará en conformidad con los requisitos para el aire medicinal según lo definido, por ejemplo, en la Farmacopea Europea 6.3, 1238, que requiere que el contenido de agua del aire medicinal no sea superior a 67 ppm (V/V) según se determina utilizando un higrómetro eléctrico (ver también DIN EN ISO 7396-1). Si bien la expansión del gas portador presurizado dentro del aparato de aplicación por aerosol de acuerdo con el documento WO 2006/108558, que tiene lugar durante e inmediatamente después del proceso de aplicación por aerosol propiamente dicho, puede aumentar temporalmente la humedad relativa del gas portador (que ahora contiene las partículas aplicadas por aerosol), en esta etapa, la humedad relativa del aerosol seguirá estando muy por debajo del 100 %, por lo que no se producirá condensación de agua. Usando aire medicinal para la generación de aerosoles en la etapa (b), el primer aerosol resultante estará bastante seco (es decir, tendrá una humedad relativa baja) y para exceder el punto de condensación al realizar la etapa (d) la temperatura y/o la presión del aerosol necesitaría ser cambiada drásticamente. Para alcanzar el objetivo de exceder el punto de condensación mediante cambios más sutiles de las condiciones, en la etapa (c) se agrega vapor de agua. De esta manera, la humedad relativa se puede aumentar de, por ejemplo, menos del 20 % a poco menos del 100 % (o, en términos más generales, a un valor que esté tan cerca del punto de condensación como se desee). Ahora, después de ajustar el contenido de agua del primer aerosol y, por lo tanto, su humedad relativa a un valor alto (lo que resulta en un "segundo aerosol", que corresponde al primer aerosol después de que se haya agregado vapor de agua), solo alteraciones relativamente pequeñas de temperatura y/o presión del aerosol son necesarias para superar el punto de condensación y, por lo tanto, para provocar el inicio de la condensación de agua deseada sobre las superficies de las partículas.

Una posibilidad de agregar vapor de agua al primer aerosol en la etapa (c) para obtener el segundo aerosol es mezclar el primer aerosol con un gas o una mezcla de gases que contiene vapor de agua. Mientras que tal mezcla del aerosol con un gas que contiene vapor de agua es relativamente fácil de lograr, el efecto de dilución es una desventaja. Por consiguiente, sería deseable agregar solo vapor de agua al primer aerosol, sin ningún gas portador adicional o similar. Así, en una realización preferida, el primer aerosol se pone en contacto con una fuente de vapor de agua. "Una fuente de vapor de agua" significa un límite de fase en el cual el vapor de agua pasa de una primera fase a una segunda fase, siendo la segunda fase la fase gaseosa del aerosol. En el caso más simple, la primera fase sería agua líquida (preferiblemente a temperatura elevada para aumentar la presión de vapor de agua), y el aerosol fluiría sobre una cierta cantidad de agua con la superficie del agua formando dicho límite de fase. En una realización preferida, el agua líquida está separada del aerosol por una barrera semipermeable que es permeable al vapor de agua, pero esencialmente impermeable bajo las condiciones aplicadas al agua líquida. Preferiblemente, la barrera semipermeable es una membrana que generalmente está hecha de un material sintético tal como, por ejemplo, Nafion, Goretex o Sympatex. En una realización, la barrera semipermeable está hecha de un material finamente perforado. En otra realización, la barrera semipermeable

está hecha de un material hidrófobo pero permeable al agua tal como, por ejemplo, silicona. En otra realización más, la barrera semipermeable está hecha de material sinterizado, de cerámica o de cualquier otro material que tenga las propiedades deseadas para permitir que el vapor de agua ingrese al flujo de aerosol mientras retiene el agua en forma líquida.

- 5 Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la fuente de vapor de agua de acuerdo con (i) es una barrera semipermeable, y la adición de vapor de agua al primer aerosol se logra haciendo fluir el primer aerosol a través de la cámara de humidificación de un humidificador, el humidificador caracterizándose por dicha barrera semipermeable que separa al primer aerosol en la cámara de humidificación, del agua, a una temperatura de 37-100 °C, preferiblemente a una temperatura de 45-75 °C o de 50-60 °C, en una segunda  
10 cámara, y cuya barrera semipermeable permite el paso de vapor de agua desde la segunda cámara a la cámara de humidificación. Se prefiere además que dicha barrera semipermeable permita el paso de calor desde la segunda cámara a la cámara de humidificación. Los humidificadores que comprenden una barrera semipermeable y que son útiles para agregar vapor de agua a una corriente de gas a inhalar se conocen, por ejemplo, por los documentos DE 38 19 988, EP 0 794 809, EP 1 522 326, EP 1 790 371, EP 1 820 530, US  
15 4,773,410, US 2009/000620, WO 01/41854 o WO 2005/097307.

En una realización preferida, la cámara de humidificación y la segunda cámara que contiene agua a temperatura elevada se colocan concéntricamente entre sí, con la segunda cámara rodeando la cámara de humidificación tubular (Figura 3). El humidificador puede tener una configuración lineal, rotacionalmente simétrica. Sin embargo, por ejemplo, si se deben tratar limitaciones de espacio, también es posible proporcionar el humidificador en una  
20 configuración plegada (por ejemplo, que tenga la forma de una "U") o en una configuración helicoidal, en bucle o en espiral. Por lo general, la cámara de humidificación tendrá una longitud de 10-30 cm, 15-25 cm o aproximadamente 20 cm. Sin embargo, también son concebibles otras longitudes, siempre que, bajo las condiciones particulares elegidas, se agregue la cantidad deseada de vapor de agua al aerosol que fluye a través del humidificador.

25 La cantidad de vapor de agua que pasa el límite de fase y entra en el flujo de aerosol por tiempo y área, depende de la conductividad de la barrera semipermeable para el vapor de agua (es decir, la facilidad con la que el vapor de agua puede cruzar dicha barrera), de la presión de vapor del agua líquida (que aumenta con la temperatura) y con la presión parcial del vapor de agua ya presente en la fase gaseosa. Para permitir que la cantidad deseada de vapor de agua entre en el flujo de fase gaseosa, la temperatura del agua generalmente no será inferior a 37  
30 °C. Preferiblemente, la temperatura del agua estará en el intervalo de 45-75 °C o en el intervalo de 50-60 °C.

En una realización preferida, simultáneamente a o antes de agregar vapor de agua en la etapa (c), el primer aerosol se ajusta a una primera temperatura entre 20 °C y 100 °C. Por lo general, el gas portador empleado para suspender las partículas en la etapa (b) tendrá una temperatura cercana a la temperatura ambiente, y el aerosol humidificado finalmente se administrará a un paciente a una temperatura que no exceda significativamente los  
35 37 °C, pero también puede estar a aproximadamente temperatura ambiente o incluso por debajo. La inclusión de una etapa de calentamiento simultáneamente a o antes de agregar vapor de agua permite aumentar enormemente de manera transitoria la capacidad del aerosol para el vapor de agua. En consecuencia, se puede agregar una cantidad considerable de vapor de agua al primer aerosol en la etapa (c). Una vez que se ha absorbido la cantidad deseada de vapor de agua (lo que resulta en el segundo aerosol), el contenido de agua de la fase gaseosa generalmente está cerca de la saturación, son suficientes pequeños ajustes de temperatura y/o la presión del aerosol para superar el punto de condensación y, por lo tanto, provocar la condensación de agua sobre la superficie de las partículas. En una realización preferida, esto se logra (dando como resultado el inicio de la condensación de agua sobre las partículas) bajando la temperatura del segundo aerosol desde una primera temperatura hasta una segunda temperatura. En la práctica, calentar el primer aerosol hasta una temperatura en el intervalo de 45-75 °C o en el intervalo de 50-60 °C resultó ser muy ventajoso con respecto a la cantidad de  
40 agua disponible para la condensación sobre las partículas antes de la administración al paciente. En una realización particularmente preferida, la condensación de agua sobre las partículas en la etapa (d) se logra calentando el primer aerosol antes o durante la adición de vapor de agua en la etapa (c) hasta una primera temperatura en el intervalo de 45-75 °C o 50-60 °C y, después de haber agregado vapor de agua, enfriar el (segundo) aerosol resultante nuevamente hasta una segunda temperatura en el intervalo de 15-45 °C, en el intervalo de 18-40 °C o, incluso más preferiblemente, a una segunda temperatura de aproximadamente 20 °C o aproximadamente 37 °C.  
45

Si bien el calentamiento del primer aerosol hasta la primera temperatura se puede lograr mediante cualquier técnica de calentamiento conocida en la técnica, se prefiere que dicho calentamiento se realice simultáneamente y se realice al menos en parte mediante la adición de vapor de agua. El calor requerido puede ser transportado desde la fase de agua en el humidificador a la fase gaseosa del aerosol, en parte en forma de calor del vapor de agua (es decir, la energía cinética de las moléculas de agua en la fase gaseosa) y en parte por conducción de calor a través del límite de fase (y, si corresponde, a través de la barrera semipermeable). En dicha configuración, el humidificador, además de agregar vapor de agua al aerosol, cumple una segunda función como intercambiador de calor, y al salir del humidificador, el aerosol tendrá un mayor contenido de vapor de agua y  
50 estará a una temperatura más alta que antes.  
55  
60

En la etapa (d), la temperatura y/o la presión del segundo aerosol se ajustan para que excedan el punto de condensación del segundo aerosol. Esto se puede lograr mediante diferentes medidas, que se analizan más adelante. Una vez que se excede el punto de condensación, el agua comienza a condensarse, y la zona dentro del aparato donde se excede el segundo punto de condensación del aerosol puede llamarse "zona de condensación". En general, la condensación tiene lugar dondequiera que estén presentes los núcleos de condensación, o cuando se alcanza una sobresaturación muy alta. Debido a su enorme superficie, las partículas aplicadas por aerosol con un tamaño en el intervalo de micrómetros son excelentes núcleos de condensación. En consecuencia, la condensación de agua de la fase gaseosa sobre la superficie de las partículas aplicadas por aerosol es un medio muy eficiente para cargar agua en las partículas y, por lo tanto, humedecerlas. Este principio per se es bien conocido en la técnica. Para permitir que la cantidad deseada de agua se deposite por condensación sobre las partículas en aerosol, la cantidad absoluta de vapor de agua presente en la fase gaseosa y que es capaz de condensarse bajo las condiciones elegidas en la etapa (d) debe ser suficientemente alta. La cantidad de agua condensada requerida dependerá, entre otros, de la superficie de las partículas aplicadas por aerosol presentes en la zona de condensación y del contenido de agua relativo deseado de cada partícula individual. También debe tenerse en cuenta que una cierta cantidad de agua también puede condensarse sobre las paredes de contención de la zona de condensación (que, en una realización preferida, es un tubo o conducto a través del cual fluye el segundo aerosol; ver más abajo (el "segundo conducto")).

Una posibilidad de exceder el punto de condensación y provocar la condensación de agua en las partículas es disminuir la temperatura del segundo aerosol desde una primera temperatura hasta una segunda temperatura, disminuyendo así la cantidad máxima de agua gaseosa que puede estar presente en la fase gaseosa. La primera temperatura del segundo aerosol generalmente será la temperatura a la cual el segundo aerosol sale del humidificador y, por lo tanto, la primera temperatura del segundo aerosol generalmente está en el intervalo de 20 °C a 100 °C. Se prefiere que la primera temperatura esté en el intervalo de 45 °C a 75 °C o en el intervalo de 50 °C a 60 °C. En una realización preferida, la aplicación por aerosol de las partículas en la etapa (b) tiene lugar a temperatura ambiente (del recinto), y el primer aerosol obtenido se calienta hasta dicha primera temperatura durante el paso a través del humidificador como se describe anteriormente. La segunda temperatura debe ser suficientemente baja no solo para permitir el grado deseado de condensación, sino también para permitir la administración del segundo aerosol enfriado a un paciente, sin presentar ninguna molestia o incluso riesgo para la salud del paciente. En consecuencia, la segunda temperatura generalmente estará en el intervalo de 15 °C a 45 °C. Más a menudo, la segunda temperatura está en el intervalo de 18 °C a 40 °C, y preferiblemente la segunda temperatura es de aproximadamente 20 °C o aproximadamente 37 °C, en particular entre 36 °C y 37 °C.

Preferiblemente, la reducción de la temperatura del segundo aerosol desde una primera temperatura hasta una segunda temperatura se logra moviendo el segundo aerosol a lo largo de una ruta predeterminada dentro de un aparato desde un área que tiene una temperatura más alta a un área que tiene una temperatura más baja, permitiendo que el calor fluya a lo largo del gradiente de temperatura entre el aerosol y su entorno mantenido a una temperatura más baja. En una realización preferida, la ruta predeterminada está definida por un conducto en forma de tubo y el segundo aerosol fluye a través de dicho tubo, logrando la disminución de la temperatura del aerosol por un flujo neto de calor desde el lumen del tubo hacia el exterior del tubo, estando dicho exterior a una temperatura más baja que la temperatura a la cual el segundo aerosol ingresa al tubo. En consecuencia, dicho tubo tiene dos funciones: primero, sirve para enfriar el segundo aerosol por debajo de su punto de condensación, permitiendo que tenga lugar la condensación de agua sobre las partículas aplicadas por aerosol, y segundo conduce el segundo aerosol desde el humidificador a la interfase del paciente desde donde ingresa a las vías respiratorias del paciente. "Interfase del paciente", como se usa en la presente memoria, significa cualquier interfase adecuada entre el dispositivo usado para la generación de las partículas de acuerdo con la invención y las vías respiratorias del paciente. Por ejemplo, en el contexto de la presente invención, se pueden emplear dispositivos de administración tales como máscaras faciales, cánulas nasales, puntas nasales o tubos endotraqueales como se conoce en la técnica como interfase del paciente.

En una realización preferida, el exterior del tubo está formado esencialmente por aire ambiental que tiene temperatura ambiente. En una segunda realización preferida, el exterior del tubo está formado esencialmente por un medio refrigerante gaseoso o líquido que se ajusta a una temperatura predeterminada o intervalo de temperatura, formando dicho medio opcionalmente un flujo a contracorriente en relación con el flujo de aerosol. Un ejemplo para dicha segunda realización sería el uso de un intercambiador de calor que tiene dos compartimientos colocados concéntricamente, uno es el tubo a través del cual fluye el aerosol y el otro es un compartimento a través del cual fluye un medio refrigerante gaseoso o líquido y que rodea el tubo a lo largo de al menos parte de la longitud del tubo.

Si bien no hay restricciones particulares en la forma exacta del tubo, generalmente el tubo será cilíndrico o cónico. Se ha encontrado que es preferible una longitud del tubo de 40 cm a 140 cm, siendo aún más preferible una longitud de 70 cm a 100 cm. También se descubrió que es preferible un diámetro interno del tubo de 1 mm a 5 mm, siendo aún más preferible un diámetro interno de 3,5 mm a 4,5 mm. Un tubo particularmente preferido es esencialmente cilíndrico, tiene una longitud de aproximadamente 80 cm y un diámetro interno de aproximadamente 4 mm.

Se prefiere un caudal del segundo aerosol a través del tubo de  $0,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  a  $6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , siendo aún más preferido un caudal de  $0,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  a  $2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ .

Para mover el segundo aerosol a lo largo de dicho camino predeterminado desde un área que tiene una temperatura más alta a un área que tiene una temperatura más baja (es decir, en la realización preferida anterior, para hacer que el aerosol fluya a través de dicho tubo), puede emplearse una corriente de gas portador (que preferiblemente es aire o aire enriquecido con oxígeno). En una realización preferida, el aparato usado para la generación de las partículas de acuerdo con la invención comprende en conexión de flujo de fluido entre sí una entrada conectada con una fuente de gas portador, un dispositivo de aplicación por aerosol como se mencionó anteriormente (la "unidad de aplicación por aerosol", donde las partículas esencialmente secas se arrastran en el gas portador para formar un primer aerosol), un primer conducto (por ejemplo, un tubo), un humidificador, un segundo conducto (por ejemplo, un tubo) y una interfase del paciente (o un puerto que permite la conexión de una interfase de paciente en conexión de flujo de fluido con el segundo conducto). En esta realización, una corriente de gas portador ingresa al aparato a través de la entrada y, en la unidad de aplicación por aerosol, las partículas esencialmente secas son arrastradas en esta corriente de gas portador para formar un primer aerosol. Luego, el primer aerosol es conducido por el primer conducto al humidificador, donde se agrega vapor de agua y, al mismo tiempo, el aerosol se calienta hasta una primera temperatura (por ejemplo,  $50 \text{ }^\circ\text{C}$ - $60 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Al salir del humidificador, el aerosol está a la primera temperatura y tiene una presión parcial de vapor de agua cercana a la saturación (el "segundo aerosol"). El segundo aerosol sale del humidificador a través del segundo conducto en el que se deja enfriar. Al enfriarse, tiene lugar la condensación de agua sobre las partículas, y las partículas esencialmente secas se convierten individualmente en partículas humidificadas de acuerdo con la invención. Después de fluir a través del segundo tubo, el segundo aerosol llega a la interfase del paciente desde donde el paciente puede tomarlo ("inhalarlo") al inspirar.

En general, dicha corriente de gas portador es causada por una diferencia de presión entre la entrada y las partes del aparato descrito que se colocan más corriente abajo, por ejemplo, la interfase del paciente. En una realización preferida, el gas portador se proporciona a una presión superior a la presión atmosférica y se extrae directamente de un sistema de compresor (por ejemplo, como se usa para proporcionar aire comprimido a los hospitales) o de un cilindro de presión.

Otra posibilidad para exceder el punto de condensación en la etapa (d) es reducir la presión del segundo aerosol desde una primera presión hasta una segunda presión de modo que el enfriamiento adiabático exceda el punto de condensación del aerosol (es decir, el enfriamiento causado por la expansión adiabática), disminuyendo así la cantidad máxima de agua gaseosa que puede estar presente en el segundo aerosol. Preferiblemente, la segunda presión será aproximadamente la presión atmosférica, ya que esto evitará la necesidad de cualquier cambio de presión adicional antes de que el aerosol llegue a las vías respiratorias del paciente. En una realización, la aplicación por aerosol de las partículas y la adición de vapor de agua al primer aerosol (y, opcionalmente, el calentamiento del aerosol) tiene lugar a presión elevada, por ejemplo, a una presión en exceso de  $1-2 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ . El segundo aerosol resultante se expande, por ejemplo, fluyendo a través de una boquilla hacia una cámara de expansión que permite la expansión hasta presión atmosférica. En una realización, la cámara de expansión es idéntica al segundo conducto que conecta el humidificador con la interfase del paciente. Siempre que la humedad relativa del aerosol presurizado a la temperatura dada sea lo suficientemente alta, tras la expansión del segundo aerosol, se superará el punto de condensación, dando como resultado la condensación deseada de agua sobre las partículas. Desde la cámara de expansión, el segundo aerosol que contiene las partículas humidificadas de acuerdo con la invención es conducido a la interfase del paciente y entra en las vías respiratorias del paciente.

Usualmente, el ajuste de la temperatura y/o la presión del segundo aerosol requerido para exceder el punto de condensación del aerosol se lleva a cabo dentro de 0,1-2 segundos, preferiblemente dentro de aproximadamente 1 segundo. En consecuencia, el proceso de condensación en la etapa (d) usualmente toma 0,1-2 segundos, preferiblemente aproximadamente 1 segundo, de tiempo.

Sorprendentemente, la absorción de agua condensada cambia drásticamente la tendencia de las partículas aplicadas por aerosol a formar depósitos firmes sobre las superficies de las vías respiratorias a las que se administra el aerosol. En un estudio experimental realizado para evaluar el efecto en el que se basa la presente invención, tanto un aerosol de partículas secas de acuerdo con la técnica (un "aerosol no humidificado") como un aerosol de partículas humidificadas de acuerdo con la invención (un "aerosol humidificado"), de una preparación de tensioactivo pulmonar se administraron por inhalación a las vías respiratorias de los cerdos. Si bien la administración del aerosol no humidificado, como se conoce en la técnica, causó grandes depósitos en la tráquea que podrían representar una grave amenaza de asfixia para un paciente (Figura 4a), después de la administración de un aerosol del mismo material, que, sin embargo, antes de la administración se había humidificado de acuerdo con la invención, no se pudieron observar depósitos (Figura 4b).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una serie de ventajas inesperadas sobre la técnica:

- seguridad significativamente mejorada, ya que la formación de depósitos y coágulos en las vías respiratorias del paciente se reduce o incluso se suprime por completo,

- eficiencia mejorada, ya que prácticamente todo el material aplicado por aerosol está disponible para ingresar a las vías respiratorias inferiores y los pulmones profundos en forma finamente dispersa, sin pérdidas significativas en forma de depósitos y coágulos, y

- ventaja económica, ya que se pueden minimizar los esfuerzos para eliminar de los tubos los depósitos después de inhalación, la interfase del paciente y similares.

Las partículas de acuerdo con la invención proporcionan un medio altamente eficiente para introducir por inhalación sustancias terapéuticamente activas (o, más precisamente, preparaciones farmacéuticas que contienen una o más sustancias terapéuticamente activas) en los pulmones de un paciente, haciéndolas de uso en terapia. En una realización, se usan en el tratamiento de una enfermedad del sistema respiratorio, por ejemplo, IRDS (síndrome de dificultad respiratoria infantil) incluyendo IRDS de bebés prematuros, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria adquirida), COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o CF (fibrosis quística). Una aplicación particularmente preferida de las partículas de acuerdo con la invención (las partículas que en este caso comprenden tensioactivo pulmonar) es el uso para la terapia con tensioactivos de neonatos prematuros que no tienen, o aún no tienen cantidades suficientes, de tensioactivo pulmonar endógeno. Los recién nacidos prematuros para los cuales dicha terapia con tensioactivo es particularmente ventajosa son aquellos nacidos por debajo de las 32 semanas de gestación o incluso nacidos por debajo de las 29 semanas de gestación. Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento de tratamiento, que comprende la administración de partículas, como se describe con anterioridad, a las vías respiratorias de un paciente que lo necesita.

Un objeto adicional de la presente invención es un aparato para la generación de partículas como se describe anteriormente. Tal aparato generalmente comprende los siguientes elementos:

- (1) una unidad de aplicación por aerosol capaz de aplicar por aerosol partículas inhalables esencialmente secas, teniendo la unidad de aplicación por aerosol una entrada acoplable a una fuente de gas portador y una salida,
- (2) un humidificador que comprende una entrada, una cámara de humidificación y una salida, siendo la entrada y la salida a través de la cámara de humidificación en conexión de flujo de fluido entre sí, la cámara de humidificación comprende una fuente de vapor de agua,
- (3) ya sea
  - (3a) una interfase del paciente que tiene una entrada y al menos una salida, permitiendo la interfase del paciente la administración a través de al menos una salida por inhalación del aerosol de partículas humidificadas a las vías respiratorias de un paciente,
  - o
  - (3b) un puerto conectable a una interfase del paciente, el puerto permite conducir el aerosol de partículas humidificadas a dicha interfase de paciente para la administración por inhalación al paciente,
- (4) un primer conducto que conecta la salida de la unidad de aplicación por aerosol con la entrada del humidificador,
- (5) un segundo conducto que conecta la salida del humidificador con la entrada de la interfase del paciente o con el puerto conectable a una interfase del paciente, permitiendo que el segundo conducto ajuste la temperatura y/o la presión del aerosol.

Como se mencionó anteriormente, en una realización preferida, la unidad de aplicación por aerosol es un dispositivo como se divulga en el documento WO 2006/108558. Se prefiere particularmente que el dispositivo tenga además las modificaciones divulgadas en la solicitud europea de patente EP09158625.5 y la correspondiente solicitud PCT WO 2010/122103.

El humidificador ya se ha descrito anteriormente. En una realización preferida, la pared de la cámara de humidificación comprende una barrera semipermeable que separa la cámara de humidificación del agua líquida calentada en una segunda cámara, la barrera semipermeable permite el paso de vapor de agua desde la segunda cámara a la cámara de humidificación mientras evita el paso de agua líquida desde la segunda cámara a la cámara de humidificación.

Una divulgación adicional es el uso de un aparato como se describe anteriormente para la preparación de las partículas como se describe anteriormente.

Una divulgación adicional es el uso de una preparación secada por aspersion de al menos una sustancia terapéuticamente activa para la preparación de partículas humidificadas como se describe anteriormente.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de una composición, la composición que comprende partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, para la preparación de partículas humidificadas.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición, la composición que comprende partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, para la preparación de partículas humidificadas para su uso en terapia.

5 Una divulgación adicional es una composición, la composición que comprende partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, para la preparación de partículas humidificadas para su uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema respiratorio, por ejemplo IRDS (síndrome de dificultad respiratoria infantil) incluyendo IRDS de recién nacidos e IRDS de bebés prematuros, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria adquirida), COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o CF (fibrosis quística).

10 Un objeto adicional de la presente invención es un paquete o producto comercial para la preparación de partículas humidificadas, que comprende (i) partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, (ii) instrucciones (por ejemplo, en forma de una etiqueta o folleto) para preparar partículas humidificadas, y opcionalmente (iii) un aparato para la preparación de partículas humidificadas como se describe anteriormente.

15 Una divulgación adicional es un procedimiento de tratamiento, que comprende administrar partículas humidificadas a un paciente que lo necesite. En una realización preferida, dichas partículas humidificadas comprenden tensioactivo pulmonar. En una realización preferida adicional, dicho paciente padece una enfermedad del sistema respiratorio, por ejemplo, IRDS (síndrome de dificultad respiratoria infantil) que incluye IRDS de recién nacidos e IRDS de bebés prematuros, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria adquirida),  
20 COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o CF (fibrosis quística).

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para la generación de un aerosol de partículas que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, que comprende las siguientes etapas:

- a. proporcionar partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa,
- 25 b. suspender las partículas de la etapa (a) en un gas portador para obtener un primer aerosol,
- c. agregar vapor de agua al primer aerosol para obtener un segundo aerosol que tenga un contenido de agua mayor que el primer aerosol, y
- 30 d. ajustar la temperatura y/o la presión del segundo aerosol para exceder el punto de condensación del segundo aerosol y causar la condensación de agua sobre las partículas.

35 En una realización particularmente preferida de la invención como se divulga, la al menos una sustancia terapéuticamente activa comprende tensioactivo pulmonar.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Producción de partículas de tensioactivo pulmonar secadas por aspersión

40 Se disolvieron 7,0 g de 1,2-dipalmitoil-3-sn-fosfatidilcolina (DPPC), 2,5 g de 1-palmitoil-2-oleoil-3-sn-fosfatidilglicerol de sodio (POPG-Na), 205 mg de dihidrato de cloruro de calcio y 250 mg de ácido palmítico, en 300 ml de 2-propanol/agua (85:15) calentado a 60 °C. Después de enfriar la solución a 20 °C, la solución se mezcló con 350 ml de una solución de rSP-C FF/I (INN: Lusupultide) en cloroformo/metanol 9:1 (c = 429 mg/l). La solución resultante se secó por aspersión utilizando un aparato de secado por aspersión Büchi B 191. El gas de secado era aire que estaba a 90 °C al entrar a la cámara de secado y estaba a 52 °C-54 °C al salir de la cámara de secado. Se obtuvo un polvo blanquecino y suelto.

### 45 Ejemplo 2: preparación de partículas humidificadas aplicadas por aerosol

Usando una configuración como se describe en la Figura 2, se generaron partículas de tensioactivo pulmonar humidificado. Para ello, se cargaron 3 gramos de tensioactivo pulmonar secado por aspersión del ejemplo 1, con un diámetro geométrico medio de aproximadamente 2,5 µm, en el depósito de una unidad de aplicación por aerosol similar al aparato conocido del documento WO 2006/108558, pero con las modificaciones como se divulgaron en la solicitud europea de patente EP09158625.5. Para lograr la aplicación por aerosol del polvo tensioactivo, se conectó una fuente de gas portador pulsado (aire) como se describe en el documento WO  
50 2006/108558, usando una válvula solenoide, con la porción de unión distal (la entrada) de la unidad de aplicación por aerosol a través de un pequeño filtro de grado esterilizante. La porción de unión proximal de la unidad de aplicación por aerosol se conectó a un pequeño espaciador (que sirve como un volumen tampón para amortiguar los pulsos de presión) con un volumen de 50 ml que se purgó continuamente con una cantidad adicional de aire auxiliar con un caudal típicamente de 0,7 l/min. Dicho flujo de aire auxiliar se configuró para formar un flujo envolvente a lo largo de las paredes de la parte cilíndrica del espaciador, envolviendo así la corriente de aerosol  
55

que ingresa al espaciador y ayudando eficientemente a evitar que las partículas aplicadas por aerosol se depositen en las paredes del espaciador.

El aire empleado como gas portador tenía una humedad típicamente de  $<1,8 \text{ g/m}^3$  (22 °C, 1.013 mbar). La fuente de gas portador pulsado se ajustó para proporcionar 10 pulsos  $\text{seg}^{-1}$ , cada pulso de presión duraba 10 msec y el pulso entra en el aparato de aplicación por aerosol con una presión de 3 bar que da como resultado un pulso de aproximadamente 0,014 l/pulso cuando se mide bajo condiciones estándar. De acuerdo con el principio de una bomba de chorro, el material almacenado en el depósito es aspirado por una subpresión en el canal de aplicación por aerosol a través del cual fluye el gas portador comprimido y se aplica por aerosol. Transportado por la corriente de gas, el aerosol luego pasa al espaciador donde se diluye aún más por el gas portador adicional alimentado al espaciador. El primer aerosol generado de esta manera tenía una concentración de masa en el intervalo de 5 a 25  $\text{g/m}^3$  con un caudal típicamente en el intervalo de 0,8 a 0,9 l/min. Después de abandonar el separador, los pulsos de presión se amortiguaron aún más usando un tubo termoplástico con un diámetro interno de 2 mm y una longitud de 300 mm (el "primer conducto"). Usando este tubo, el primer aerosol se condujo a un humidificador donde se añadió vapor de agua y, al mismo tiempo, se calentó el aerosol. El humidificador era del tipo mencionado anteriormente, que comprende una cámara de humidificación tubular rodeada concéntricamente por una segunda cámara que contiene agua caliente a 60 °C, con una membrana semipermeable que forma la pared entre ambas cámaras. El aerosol humidificado y calentado (el "segundo aerosol") dejó el humidificador con una temperatura de aproximadamente 50 °C y 100 % de humedad relativa. Después de abandonar el humidificador, el aerosol se condujo a través de un tubo termoplástico flexible (el "segundo conducto") que tenía un diámetro interno de 4 mm, un espesor de pared de 1 mm y una longitud de 80 cm a la interfase del paciente en forma de un conjunto de puntas nasales. El tubo se suspendió libremente en el aire ambiental, lo que permitió que el aerosol se enfriara durante su paso por el tubo. El enfriamiento dio como resultado una sobresaturación del aerosol y la posterior condensación de agua sobre las partículas de aerosol individuales. Dado el caudal del aerosol y las dimensiones del tubo, el tiempo medio de viaje desde el humidificador hasta la interfase del paciente fue de aproximadamente 1,4 segundos. Durante este tiempo, la temperatura del aerosol cayó a aproximadamente 24 °C, lo que resulta en una condensación suficiente de vapor de agua sobre las partículas y, por lo tanto, en una conversión "en línea" (es decir, durante el paso a través de la zona de condensación formada por el lumen del segundo conducto) de las partículas esencialmente secas presentes en el primer aerosol a partículas humidificadas de acuerdo con la invención.

### 30 **Ejemplo 3: Análisis de partículas humidificadas**

Para una caracterización adicional, las partículas de tensioactivo pulmonar humidificado preparadas como se describe en el Ejemplo 2 se sometieron a experimentos de espectroscopía de sorción de vapor dinámico y difracción láser.

#### (a) Sorción de vapor dinámico (DVS)

En los experimentos de sorción de vapor dinámico isotérmico, se mide el cambio de masa de una muestra que se expone a diversos grados de humedad relativa a una temperatura constante. Para un análisis del comportamiento de absorción de agua de las partículas de tensioactivo pulmonar, se utilizó un instrumento CISorp (CI Electronics, Marpiré, Francia). Los experimentos se realizaron por duplicado. Se pesaron aproximadamente 10 mg de polvo tensioactivo seco obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 en cada una de las dos bandejas de vidrio, A y B. Las bandejas de vidrio se aplicaron a la cámara de prueba, y la humedad relativa dentro de la cámara de prueba se ajustó gradualmente a partir de 5 % a 95 % y luego nuevamente a 20 %. La temperatura se mantuvo a 37 °C durante todo el experimento. Los cambios de peso de las bandejas, causados por la sorción de agua a las muestras, se registraron y se representaron en función del tiempo (y, por lo tanto, frente a los cambios de la humedad relativa). Los experimentos mostraron que las partículas investigadas son higroscópicas, con un aumento de peso de aproximadamente el 15 % a una humedad relativa del 80 % (Figura 5a). También se puede ver que en el intervalo de 80 % de humedad relativa, la absorción de agua es esencialmente reversible (Figura 5b).

#### (b) Espectroscopía de difracción láser

La caracterización de las partículas se logró utilizando un sensor de difracción HELOS (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). Este procedimiento conocido de difracción permite mediciones in situ de distribuciones de tamaño de partícula. Las mediciones se realizaron directamente a la salida del tubo de aplicación (el "segundo conducto"), con la fase gaseosa al 100 % de humedad relativa, o a la salida de un tubo de vidrio acrílico de 52 cm de largo (que sirve como un "tubo de secado") a una humedad relativa muy por debajo del 100 %. Para secar el aerosol de partículas humidificadas, el aerosol que sale del tubo de aplicación se condujo al tubo de secado y se mezcló con aire seco. Mientras la mezcla viajaba a través del tubo de secado, el agua sobre la superficie de la partícula se evaporó dando lugar a partículas más pequeñas. Esta contracción fue detectable como un diámetro medio más pequeño (valor X50) de la distribución del tamaño (ver más abajo).

Al comparar la distribución del tamaño de volumen del tensioactivo seco aplicado por aerosol después del calentamiento y la humidificación (Figura 6a) con el mismo material después de una etapa de resecado adicional

(Figura 6b), se puede ver que, como se esperaba, las partículas se hacen más pequeñas al secarse. Las partículas humidificadas exhibieron un diámetro medio (X50) de 2,28  $\mu\text{m}$ , mientras que el diámetro medio de las partículas resecadas fue de 2,04  $\mu\text{m}$ . Asumiendo una forma esférica de las partículas, a partir de la reducción de tamaño observada, teniendo en cuenta el ancho de la distribución de tamaño y suponiendo una distribución logarítmica normal, se puede estimar que, bajo las condiciones experimentales elegidas en el Ejemplo 2, las partículas esencialmente secas de la etapa (a) de la presente invención, después de la aplicación por aerosol en la etapa (b), absorben por condensación en la etapa (d) una cantidad de agua correspondiente a aproximadamente el 40 % de su peso seco. A partir de la observación de que las partículas son capaces de absorber agua correspondiente a aproximadamente el 15 % de su peso seco (ver Ejemplo 3a), se puede concluir que las partículas humidificadas preparadas en el Ejemplo 2 se caracterizan por una película de agua que recubre las superficies de las partículas que corresponde aproximadamente al 25 % (40 %-15 % = 25 %) del peso seco de las partículas, una vez que se alcanza el equilibrio (es decir, una vez que una partícula ha absorbido la mayor cantidad de agua posible bajo las condiciones dadas). Como no se sabe cuánto tiempo lleva alcanzar el equilibrio, es seguro decir que, bajo las condiciones elegidas, al salir del segundo conducto (y, por lo tanto, al entrar potencialmente en las vías respiratorias del paciente) las partículas humidificadas están cubiertas por una película de agua correspondiente a entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 40 % de su peso seco.

### Figuras

Figura 1: Diagrama de bloques de un aparato útil para la preparación de partículas de acuerdo con la presente invención.

Figura 2: Diagrama esquemático de una realización preferida de un aparato útil para la preparación de partículas de acuerdo con la presente invención.

Figura 3: Humidificador adecuado para un aparato para la preparación de partículas de acuerdo con la presente invención.

Figura 4: Tráqueas abiertas de cerdos tratados con aerosol de tensioactivo pulmonar seco (Figura 4a) y con aerosol de tensioactivo pulmonar humidificado de acuerdo con la invención (Figura 4b). Se puede ver fácilmente un depósito grande (flecha) y varios depósitos menores en la tráquea del cerdo tratado con aerosol seco, mientras que no son visibles depósitos en la tráquea del animal tratado con aerosol humidificado de acuerdo con la invención.

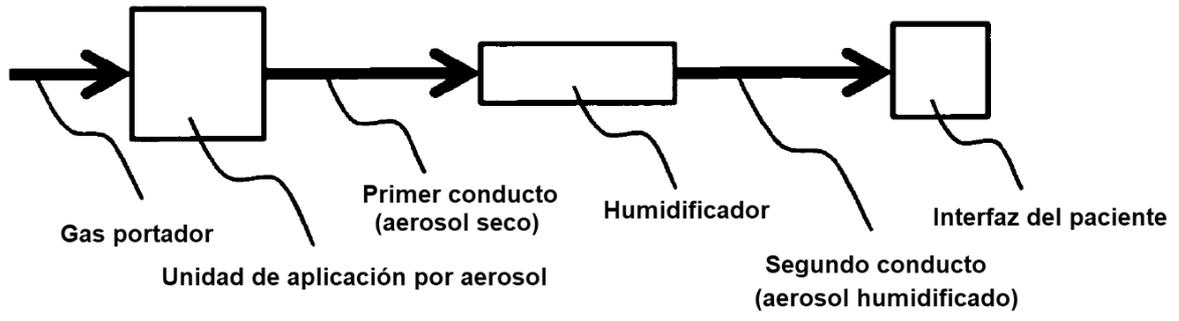
Figura 5: Análisis de sorción de vapor dinámico (DVS) de partículas de tensioactivo pulmonar. En la Figura 5a, el cambio de masa a 37 °C se representa gráficamente frente al tiempo, tras cambios escalonados de humedad relativa. Las dos curvas representan experimentos duplicados. En la figura 5b, los cambios de masa así obtenidos se representan gráficamente frente a la humedad relativa. Los círculos cerrados indican cambios de masa al aumentar la humedad relativa, los círculos abiertos representan cambios de masa al disminuir posteriormente la humedad relativa.

Figura 6: Análisis de distribución de tamaño de volumen por espectrometría de difracción láser de partículas de tensioactivo de pulmón humidificado, antes (Figura 6a) y después (Figura 6b) de resecar como se describe en el Ejemplo 3b.

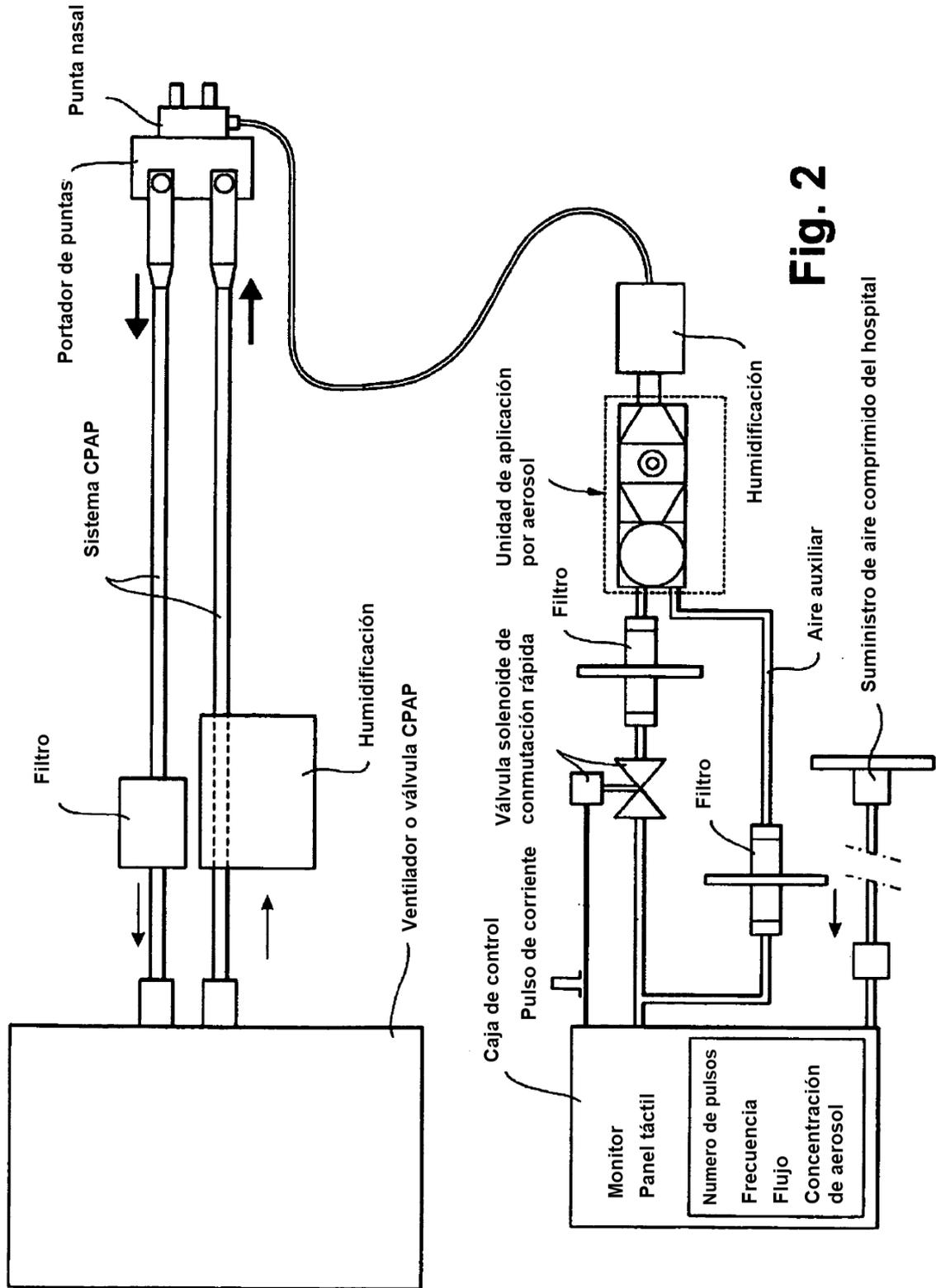
REIVINDICACIONES

1. Partículas, que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa y que se pueden obtener mediante las siguientes etapas:
  - 5 a. proporcionar partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa,
  - b. suspender las partículas de la etapa (a) en un gas portador para obtener un primer aerosol,
  - c. agregar vapor de agua al primer aerosol para obtener un segundo aerosol que tenga un contenido de agua mayor que el primer aerosol, y
  - 10 d. ajustar la temperatura y/o la presión del segundo aerosol para exceder el punto de condensación del segundo aerosol y causar la condensación de agua sobre las partículas.
2. Partículas de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la adición de vapor de agua al primer aerosol en la etapa (c) para obtener el segundo aerosol se logra mediante
  - i. poner en contacto el primer aerosol con una fuente de vapor de agua,
  - o
  - 15 ii. mezclar el primer aerosol con un gas o mezcla de gases que contiene vapor de agua,
 y, opcionalmente, calentar el aerosol antes o durante la ejecución de la etapa (i) o (ii).
3. Partículas de acuerdo con la reivindicación 2, en las que la fuente de vapor de agua en la etapa (i) es una barrera semipermeable, y la adición de vapor de agua al primer aerosol se logra haciendo fluir el primer aerosol a través de la cámara de humidificación de un humidificador, estando el humidificador **caracterizado porque** dicha barrera semipermeable que separa el primer aerosol en la cámara de humidificación del agua, a una temperatura de 37-100 °C, preferiblemente a una temperatura de 45-75 °C o 50-60 °C, en una segunda cámara, y cuya barrera semipermeable permite el paso de vapor de agua y opcionalmente el paso de calor, pero bloquea el paso de agua líquida, desde la segunda cámara a la cámara de humidificación.
4. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que en la etapa (d) el punto de condensación del segundo aerosol se excede al bajar la temperatura del segundo aerosol desde una primera temperatura hasta una segunda temperatura.
5. Partículas de acuerdo con la reivindicación 4, en las que la primera temperatura del segundo aerosol está entre 20 °C y 100 °C o preferiblemente entre 45 °C y 75 °C o incluso más preferiblemente entre 50 °C y 60 °C.
6. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en las que la segunda temperatura del segundo aerosol está entre 15 °C y 45 °C, preferiblemente entre 18 °C y 40 °C o incluso más preferible aproximadamente 20 °C o aproximadamente 37 °C, por ejemplo, entre 36 °C y 37 °C.
7. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en las que la etapa (d) se **caracteriza porque** el segundo aerosol se mueve con un caudal a lo largo de una trayectoria predeterminada dentro de un aparato desde un área que tiene una temperatura más alta a un área que tiene una temperatura más baja.
8. Partículas de acuerdo con la reivindicación 7, en las que la trayectoria predeterminada está definida por un tubo y el segundo aerosol fluye a través de dicho tubo, logrando la disminución de la temperatura del segundo aerosol por un flujo neto de calor desde el lumen del tubo hacia el exterior del tubo, cuyo exterior está a una temperatura más baja que la temperatura a la que el aerosol ingresa al tubo, siendo el tubo cilíndrico o cónico, estando la longitud del tubo entre 40 cm y 140 cm, entre 70 cm y 100 cm o aproximadamente 80 cm, y estando el diámetro interno del tubo entre 1 mm y 5 mm, entre 3,5 y 4,5 mm o aproximadamente 4 mm.
9. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en las que el caudal del segundo aerosol se selecciona entre  $0,2-6 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  o  $0,5-2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ .
10. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las que el ajuste de la temperatura y/o la presión del segundo aerosol en la etapa (d) requerida para exceder el punto de condensación del aerosol tiene lugar dentro de 0,1-2 segundos, preferiblemente dentro de aproximadamente 1 segundo.
11. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que la al menos una sustancia terapéuticamente activa comprende tensioactivo pulmonar.
12. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.

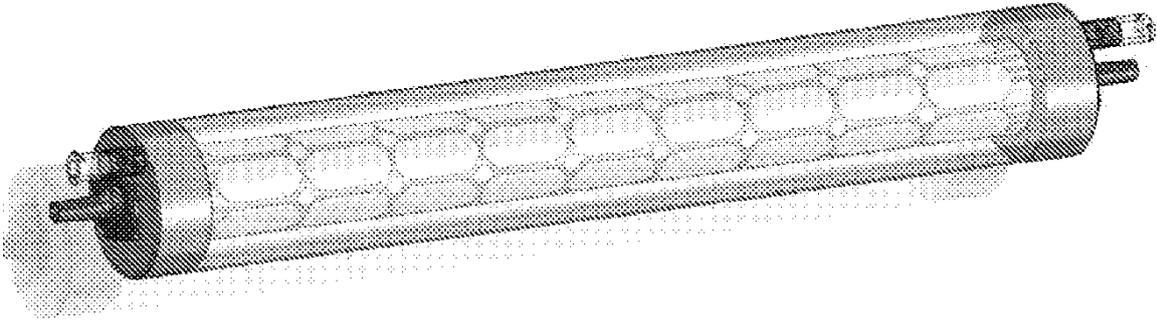
13. Partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema respiratorio, por ejemplo, IRDS (síndrome de dificultad respiratoria infantil) incluyendo IRDS de recién nacidos e IRDS de bebés prematuros, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria adquirida), COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o CF (fibrosis quística).
- 5 14. Uso de una composición, la composición comprende partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, para la preparación de partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
- 10 15. Una composición, la composición que comprende partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, para la preparación de partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13.
- 15 16. Aparato de generación de partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, comprendiendo el aparato (1) una unidad de aplicación por aerosol capaz de aplicar por aerosol partículas inhalables esencialmente secas, teniendo la unidad de aplicación por aerosol una salida y, si es apropiado a través de una entrada, estando en conexión de flujo de fluido con una fuente de gas portador, (2) un humidificador que comprende una entrada, una cámara de humidificación y una salida, siendo la entrada y la salida a través de la cámara de humidificación en conexión de flujo de fluido entre sí, la cámara de humidificación comprende una fuente de vapor de agua, (3) una interfase del paciente que tiene una entrada y al menos una salida, permitiendo la interfase del paciente a través de al menos una salida, la administración por inhalación del aerosol de partículas humidificadas a las vías respiratorias de un paciente, (4) un primer conducto que conecta la salida de la unidad de aplicación por aerosol con la entrada del humidificador, (5) un segundo conducto que conecta la salida del humidificador con la entrada de la interfase del paciente, el segundo conducto permite ajustar la temperatura y/o la presión del segundo aerosol.
- 20 17. Procedimiento de generación de un aerosol de partículas que comprende al menos una sustancia terapéuticamente activa, que comprende las siguientes etapas:
- 25 a. proporcionar partículas inhalables esencialmente secas que comprenden el al menos una sustancia terapéuticamente activa,
- b. suspender las partículas de la etapa (a) en un gas portador para obtener un primer aerosol,
- c. agregar vapor de agua al primer aerosol para obtener un segundo aerosol que tenga un contenido de agua mayor que el primer aerosol, y
- 30 d. ajustar la temperatura y/o la presión del segundo aerosol para exceder el punto de condensación del segundo aerosol y causar la condensación de agua sobre las partículas.
- 35 18. Paquete o producto comercial, que comprende (i) partículas inhalables esencialmente secas que comprenden al menos una sustancia terapéuticamente activa, (ii) instrucciones para preparar partículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y opcionalmente (iii) un aparato de acuerdo con la reivindicación 16.



**Fig. 1**

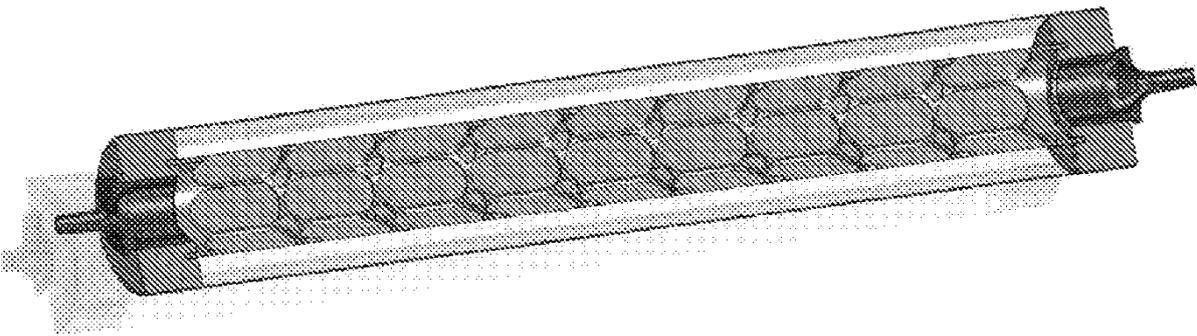


**Fig. 2**



---

Fig. 3a



---

Fig. 3b



Fig. 4a

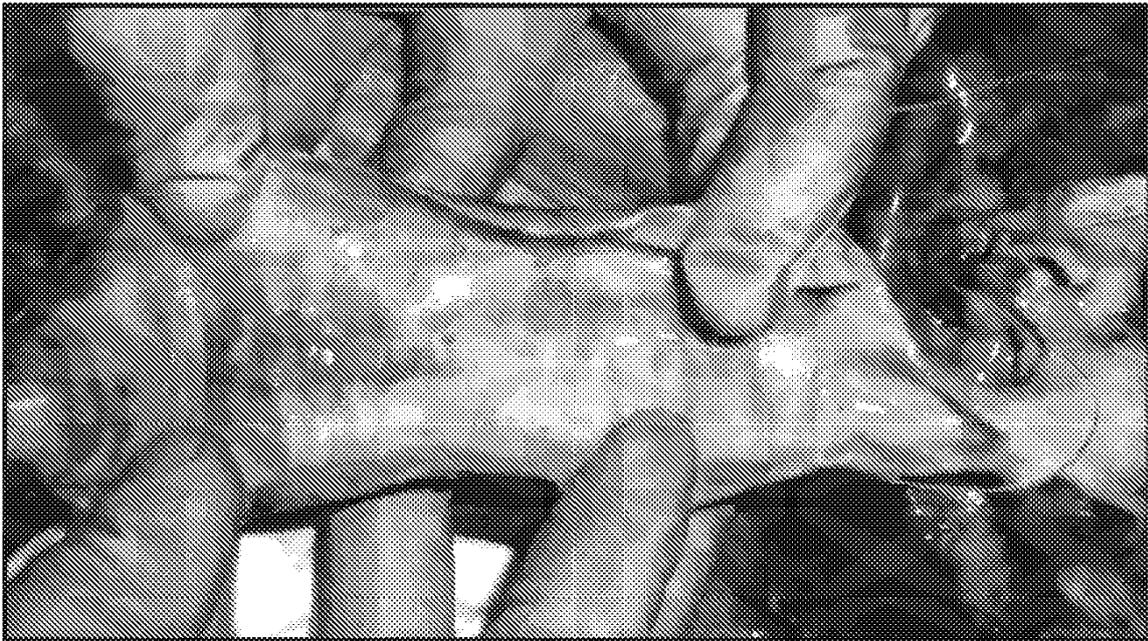
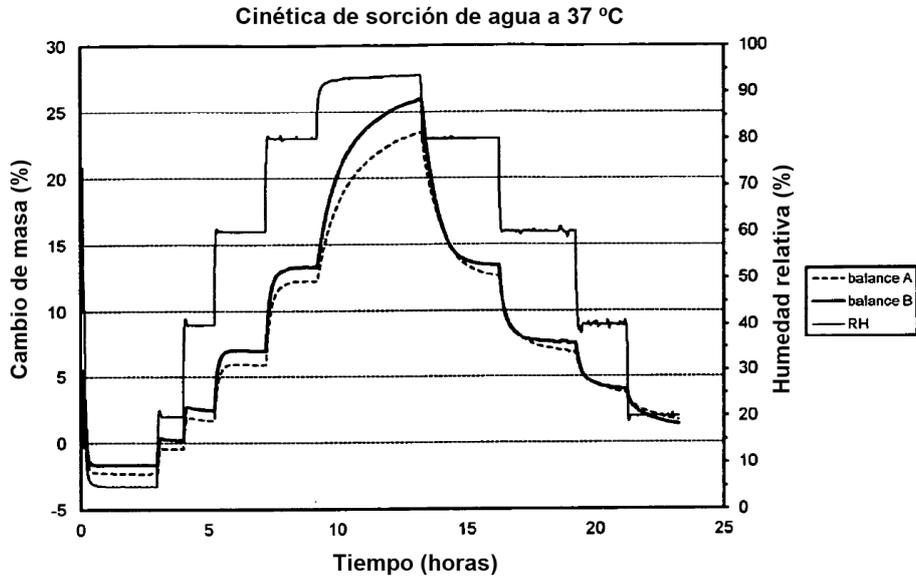
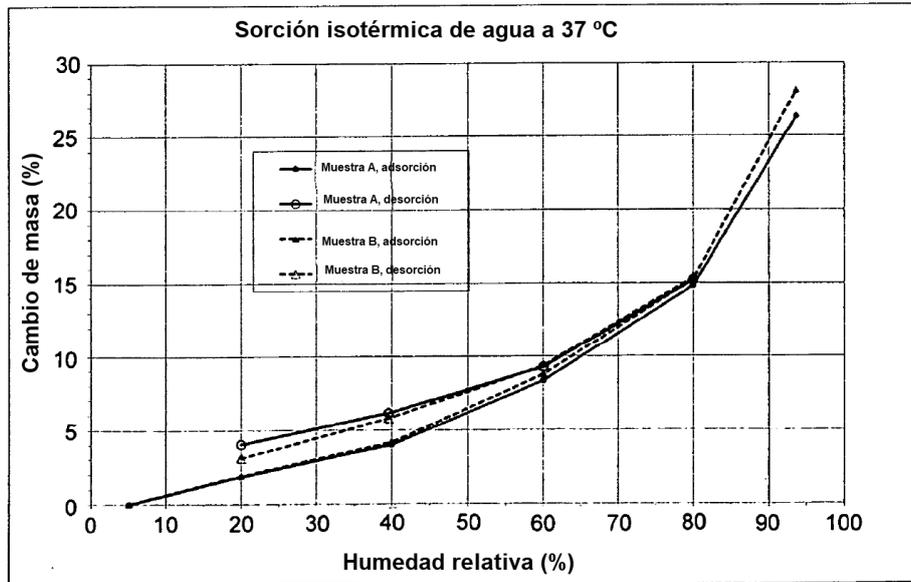


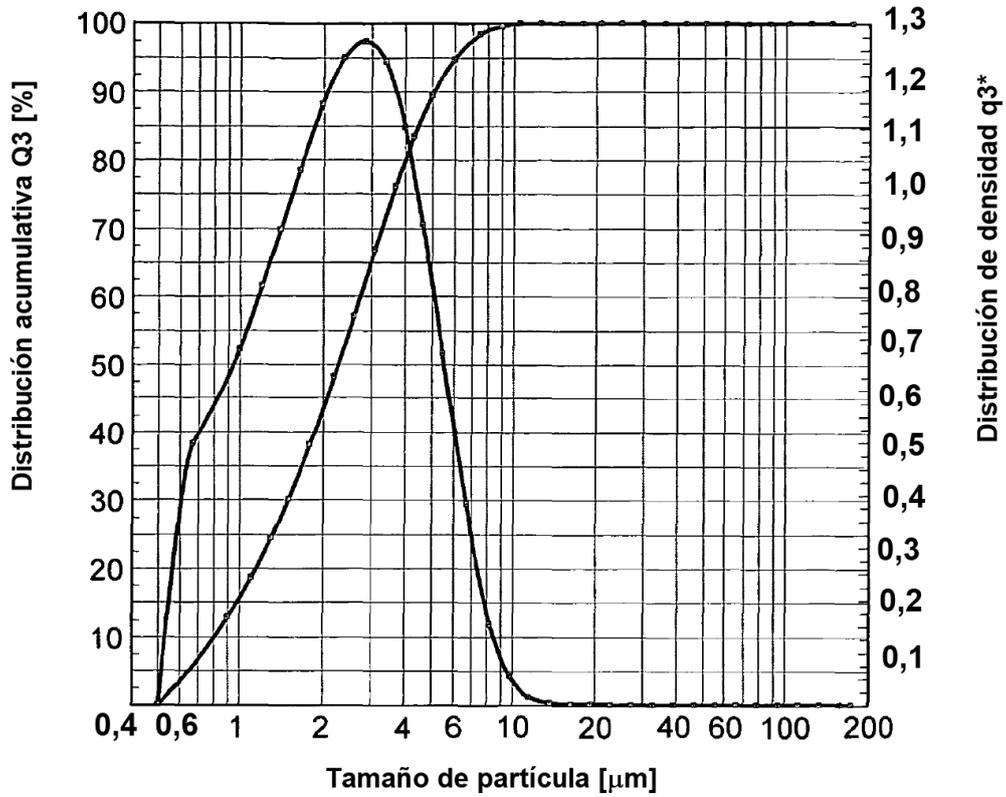
Fig. 4b



**Fig. 5a**

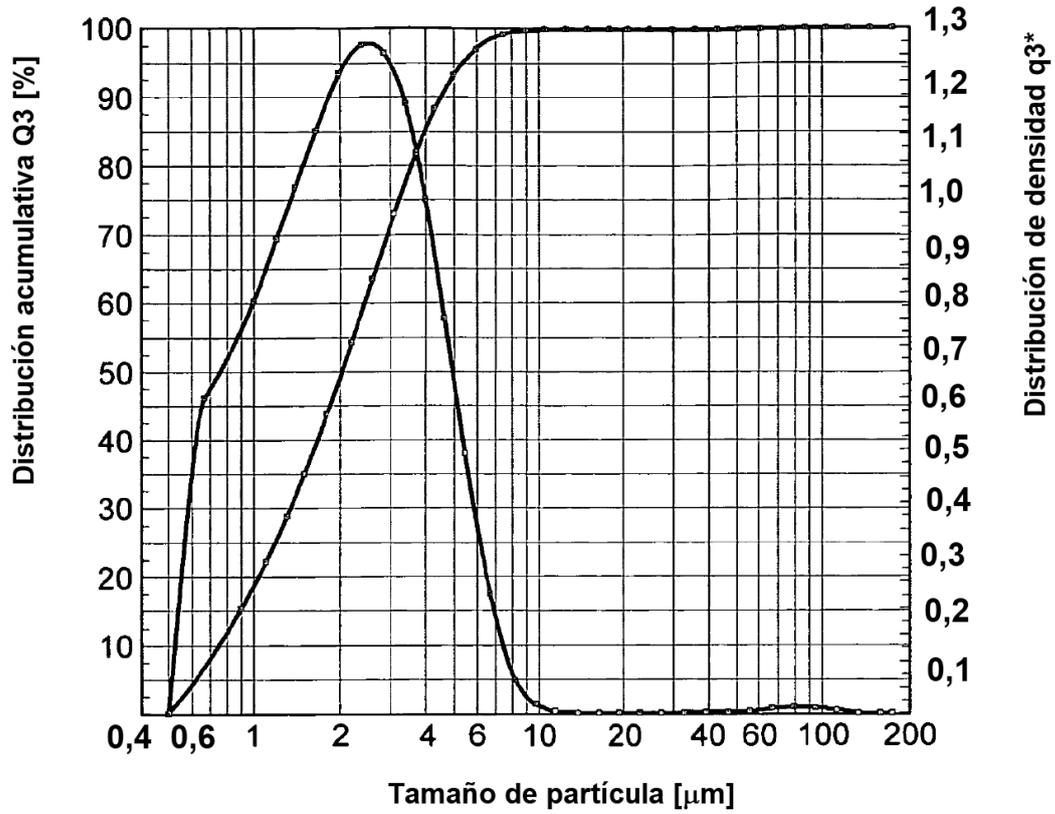


**Fig. 5b**



CLAVEP	x (10%)	x (16%)	x (50%)	x (84%)	x (90%)
→ diámetro medio	0,83 μm	1,02 μm	2,28 μm	4,40 μm	5,15 μm
concentración opt.: 5,05 %					
Intervalo de medición R3: 0,5/0,9...175 μm					

Fig. 6a



CLAVEP	x (10%)	x (16%)	x (50%)	x (84%)	x (90%)
→ diámetro medio	0,76 µm	0,92 µm	2,04 µm	3,91 µm	4,56 µm
concentración opt.: 2,65 %					
Intervalo de medición R3: 0,5/0,9...175 µm					

Fig. 6b