

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 775**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**B02C 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2016 PCT/EP2016/071321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17042341**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16763803 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3346990**

54 Título: **Procedimiento de molienda por chorro**

30 Prioridad:

**09.09.2015 EP 15184551**

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

**19.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANFORD, FERGUS y  
GREEN, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 794 775 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

Procedimiento de molienda por chorro

## 5 Introducción

La presente solicitud se refiere a molinos de chorro y procedimientos de molienda por chorro utilizados para la preparación y la estabilización de materiales en partículas, preferentemente a sistemas y procedimientos que proporcionan estabilidad fisicoquímica de los materiales en partículas, así como a composiciones que incorporan dichas partículas.

## Antecedentes

Los materiales cristalinos en partículas son generalmente demasiado grandes para utilizarlos tal como se suministran en muchas industrias y a menudo requieren una reducción de tamaño (micronización). Típicamente, los polvos fuente no micronizados estarán presentes en tamaños de partícula sustancialmente superiores a 10  $\mu\text{m}$ , con distribuciones típicas que se asemejan a  $D_{10} > 10 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} > 90$ ,  $D_{90} > 250 \mu\text{m}$ . Un procedimiento común de micronización de polvos fuente es la molienda por chorro.

Las múltiples colisiones a alta velocidad/alta energía que tienen lugar dentro de la cámara de molienda de un molino de chorro proporcionan la acción de molienda que se requiere para trocear las partículas hasta el tamaño apropiado. Sin embargo, este proceso puede producir, como consecuencia, características de partícula con un nivel no deseado de inestabilidad fisicoquímica. También es bien sabido que dicha acción de molienda puede inducir la generación de material no cristalino (amorfo), especialmente en la superficie de las partículas con la que las partículas han chocado entre sí o con las paredes de la cámara de molienda del molino de chorro. Dicho material no cristalino puede conducir a una inestabilidad fisicoquímica significativa de las partículas micronizadas resultantes, obteniéndose como consecuencia partículas que pueden fusionarse, agregarse y/o aglomerarse. El material amorfo puede estar presente en forma de regiones amorfas en una partícula que, si no, sería cristalina.

Se ha sugerido que realizar la micronización en presencia de aire humidificado u otro gas puede ayudar a reducir la generación de materiales amorfos.

Tanto el documento WO 99/54048 como el documento WO 00/32165 divulgan que la molienda de partículas cristalinas, especialmente polvos de medicamentos destinados a la administración por inhalación, en condiciones de mayor humedad puede reducir la generación de material amorfo.

Del mismo modo, de acuerdo con el documento US 8.235.314 B2, se considera ventajoso realizar el proceso de micronización con gas humidificado (típicamente aire o nitrógeno) para producir las mejores partículas en términos de tamaño, estabilidad y otras propiedades valiosas. El documento US 8.235.314 B2, en particular, consideró ventajoso maximizar la cantidad de vapor de agua presente durante el proceso de micronización, sin producir condensado líquido. En el contexto de las composiciones de tóner, no obstante, el documento US 5.716.751 divulga un proceso para preparar partículas de tóner de alimentación y utilizar un componente líquido dentro de un molino de energía fluida y separar las partículas de tóner trituradas resultantes.

El documento WO2014 144894 divulga procedimientos y sistemas para la preparación de agentes activos micronizados acondicionados y el acondicionamiento en proceso de partículas de agentes activos micronizados y composiciones que comprenden materiales micronizados acondicionados. El documento WO2014 144894 divulga un proceso en el que las gotas de líquido se calientan, se evaporan y después se introducen en una zona de acondicionamiento después de que las partículas se hayan micronizado en un molino de chorro.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de un aparato de molino de chorro y un procedimiento de molienda por chorro mejorados para micronizar partículas cristalinas.

## Sumario de la invención

Divulgamos un molino de chorro mejorado y un proceso que involucra la molienda por chorro con un aerosol líquido suministrado directamente en la cámara de molienda del molino de chorro para producir una partícula estable según se determina mediante sorción dinámica de vapor (DVS), además de impartir un perfil de distribución del tamaño de partícula (PSD) excelente determinado por difracción láser medido por medio de los valores de  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$ .

A diferencia de la técnica anterior que utiliza líneas de gas presurizado modificadas que conducen al molino de chorro para proporcionar humedad, el molino de chorro y el procedimiento de la invención suministran un aerosol líquido directamente a la cámara de molienda evitando así la necesidad de calor o tener que modificar o contaminar estas líneas de alimentación de gas presurizado.

65

Además, el suministro de aerosol líquido directamente a la cámara de molienda del molino de chorro permite la modificación en tiempo real de los parámetros de procesamiento y, en particular, permite la introducción de aerosol líquido en condiciones en las que es menos probable que se desnaturalice el material en partículas, tales como la temperatura ambiente y la humedad ambiental.

5 El molino de chorro y el procedimiento de la invención también permiten el uso de componentes adicionales en la solución a partir de la cual se forma el aerosol líquido. Este se introduce en la cámara de molienda en el punto de micronización, lo que evita contaminar las líneas de gas presurizado que conducen al molino de chorro.

10 Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen sistemas y procedimientos para moler y acondicionar simultáneamente material en partículas que involucran un molino de chorro que comprende una cámara de molienda y un generador de aerosol dispuesto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda.

15 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol es externo a la cámara de molienda, estando el generador de aerosol externo configurado con un puerto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda.

20 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el puerto está dispuesto para suministrar simultáneamente un material de molienda y un aerosol líquido como material de alimentación a la cámara de molienda.

25 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el puerto está dispuesto para suministrar simultáneamente un material de molienda y un aerosol líquido ubicados en el mismo sitio como material de alimentación a la cámara de molienda.

30 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el molino de chorro es un molino de chorro en espiral, un molino de chorro de lecho fluidizado, un molino de chorro de fluido opuesto o un molino de chorro de lecho de alta densidad.

35 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol comprende un nebulizador, preferentemente en el que el nebulizador es una malla vibratoria, un nebulizador de chorro o un nebulizador de ondas ultrasónicas.

En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol produce un vapor condensado.

40 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol comprende un atomizador de secado por pulverización, un atomizador de boquilla de dos fluidos o un atomizador centrífugo.

45 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro que además comprende un alimentador de polvo en el que el alimentador de polvo comprende una válvula giratoria, una bandeja vibradora o un alimentador de tornillo, preferentemente en el que las velocidades de alimentación de polvo varían de 10 g/hora a velocidades de molienda de producción de hasta 900 kg/h.

50 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol produce aerosol líquido con una  $D_{90}$ , medida por difracción láser, inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 50  $\mu\text{m}$  o de forma más preferida inferior a 20  $\mu\text{m}$  antes de entrar en la cámara de molienda.

55 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro, en el que el generador de aerosol produce aerosol líquido que tiene una temperatura inferior a 100 °C al entrar en la cámara de molienda.

En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el generador de aerosol produce un aerosol líquido a presión atmosférica.

60 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro en el que el aerosol líquido se combina con un material de molienda a presión atmosférica.

65 En una forma de realización, los sistemas y los procedimientos descritos en el presente documento involucran un molino de chorro que comprende un modificador de vórtice para modificar los tiempos de residencia de un material de alimentación en la cámara de molienda, comprendiendo el material de alimentación un material de molienda y un aerosol líquido.

- 5 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso de producción de material micronizado, comprendiendo el procedimiento la molienda por chorro de un material de alimentación que comprende un material de molienda y aerosol líquido.
- 10 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material de molienda comprende material en partículas, opcionalmente material en partículas no micronizado.
- 15 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material farmacéuticamente activo comprende un agonista  $\beta_2$ , un esteroide, un anticolinérgico, un inhibidor de fosfodiesterasa-4, un agonista A2a, un inhibidor de IL-13 o un bloqueador de calcio.
- 20 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el agonista de  $\beta_2$  se selecciona de entre albuterol (salbutamol), preferentemente sulfato de albuterol; carmoterol, preferentemente clorhidrato de carmoterol; fenoterol; formoterol; milveterol, preferentemente clorhidrato de milveterol (GSK159797); metaproterenol, preferentemente sulfato de metaproterenol; olodaterol; procaterol; salmeterol, preferentemente xinafoato de salmeterol; TA-2005; terbutalina, preferentemente sulfato de terbutalina; vilanterol, preferentemente trifenatato de vilanterol, o indacaterol, preferentemente maleato de indacaterol.
- 25 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el esteroide se selecciona de entre budesonida; beclametasona, preferentemente dipropionato de beclometasona; ciclesonida; fluticasona, preferentemente furoato de fluticasona; GSK233705 o mometasona, preferentemente furoato de mometasona.
- 30 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el anticolinérgico se selecciona de entre aclidinio, preferentemente bromuro de aclidinio; glicopirronio, preferentemente bromuro de glicopirronio; ipratropio, preferentemente bromuro de ipratropio; oxitropio, preferentemente bromuro de oxitropio; tiotropio, preferentemente bromuro de tiotropio; umeclidinio, preferentemente bromuro de umeclidinio; CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776.
- 35 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material de molienda comprende un aditivo farmacéutico.
- 40 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material farmacéuticamente activo se muele conjuntamente con el aditivo farmacéutico.
- 45 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aditivo farmacéutico se encuentra en una cantidad del 1 al 25% (p/p), de forma más preferida del 2 al 20% (p/p), de forma más preferida del 3 al 15% (p/p), de forma más preferida del 4 al 10% (p/p) pero de la forma más preferida del 5 al 7,5% (p/p) de la combinación molida por chorro conjuntamente del material farmacéuticamente activo y el excipiente farmacéutico.
- 50 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aditivo farmacéutico se selecciona de entre un estearato metálico, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, estearil-lactilato de sodio, preferentemente estearato de calcio, estearato de litio, estearato de magnesio, estearato de sodio, estearato de zinc, alcohol estearílico o benzoato de sodio preferentemente, comprendiendo preferentemente el material aditivo estearato de magnesio.
- 55 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material de molienda comprende un excipiente farmacéutico.
- 60 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el excipiente farmacéutico comprende lactosa, manitol, glucosa, trehalosa, celobiosa, sorbitol o maltitol.
- 65 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material farmacéuticamente activo micronizado se mezcla subsiguientemente con un excipiente farmacéutico, preferentemente en el que el excipiente farmacéutico es un vehículo, preferentemente lactosa, de forma más preferida lactosa anhidra, de forma más preferida alfa-lactosa monohidratada.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido tiene una  $D_{90}$ , medida por difracción láser, inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 50  $\mu\text{m}$  o de forma más preferida inferior a 20  $\mu\text{m}$ .

## ES 2 794 775 T3

- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido es un líquido orgánico.
- 5 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido orgánico es polar, preferentemente en el que el aerosol líquido comprende agua.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido orgánico es no polar.
- 10 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido es un líquido no orgánico.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido no orgánico es polar o no polar.
- 15 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido imparte en la cámara de molienda una humedad de molienda, medida por medio de un higrómetro, superior al 20% de HR, preferentemente superior al 30% de HR, preferentemente superior al 40% de HR, preferentemente superior al 50% de HR o de forma más preferida del 60% de HR.
- 20 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido se produce a presión atmosférica.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido se combina con el material de molienda a presión atmosférica.
- 25 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el molino de chorro utiliza un gas de molienda seleccionado de entre aire, vapor, hidrógeno, helio, nitrógeno, dióxido de carbono o una combinación de los mismos.
- 30 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material de molienda comprende un líquido.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido comprende un material farmacéuticamente activo.
- 35 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido comprende un aditivo farmacéutico.
- 40 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el aerosol líquido comprende un excipiente farmacéutico.
- En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la etapa de molienda se produce a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 90 °C, de forma más preferida de 20 °C a 80 °C.
- 45 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la molienda por chorro se realiza a una velocidad de alimentación de polvo promedio de entre 0,1 y 50 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 40 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 1 y 30 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 1,5 y 25 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 0,1 y 20 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 15 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 1 y 10 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 1,5 y 5 g/min.
- 50 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la molienda por chorro se realiza a una presión de molienda de más de 2 bares por debajo de una presión de entrada.
- 55 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la molienda por chorro se realiza a una presión de entrada de entre 3 y 12 bares, preferentemente a una presión de entrada de entre 4 y 10 bares, o de forma más preferida a una presión de entrada de entre 5 y 9 bares.
- 60 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la molienda por chorro se lleva a cabo a una presión de molienda de entre 1 y 10 bares, preferentemente a una presión de entre 2 y 8 bares, o de forma más preferida a una presión de entre 3 y 7 bares.
- 65

En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso para reducir la presencia de material amorfo en la superficie de un material farmacéuticamente activo micronizado que comprende combinar el material farmacéuticamente activo y un aerosol líquido como material de alimentación en una cámara de molienda y la molienda por chorro del material de alimentación.

5 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que el material farmacéuticamente activo se selecciona de entre glicopirrolato, indacaterol o mometasona.

10 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que las partículas de material farmacéuticamente activo micronizado contienen menos del 5% (p/p), menos del 4% (p/p), menos del 3% (p/p), menos más del 2% (p/p), preferentemente menos del 1% (p/p) de material amorfo inmediatamente después de la molienda, medido por sorción de vapor dinámico.

15 En una forma de realización se describe una formulación producida mediante un procedimiento en el que las partículas de material farmacéuticamente activo micronizado contienen menos del 5% (p/p), menos del 4% (p/p), menos del 3% (p/p), menos del 2% (p/p), preferentemente menos del 1% (p/p) de material amorfo inmediatamente después de la molienda, medido por sorción de vapor dinámico.

20 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran un proceso en el que la molienda por chorro de material farmacéuticamente activo no micronizado con un aerosol líquido aumenta la humedad relativa (HR) del gas de molienda a más del 20% de HR, preferentemente más del 25% de HR, preferentemente más del 30% de HR, preferentemente más del 35% de HR, de forma más preferida más del 40% de HR durante el proceso de molienda por chorro.

25 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran la molienda por chorro de un material en partículas con un aerosol líquido que aumenta la humedad relativa del gas de molienda a más del 1% de HR, preferentemente más del 2% de HR, preferentemente más del 3% de HR, preferentemente más del 4% de HR, preferentemente más del 5% de HR, preferentemente más del 10% de HR, de forma más preferida más del 15% de HR durante al menos una parte de la duración del proceso de molienda por chorro. El material en partículas comprende preferentemente un material farmacéuticamente activo. El material en partículas comprende preferentemente una combinación de un material farmacéuticamente activo y un aditivo farmacéutico, y opcionalmente un excipiente farmacéutico según se requiera.

35 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran la molienda por chorro de material en partículas con un aerosol líquido que aumenta la humedad relativa (HR) del gas de molienda a entre el 1% de HR y el 20% de HR, preferentemente entre el 2% de HR y el 19% de HR, preferentemente entre el 3% de HR y el 18% de HR, preferentemente entre el 4% de HR y el 17% de HR, preferentemente entre el 5% de HR y el 16% de HR, preferentemente entre el 6% de HR y el 15% de HR, de forma más preferida entre el 5% de HR y el 20% de HR durante al menos una parte de la duración del proceso de molienda por chorro. El material en partículas comprende preferentemente un material farmacéuticamente activo. El material en partículas comprende preferentemente una combinación de un material farmacéuticamente activo y un aditivo farmacéutico, y opcionalmente un excipiente farmacéutico según se requiera.

40 En una forma de realización, los procedimientos descritos en el presente documento involucran la molienda por chorro de material en partículas con un aerosol líquido, siendo el aerosol líquido al menos un disolvente parcial del material en partículas. El material en partículas comprende preferentemente un material farmacéuticamente activo. El material en partículas comprende preferentemente una combinación de un material farmacéuticamente activo y un aditivo farmacéutico, y opcionalmente un excipiente farmacéutico según se requiera.

50 En una forma de realización, se describe una formulación producida mediante un procedimiento para su uso en el tratamiento de una afección respiratoria, siendo la afección respiratoria una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) o enfermedades de las vías respiratorias relacionadas.

#### Figuras

55 La figura 1 es una vista parcialmente seccionada de un molino de chorro con un generador de aerosol interno dispuesto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda del molino de chorro (no según la invención).

60 La figura 2 es una vista parcialmente seccionada de un molino de chorro con un generador de aerosol externo dispuesto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda del molino de chorro.

65 La figura 3 muestra el análisis DVS para la formulación 1a (no según la invención), glicopirrolato molido por chorro solo utilizando un gas de molienda que tiene una humedad < 20% de HR (2,8-3,5% de HR) y a continuación analizado inmediatamente después de la micronización.

La figura 4 muestra el análisis DVS para la formulación 1b, glicopirrolato molido por chorro solo utilizando un gas de molienda que tiene una humedad elevada (31,6-36,2% de HR) y a continuación analizado inmediatamente después de la micronización.

5 La figura 5 muestra el análisis DVS para la formulación 1c, glicopirrolato y estearato de magnesio molidos conjuntamente por chorro utilizando un gas de molienda que tiene una humedad elevada (32,4-37,1% de HR) y a continuación analizados inmediatamente después de la comicronización.

10 Descripción del molino de chorro

El molino de chorro de la invención no está limitado a las formas de realización ilustradas.

15 El molino de chorro mejorado comprende un aparato de molienda en el que un material de alimentación, que comprende un material de molienda y un aerosol líquido, es arrastrado en un flujo de gas que hace que el material de alimentación arrastrado colisione repetidamente consigo mismo y se produzca una reducción del tamaño del material de molienda. Por ejemplo, el material de alimentación puede comprender partículas de material farmacéuticamente activo. Un flujo de gas circulante, tal como el vórtice que se describe a continuación, aumenta la longitud de interacción para colisiones entre las partes constituyentes del material de alimentación. No es necesario que el material de alimentación, que comprende un material de molienda y un aerosol líquido, sea arrastrado en un flujo de gas separado y podría introducirse por gravedad en la cámara de molienda.

20 Un molino de chorro 1 según la invención se ilustra en la vista parcialmente seccionada de la figura 2.

25 Una cámara de molienda sustancialmente cilíndrica 2 está dispuesta alrededor de un eje central 3 que se extiende verticalmente en la forma de realización ilustrada.

30 El gas de molino comprimido 4 se suministra a través de una entrada de gas 5 a un colector de gas 6 entre el cuerpo del molino 7 y la cámara de molienda 2. Una pluralidad de orificios de chorro 8 transfieren el gas de molino comprimido 4 a la periferia exterior de la cámara de molienda 2. Los orificios de chorro 8 están todos alineados para establecer un patrón de flujo de gas circulante, en particular un vórtice 9 del gas de molino 4 y otro gas dentro de la cámara de molienda 2. Es decir, los orificios de chorro 8 están alineados tangencialmente para introducir gas de molino comprimido 4 dentro de la cámara de molienda 2 para crear un patrón de flujo de gas en vórtice 9. El vórtice 9 resultante forma un flujo en espiral dirigido hacia el interior que comienza cerca de la periferia exterior de la cámara de molienda 2 alrededor del eje central 3 y que se estrecha con un radio continuamente decreciente hasta que está cerca del eje central 3 y una salida 10 dispuesta alrededor del eje central 3 en un lado axial de la cámara de molienda 2. La salida 10, que forma un orificio de extracción para los gases del vórtice y las partículas micronizadas arrastradas, se extiende hacia fuera de la cámara de molienda 2 a lo largo del eje central 3 de la cámara.

35 El gas presente en la cámara de molienda 2 y las partículas arrastradas 11 se combinan con aerosol líquido 12 proporcionado por un generador de aerosol 13 dispuesto para suministrar aerosol líquido 12 a la cámara de molienda 2. En una configuración, los múltiples generadores de aerosol 13 pueden suministrar diferentes líquidos presentados como diferentes aerosoles líquidos 12 en la cámara de molienda 2.

40 En otra configuración, un generador de aerosol 13 está configurado para suministrar aerosol líquido 12 y partículas 11 a la cámara de molienda 2.

45 El gas presente en el vórtice 9 y las partículas micronizadas 14 arrastradas se expulsan a través de la tubería de salida 10 hacia fuera de la cámara de molienda 2 para su recogida en un dispositivo adecuado, tal como una bolsa de recogida o un aparato ciclón adecuado.

50 En una configuración, se dispone un modificador de vórtice adyacente al vórtice 9 dentro de la cámara de molienda 2. Esta configuración permite la modificación de los tiempos de residencia de las partículas micronizadas arrastradas 14 y el aerosol líquido 12 dentro de la cámara de molienda 2, prolongando así el contacto del aerosol líquido 12 con las partículas micronizadas 14 en función de la naturaleza del fármaco específico y los parámetros de molienda por chorro que se van a utilizar.

55 En una configuración, un modificador de vórtice deslizable 15 se encaja con el tubo de salida 10 y se puede mover a lo largo del tubo de salida 10 para que la parte inferior del modificador de vórtice deslizable 15 pueda disponerse en una posición axial seleccionada adyacente al vórtice 9 dentro de la cámara de molienda 2. Esta configuración permite modificar los tiempos de residencia de las partículas micronizadas arrastradas 14 y el aerosol líquido 12 dentro de la cámara de molienda 2, prolongando así el contacto del aerosol líquido 12 con las partículas micronizadas 14 en función de la naturaleza del fármaco y los parámetros de molienda por chorro que se van a utilizar.

60 Las partículas 11 se cargan en un embudo de alimentación 16 para alimentar las partículas 11 a un puerto 17, por ejemplo, un tubo de alimentación. El puerto está alineado tangencialmente para introducir partículas 11 en la cámara de molienda 2 en la dirección del patrón de flujo de gas del vórtice 9. El gas de alimentación comprimido 18 se

suministra a una entrada de gas de alimentación 19 que dirige el gas de alimentación 18 hacia las partículas 11, cayendo con las mismas a través del embudo 16. El gas de alimentación 18 arrastra las partículas 11 y fluye hacia la cámara de molienda 2.

5 El puerto 17 puede estar formado en una pared lateral del cuerpo del molino 7 para introducir partículas 11 en la periferia exterior de la cámara de molienda 2 en la dirección del patrón de flujo de gas del vórtice 9.

En otra configuración, el puerto 17 está dispuesto para suministrar simultáneamente un material de molienda, por ejemplo partículas 11 y aerosol líquido 12 como material de alimentación a la cámara de molienda 2.

10 El vórtice giratorio 9 acelera las partículas 11 en una trayectoria generalmente circular dentro de la cámara de molienda 2. La pulverización del material tiene lugar principalmente por el impacto de partícula con partícula, aunque algunas partículas 11 impactan contra las paredes de la cámara de molienda 2. La velocidad tangencial del vórtice 9 generalmente aumenta hacia el eje central de la cámara 3. La fuerza centrífuga impulsa las partículas más grandes hacia el perímetro de la cámara de molienda 2, mientras que las partículas más finas son barridas por el vórtice 9 y se mueven hacia el eje central de la cámara 3, abandonando finalmente la cámara de molienda 2 a través de la salida 10 junto con los dos gases 4 y 18.

20 El gas de molienda 4 y el gas de alimentación 18 deberán estar preferentemente limpios y todas las tuberías de conexión y las superficies de contacto dentro del molino de chorro deberán estar fabricadas preferentemente de acero inoxidable, cerámica o polímero, preferentemente con superficies pulidas orientadas hacia el gas.

25 La molienda por chorro de acuerdo con la invención típicamente involucra el suministro de gas, tal como nitrógeno, helio o aire a presiones en la región de aproximadamente 4 a 14 bares, típicamente de 6 a 12 bares y las partículas que se van a moler son arrastradas en el gas de alimentación. Se utiliza ventajosamente nitrógeno de alta pureza típicamente suministrado desde un tanque de nitrógeno líquido o aire limpio tanto para el gas de molienda 4 como para el gas de alimentación 18.

30 La operación de molienda por chorro se realiza típicamente a presión estándar, se produce a una presión cercana a la atmosférica y tiene una duración de molienda que se mide en milisegundos.

35 La temperatura de salida final de la molienda por chorro es típicamente de aproximadamente la temperatura ambiente (preferentemente entre 10 °C y 35 °C, de forma más preferida entre 20 °C y 26 °C). Típicamente, el gas de molienda se introduce en el molino a aproximadamente la temperatura ambiente, y abandona el molino a aproximadamente la misma temperatura. No obstante, durante el proceso, la temperatura del gas cambiará significativamente a medida que sale de la boquilla supersónica (menor presión y temperatura) y subsiguientemente se calienta debido a la energía liberada en la operación de molienda por chorro. Preferentemente, la temperatura de molienda por chorro es superior a 0 °C.

40 La temperatura del aerosol líquido también puede controlarse antes de y al entrar en la cámara de molienda del molino de chorro. Inmediatamente después de su fractura en la cámara de molienda en presencia del aerosol líquido, la superficie de las partículas se somete inmediatamente a un proceso de reversión de amorfa a cristalina en lugar de experimentar un retraso antes de que pueda producirse este recocido cuando se procesa posteriormente al molino de chorro. Este proceso de reversión de amorfa a cristalina puede verse afectado significativamente por la temperatura del aerosol líquido en la cámara de molienda. En determinadas formas de realización, la temperatura del aerosol líquido en la cámara de molienda es inferior a 100 °C. En formas de realización específicas, la temperatura del aerosol líquido en la cámara de molienda se puede seleccionar de entre uno de los intervalos siguientes, entre aproximadamente 1 °C y 80 °C, entre aproximadamente 5 °C y 50 °C, entre aproximadamente 10 °C y 40 °C, y entre aproximadamente 15 °C y 35 °C, preferentemente entre aproximadamente 20 °C y 30 °C o preferentemente entre aproximadamente 22 °C y 28 °C, en función de la naturaleza del material en partículas que se está procesando.

55 En una forma de realización específica, la solución de aerosol líquido permite el uso de un aerosol líquido a 0 °C o una temperatura inferior. Las sales tales como los materiales farmacéuticamente activos crearán una depresión del punto de congelación. En formas de realización específicas, la temperatura del aerosol líquido en la cámara de molienda puede seleccionarse de entre uno de los siguientes intervalos, entre aproximadamente -20 °C y 100 °C, entre aproximadamente -15 °C y 90 °C, entre aproximadamente -10 °C y 80 °C, entre aproximadamente -5 °C y 35 °C o entre aproximadamente -1 °C y 30 °C.

60 La invención permite la producción económica de polvo micronizado estable con una PSD estrecha. Además, un molino de chorro de conformidad con la invención se puede retroadaptar con pocas piezas a equipos existentes disponibles comercialmente.

Material farmacéuticamente activo

65 El material de alimentación que se va a utilizar puede incluir uno o más materiales farmacéuticamente activos antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestionantes y antitusivos que son adecuados para su

administración por inhalación, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria. Los materiales farmacéuticamente activos preferidos incluyen los siguientes: anticolinérgicos, agonistas del receptor de adenosina A2A, agonistas  $\beta_2$ , bloqueadores de calcio, inhibidores de IL-13, inhibidores de fosfodiesterasa-4, inhibidores de quinasa, esteroides, CXCR2, proteínas, péptidos, inmunoglobulinas tales como anti-IG-E, ácidos nucleicos, en particular ADN y ARN, inhibidores de moléculas pequeñas y antagonistas de leucotrienos B4.

En un aspecto, el material farmacéuticamente activo es un anticolinérgico, por ejemplo, aclidinio, preferentemente bromuro de aclidinio; glicopirronio, preferentemente bromuro de glicopirronio; ipratropio, preferentemente bromuro de ipratropio; oxitropio, preferentemente bromuro de oxitropio; tiotropio, preferentemente bromuro de tiotropio; umeclidinio, preferentemente bromuro de umeclidinio; CHF 4226 (Chiesi) o SVT-40776. En un aspecto, el procedimiento comprende la molienda por chorro de glicopirrolato en presencia de un aerosol líquido. En un aspecto, el procedimiento comprende la molienda por chorro de umeclidinio, preferentemente bromuro de umeclidinio en presencia de un aerosol líquido.

En un aspecto, el material farmacéuticamente activo es un agonista  $\beta_2$ , por ejemplo albuterol (salbutamol), preferentemente sulfato de albuterol; carmoterol, preferentemente clorhidrato de carmoterol; fenoterol; formoterol; milveterol, preferentemente clorhidrato de milveterol (GSK159797); metaproterenol, preferentemente sulfato de metaproterenol; olodaterol; procaterol; salmeterol, preferentemente xinafoato de salmeterol; TA-2005; terbutalina, preferentemente sulfato de terbutalina; vilanterol, preferentemente trifenatato de vilanterol, o indacaterol, preferentemente maleato de indacaterol. En un aspecto, el procedimiento comprende la molienda por chorro de indacaterol, preferentemente maleato de indacaterol en presencia de un aerosol líquido. En un aspecto, el procedimiento comprende la molienda por chorro de vilanterol, preferentemente trifenatato de vilanterol en presencia de un aerosol líquido.

En un aspecto, el material farmacéuticamente activo se selecciona de entre inhibidores biológicos de la acción de citocinas, por ejemplo, lebrikizumab (Roche-Genentech), mepolizumab (GSK), brodalumab (Amgen/AstraZeneca) o tralokinumab (AstraZeneca).

En un aspecto, el material farmacéuticamente activo es un esteroide, por ejemplo, budesonida; beclometasona, preferentemente dipropionato de beclometasona; ciclesonida; fluticasona, preferentemente furoato de fluticasona; GSK233705; mometasona, preferentemente furoato de mometasona. En un aspecto, el procedimiento comprende la molienda por chorro de mometasona, preferentemente furoato de mometasona en presencia de un aerosol líquido.

En un aspecto, la formulación comprende glicopirrolato formulado con maleato de indacaterol, preferentemente para su uso en la administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, comprendiendo opcionalmente cualquier formulación individual, o cualquier formulación combinada, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en partículas.

En un aspecto, la formulación comprende glicopirrolato formulado con maleato de indacaterol y furoato de mometasona, preferentemente para su uso en la administración simultánea o secuencial en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, comprendiendo opcionalmente cualquier formulación individual, o cualquier formulación combinada, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en partículas.

En una forma de realización preferida, el glicopirrolato se encuentra en combinación con maleato de indacaterol y furoato de mometasona, habiéndose molido por chorro con un aerosol líquido al menos uno de estos materiales farmacéuticamente activos.

#### Aditivos farmacéuticos

El material de alimentación puede comprender un material aditivo, tal como un agente de control de fuerza. Un agente de control de fuerza es un material aditivo que reduce la cohesión entre las partículas finas dentro de la formulación en polvo, promoviendo así la desaglomeración al dispersar el polvo desde el inhalador de polvo seco. Agentes de control de fuerza adecuados se divulgan en el documento WO1996 023485 y preferentemente consisten en material fisiológicamente aceptable, a pesar del hecho de que el material no siempre pueda alcanzar el pulmón. El agente de control de fuerza puede comprender, o consistir en, uno o más compuestos seleccionados de entre aminoácidos y derivados de los mismos, y péptidos y derivados de los mismos, teniendo los péptidos preferentemente un peso molecular de 0,25 a 1000 kDa. Los aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son fisiológicamente aceptables y proporcionan una liberación o desaglomeración aceptable de las partículas de material activo en la inhalación. Cuando el agente de control de fuerza comprende un aminoácido, este puede ser uno o más de cualquiera de los aminoácidos siguientes: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El agente de control de fuerza puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. También se pueden utilizar las formas D y DL de aminoácidos. Los agentes de control de fuerza que son particularmente adecuados para su uso en la presente invención incluyen aminoácidos que incluyen leucina, lisina, arginina, histidina, cisteína y sus derivados, lecitina y fosfolípidos. La inclusión de estos agentes de control de fuerza puede mejorar la eficacia del material farmacéuticamente activo para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como EPOC, asma o FQ.

Los agentes de control de fuerza pueden incluir una o más sustancias solubles en agua. Esto ayuda a que el cuerpo absorba el agente de control de fuerza si alcanza el pulmón inferior. El agente de control de fuerza puede incluir iones dipolares, que pueden ser compuestos iónicos dipolares. También es ventajoso incluir un agente dispersante como agente de control de fuerza, para ayudar a dispersar la composición en los pulmones.

Los agentes dispersantes adecuados incluyen tensioactivos tales como tensioactivos pulmonares conocidos (por ejemplo, ALEC™) que comprenden fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol). Otros tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI).

El agente de control de fuerza puede incluir, o consistir en, uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido, tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúxico, ácido behénico o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos, tales como behenato de glicerilo. Ejemplos específicos de dichos materiales son fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general. Alternativamente, el agente de control de fuerza puede ser colesterol.

Otros posibles agentes de control de fuerza incluyen benzoato de sodio, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón. También son útiles como agentes de control de fuerza agentes formadores de película, ácidos grasos y sus derivados, así como lípidos y materiales similares a lípidos.

La inclusión de un material aditivo en la formulación de polvo seco puede conferir adecuadamente uno o más de los siguientes beneficios: mejora de la dispersabilidad del polvo; protección de la formulación frente a la entrada de humedad; mejora de la velocidad y la reproducibilidad del proceso.

En una forma de realización preferida, el aditivo farmacéutico está ubicado adecuadamente en la superficie del material farmacéuticamente activo después de la molienda por chorro.

En una forma de realización preferida, el aditivo farmacéutico es estearato de magnesio.

Las partículas finas de lactosa también modifican la interacción entre el material farmacéuticamente activo y las partículas vehículo que afectan al rendimiento del aerosol. En una forma de realización, la formulación en polvo seco puede comprender partículas de lactosa finas que se encuentran en una cantidad preferentemente > 3% (p/p), de forma más preferida > 5% (p/p) de forma más preferida > 8% (p/p) de la formulación que se encuentra en un blíster o una cápsula u otro recipiente dispensador adecuado.

Comolienda por chorro

Los términos "comicronización" y "comolienda por chorro" son sinónimos cuando se utilizan en el presente documento.

Preferentemente, un material farmacéuticamente activo y el antiadherente, antes de comolerlos conjuntamente por chorro, se mezclan previamente para dar una mezcla aproximadamente homogénea medida como un coeficiente de variación porcentual, tal como se conoce en la técnica, inferior al 25%, preferentemente inferior al 20%, de forma más preferida inferior al 15%.

La comolienda por chorro de fármaco con antiadherente reduce adicionalmente la propensión de la sustancia farmacológica micronizada a formar agregados/aglomerados > 10 µm inmediatamente después de la molienda. Cuando se someten a comolienda por chorro, las partículas antiadherentes forman un recubrimiento de partículas físicamente fusionadas que sobresale sobre las partículas del fármaco, y crean espacios interparticulares entre las partículas del fármaco. La presencia de este recubrimiento se puede establecer mediante espectroscopía de rayos X con dispersión de energía (EDX). La presencia de partículas compuestas se puede determinar por aerosolización de una muestra de un inhalador en un impactador de próxima generación (NGI) a 60 l/min (equivalente a una caída de presión de 4 kPa). Las pestañas conductoras de carbono con doble recubrimiento se disponen directamente debajo de las boquillas de aire de las etapas 5, 6 y 7 del NGI para capturar las partículas de polvo más pequeñas. Las pestañas adhesivas con doble recubrimiento evitan el movimiento de la pestaña durante la evaluación con el NGI, pero también son lo suficientemente pequeñas como para que las características generales del flujo de aire de la ruta del NGI no se vean afectadas negativamente. Una vez realizada esta operación, las pestañas conductoras de carbono recubiertas con polvo se pueden transferir a soportes de especímenes de carbono SEM, o similares. La muestra se puede observar utilizando SEM y EDX buscando específicamente la colocalización de un átomo que es exclusivo del aditivo y un átomo separado exclusivo de la partícula del fármaco, por ejemplo, magnesio en el caso del estearato de magnesio y bromo en el caso de bromuro de glicopirronio.

En una forma de realización preferida, el material farmacéuticamente activo se muele por chorro en un molino de chorro opuesto de lecho fluido Hosokawa Alpine® 100 AFG. Otros equipos de molienda por chorro adecuados incluyen, por ejemplo, el molino de chorro MC 44 IR Chrispro® o los molinos de chorro MC50, MC100, MC200, MC300 (Micromacinazione SA), Hosokawa's Alpine® AS-50, AS-100, AFG 140, AFG200, AFG280 y AFG400.

Las velocidades de alimentación de polvo de comolienda por chorro para un molino de chorro de 50 mm de diámetro, por ejemplo un Hosokawa AS-50, deberán mantenerse bajas (preferentemente < 20 g/min) para asegurar un recubrimiento óptimo del material farmacéuticamente activo por el aditivo farmacéutico. Con velocidades de alimentación superiores a 20 g/min se logra aún un recubrimiento por el aditivo farmacéutico, pero distará de ser óptimo porque pasa demasiado polvo a través del molino como para garantizar que se aplique suficiente energía a cada partícula para lograr el recubrimiento deseado con el aditivo farmacéutico. Las velocidades de alimentación variarán según el tamaño del molino utilizado. En consecuencia, los molinos de chorro con diámetros de 100 mm, por ejemplo un molino de chorro en espiral Hosokawa AS-100, podrán acomodar velocidades de alimentación más altas, típicamente < 50 g/min. La molienda por chorro puede realizarse a una velocidad de alimentación de polvo promedio de preferentemente entre 0,1 y 50 g/min, preferentemente a una velocidad de alimentación de entre 0,5 y 40 g/min, preferentemente entre 1 y 30 g/min, preferentemente entre 1,5 y 25 g/min, preferentemente entre 0,1 y 20 g/min, preferentemente entre 0,5 y 15 g/min, preferentemente entre 1 y 10 g/min, preferentemente entre 1,5 y 5 g/min.

Preferentemente, el material farmacéuticamente activo se somete a comolienda por chorro con del 1 al 25% (p/p), de forma más preferida del 2 al 20% (p/p), de forma más preferida del 3 al 15% (p/p), de forma más preferida del 4 al 10% (p/p) pero de la forma más preferida del 5 al 7,5% (p/p) de aditivo farmacéutico.

Cuando sea necesario o útil, el material farmacéuticamente activo y/o el aditivo farmacéutico se tamizan antes de la comolienda por chorro.

#### Excipientes farmacéuticos

En otra forma de realización más, el material de alimentación comprende un excipiente farmacéutico. Las formulaciones de polvo seco para inhalación en el tratamiento de enfermedades respiratorias generalmente se formulan mezclando un ingrediente farmacéutico activo micronizado con partículas vehículo gruesas para dar una mezcla ordenada. Las partículas vehículo hacen que el ingrediente farmacéutico activo micronizado sea menos cohesivo y mejoran su fluidez. Esto hace que el polvo sea más fácil de manejar durante el proceso de fabricación. Las partículas activas micronizadas tienden a adherirse a la superficie de las partículas vehículo cuando se almacenan en un dispositivo inhalador de polvo seco, pero se dispersan desde la superficie de las partículas vehículo al inhalarlas en el aparato respiratorio para dar un aerosol fino. Las partículas vehículo más grandes impactan en la garganta debido a su inercia y se depositan principalmente en la cavidad orofaríngea.

Una forma de realización puede incluir partículas vehículo que se mezclan con el material farmacéuticamente activo que se ha molido por chorro con aerosol líquido en una proporción de 2000:1 a 5:1 en masa, especialmente de 200:1 a 20:1 en masa. Las partículas vehículo pueden estar compuestas por cualquier material farmacológicamente inerte o combinación de materiales que sea aceptable para inhalación. Están compuestos de forma apropiada por uno o más azúcares cristalinos, incluidos monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano, manitol o sorbitol. Un vehículo especialmente preferido es la lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada o alfa lactosa monohidratada o lactosa anhidra.

Preferentemente, sustancialmente todas (en peso o volumen) de las partículas vehículo tienen un diámetro de 20 a 1000 µm, de forma más preferida de 50 a 500 µm, pero especialmente de 20 a 250 µm. El diámetro de sustancialmente todas (en peso) de las partículas vehículo es de forma adecuada inferior a 355 µm. Esto proporciona buenas características de flujo y de arrastre y una mejor liberación de las partículas activas en las vías respiratorias para aumentar la deposición de las partículas activas en el pulmón inferior.

Se entenderá que, a lo largo de la presente memoria descriptiva, el diámetro de las partículas a las que se hace referencia es el diámetro de las partículas determinado adecuadamente por un Malvern Mastersizer o un equipo de difracción láser similar.

#### Condiciones ambientales

Las "condiciones ambientales" tal como se utilizan en el presente documento se definen como 22 °C ± 5 °C y 40-50% de HR. Los términos "temperatura ambiente" y "humedad ambiental" tal como se utilizan en el presente documento se definen como 22 °C ± 5 °C y 40-50% de HR respectivamente.

#### Ejemplos

Las formas de realización seleccionadas de la presente invención se explicarán ahora con referencia a los ejemplos. Será evidente para los expertos en la técnica a partir de la presente divulgación que las siguientes descripciones de

las formas de realización son solo ilustrativas y no con el propósito de limitar la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

5 Los ejemplos siguientes ilustran cómo se pueden acondicionar las partículas de fármaco micronizadas para reducir el material no cristalino presente en la superficie.

Análisis de tamaño de partícula (análisis en seco)

10 La distribución del tamaño de partícula para las formulaciones de glicopirrolato micronizado se determinó mediante análisis por Malvern Mastersizer (Malvern Mastersizer 3000, utilizando el procedimiento de dispersión en seco Aero S a 4 bares y una velocidad de alimentación de entre el 30-40%). Las propiedades ópticas utilizadas incluyeron un índice de refracción de 1,52 y un valor de absorción de 1,0.

15 Análisis de tamaño de partícula (análisis en húmedo)

20 La distribución del tamaño de partícula para las formulaciones de glicopirrolato micronizado se determinó con un Malvern Mastersizer 3000 utilizando la unidad de dispersión en húmedo Hydro MV de la forma siguiente: la unidad de dispersión se llenó con isooctano (2,2,4-trimetilpentano). La velocidad de la bomba se ajustó a 3000 rpm. Se añadieron diez mililitros de lecitina al 0,1% en isooctano a aproximadamente 10 mg de la formulación de glicopirrolato micronizado, después esta predispersión se sonicó durante 3 minutos utilizando una sonda sónica Sonopuls a una intensidad del 50%. Las partículas dispersadas se añadieron a la unidad de dispersión para alcanzar un oscurecimiento del 5-15%. Las propiedades ópticas utilizadas incluyeron un índice de refracción de 1,52 y un valor de absorción de 1,0 para el glicopirrolato y un índice de refracción de 1,45 y un valor de absorción de 1,0 para el estearato de magnesio y un índice de refracción de 1,391 para el isooctano. Se realizaron seis réplicas por medida.

25 Sorción dinámica de vapor

30 El contenido amorfo para el glicopirrolato micronizado se evaluó mediante DVS utilizando un instrumento SMS DVS Advantage que se ajustó a una temperatura de 25 °C. La humedad aumentó del 0 al 90% de HR y después retornó al 0% de HR en etapas del 10% de HR, cambios entre etapas que se activaron mediante un cambio de masa del 0,0001 (% dm/dt).

### Ejemplo 1

35 Formulación 1a (glicopirrolato molido por chorro solo en gas seco); formulaciones 1b (glicopirrolato molido por chorro solo en gas humidificado utilizando aerosol líquido); formulaciones 1c (glicopirrolato molido por chorro y estearato de magnesio en gas humidificado utilizando aerosol líquido)

40 Se prepararon tres formulaciones separadas de glicopirrolato y se analizaron de la forma siguiente:

Formulación 1a (gas de molienda en seco) (no según la invención)

45 Se agitó previamente glicopirrolato sin micronizar (15 g,  $D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$  determinadas mediante un procedimiento de análisis en húmedo con Malvern Mastersizer 3000) en un vaso de vidrio utilizando una espátula de metal durante 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro en espiral AS-50 (presión de entrada = 5 bar, presión de molienda = 3 bar, velocidad de alimentación promedio = 2 g/min). La formulación 1a se produjo utilizando un gas de molienda en seco que tiene una humedad < 20% de HR (2,8-3,5% de HR).

50 Formulaciones 1b (gas de molienda en húmedo utilizando aerosol líquido)

La formulación 1b se produjo como anteriormente excepto que la humedad del gas de molienda se elevó (31,6-36,2% de HR y a 22 °C) utilizando aerosol líquido. La salida de un nebulizador de ondas ultrasónicas se conectó a la cámara de molienda de un molino de chorro AS-50 a través de una tubería que garantiza que el agua no gotee dentro de la cámara de molienda y que el aerosol de agua nebulizada se combine con el glicopirrolato no micronizado. Las humedades se midieron antes de la molienda por chorro colocando un higrómetro portátil con la sonda en la corriente de gas de salida a la salida del recipiente de recolección.

Formulaciones 1c (gas de molienda en húmedo utilizando aerosol líquido y estearato de magnesio)

60 Se agitó previamente glicopirrolato sin micronizar (14,25 g,  $D_{10} = 20,6 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 148,7 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 409,7 \mu\text{m}$  determinadas mediante el procedimiento de análisis en húmedo con un Malvern Mastersizer 3000) con estearato de magnesio (0,75 g,  $D_{10} = 2,8 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 8,8 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 27,4 \mu\text{m}$  determinadas mediante el procedimiento de análisis en húmedo con un Malvern Mastersizer 3000) en un vaso de vidrio utilizando una espátula de metal durante 30 segundos antes de la micronización en un molino de chorro en espiral AS-50 (presión de entrada = 5 bar, presión de molienda = 3 bar, velocidad de alimentación promedio = 2 g/min). La formulación 1c se produjo utilizando un gas de molienda a humedad elevada (32,4-37,1% de HR y a 22 °C) utilizando aerosol líquido. La salida de un nebulizador de ondas

ultrasónicas se conectó a la cámara de molienda de un molino de chorro AS-50 a través de una tubería que garantiza que el agua no gotee dentro de la cámara de molienda y que el aerosol de agua nebulizada se combine con el glicopirrolato no micronizado. Las humedades se midieron antes de la molienda por chorro colocando un higrómetro portátil con la sonda en la corriente de gas de salida a la salida del recipiente de recolección.

5 Las muestras del glicopirrolato recién micronizado se analizaron inmediatamente utilizando DVS, análisis de tamaño de partículas en húmedo y en seco.

Resultados: formulación 1a-c

10 Tabla 1: Distribuciones de tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ ) para la formulación 1a-c después del análisis en húmedo o análisis en seco utilizando el Malvern Mastersizer.

Formulación	D <sub>10</sub>		D <sub>50</sub>		D <sub>90</sub>	
	Húmedo	Seco	Húmedo	Seco	Húmedo	Seco
1a	0,81	1,11	2,05	250	3,9	1340
1b	1,38	0,355	4,06	2,74	9,08	9,17
1c	1,7	2,12	12,8	41,3	224	267

15 Discusión: formulaciones 1a-c

20 Cuando se muele en condiciones secas, el glicopirrolato recién molido por chorro contiene cantidades sustanciales de material amorfo confirmadas por los datos de DVS para la formulación 1a (figura 3). La presencia de este material amorfo en compañía de humedad, si no se controla correctamente, conduce a la formación de aglomerados grandes de una forma impredecible. En el caso de la formulación 1a, se tomaron tres muestras separadas de polvo molido por chorro y se transportaron brevemente en viales de centelleo sellados para análisis por DVS, PSD en húmedo y PSD en seco. En primer lugar se inició el análisis por DVS, seguido por el análisis de PSD en húmedo y en seco. La formulación 1a desarrolló una cantidad significativa de aglomerados grandes en los viales de centelleo sellados antes del análisis por PSD seco, tal como se muestra en los valores de D<sub>90</sub> y D<sub>50</sub> (tabla 1). El análisis por PSD en seco también demuestra que la formulación 1a tenía valores de D<sub>10</sub> equivalentes a las otras formulaciones 1b-c que demuestran que la formulación 1a todavía tenía un componente micronizado (tabla 1). El análisis por PSD en húmedo muestra que la formulación 1a tenía valores de PSD pequeños (tabla 1).

30 Cuando se molieron por chorro con aerosol líquido en la cámara de molienda, las formulaciones de glicopirrolato recién molidas por chorro no contienen material amorfo (formulación 1b). El análisis DVS demuestra que no había material amorfo presente en este glicopirrolato recién micronizado ( $t = 0$ ) (véase la figura 4). Sin este material amorfo en la superficie del glicopirrolato micronizado, las partículas no forman aglomerados grandes y permanecen respirables (es decir, D<sub>50</sub> inferior a 5  $\mu\text{m}$ , véase la tabla 1).

35 De forma similar, las formulaciones de glicopirrolato y estearato de magnesio recién molidas por chorro contienen material amorfo mínimo cuando se molieron por chorro en condiciones húmedas (formulación 1c), tal como se deduce del análisis DVS (figura 5). Sin este material amorfo en la superficie del glicopirrolato micronizado, las partículas comicronizadas no forman aglomerados grandes a diferencia de la formulación 1a. La combinación de la humedad y el estearato de magnesio, sin embargo, reduce la eficacia de molienda dando como resultado una D<sub>50</sub> inicial de 12,8  $\mu\text{m}$  para la formulación 1c (véase la tabla 1, análisis en húmedo) en comparación con 2,05  $\mu\text{m}$  y 4,06  $\mu\text{m}$  (análisis en húmedo para las formulaciones 1a y b, respectivamente).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un molino de chorro que comprende una cámara de molienda y un generador de aerosol dispuesto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda, en el que el generador de aerosol es externo a la cámara de molienda y el generador de aerosol externo está configurado con un puerto para suministrar aerosol líquido a la cámara de molienda, en el que el puerto está dispuesto para suministrar simultáneamente un material de molienda y un aerosol líquido como material de alimentación en la cámara de molienda.
- 10 2. Un molino de chorro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el puerto está dispuesto para suministrar simultáneamente un material de molienda y un aerosol líquido ubicados en el mismo sitio como material de alimentación en la cámara de molienda.
- 15 3. Un molino de chorro de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el generador de aerosol produce aerosol líquido con una  $D_{90}$ , medida por difracción láser, inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 50  $\mu\text{m}$  o de forma más preferida inferior a 20  $\mu\text{m}$  antes de entrar en la cámara de molienda.
- 20 4. Un procedimiento para producir material micronizado, comprendiendo el procedimiento la molienda por chorro de un material de alimentación que comprende un material de molienda en partículas y un aerosol líquido, en el que el material de molienda en partículas comprende al menos uno de un material farmacéuticamente activo, un aditivo farmacéutico y un excipiente farmacéutico.
- 25 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el material de molienda comprende material en partículas no micronizado.
- 30 6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4-5, en el que el aerosol líquido imparte una humedad de molienda, medida por medio de un higrómetro, superior al 10% de HR, preferentemente superior al 30% de HR, preferentemente superior al 40% de HR, preferentemente superior al 50% de HR o de forma más preferida del 60% de HR.
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4-6, en el que el aerosol líquido comprende un material farmacéuticamente activo.
8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 7, en el que el aerosol líquido comprende un aditivo farmacéutico.
- 40 9. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4-8, en el que el aerosol líquido comprende un excipiente farmacéutico.
10. Un procedimiento para reducir la presencia de material amorfo en la superficie de un material farmacéuticamente activo micronizado que comprende combinar el material farmacéuticamente activo y un aerosol líquido como material de alimentación en una cámara de molienda y la molienda por chorro del material de alimentación.

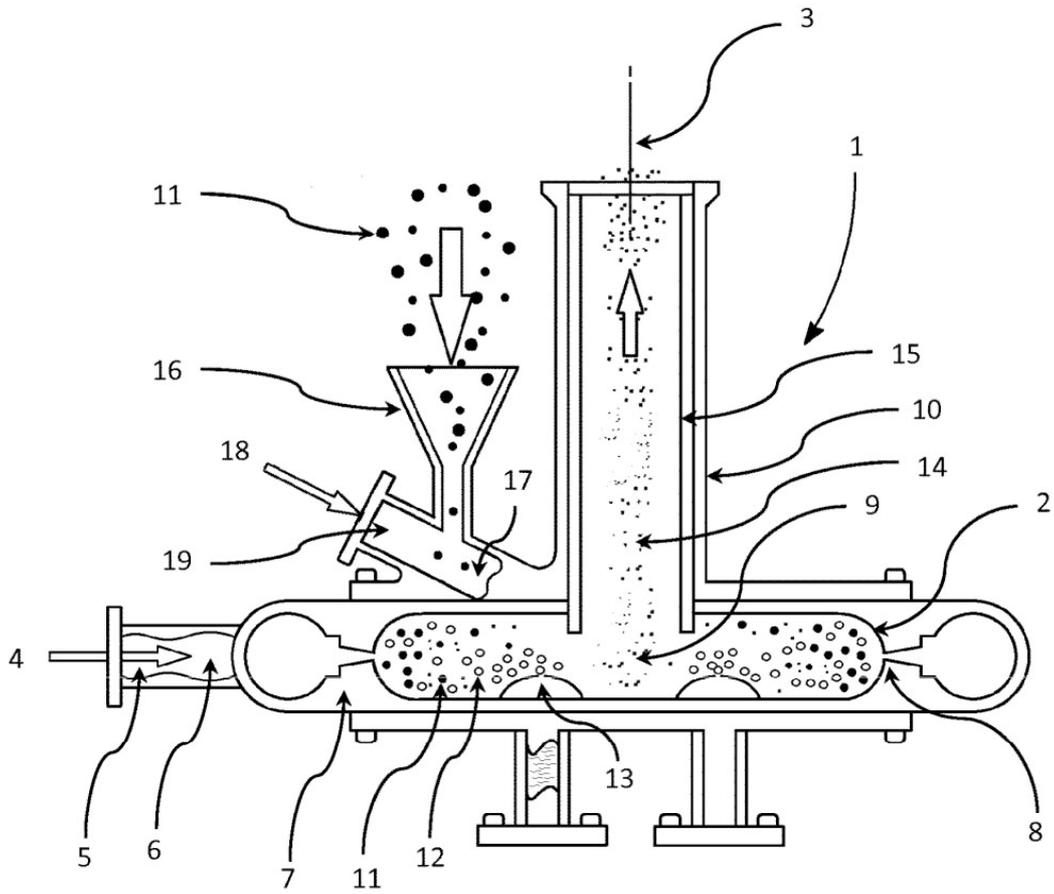


Figura 1 (no según la invención)

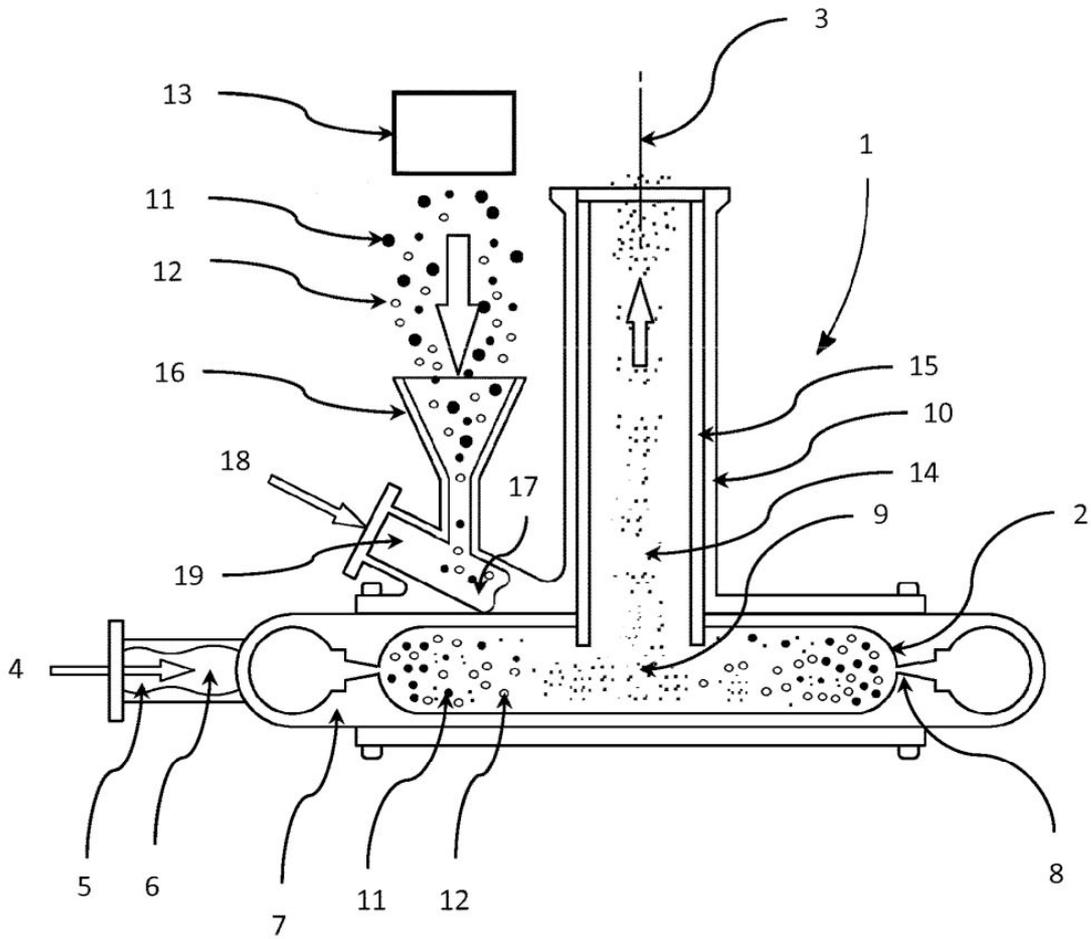


Figura 2

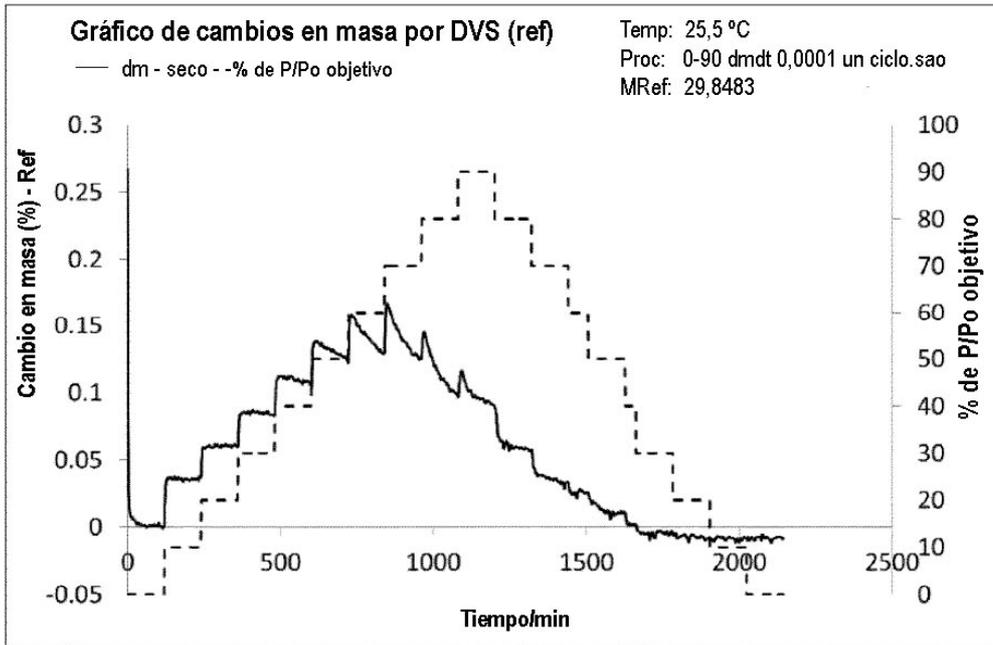


Figura 3 (no según la invención)

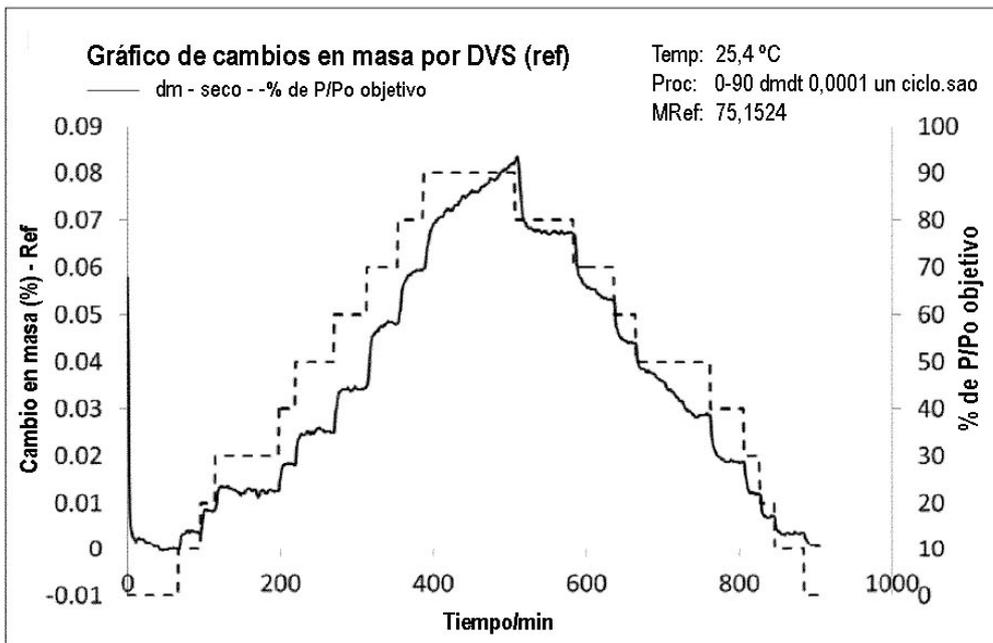


Figura 4

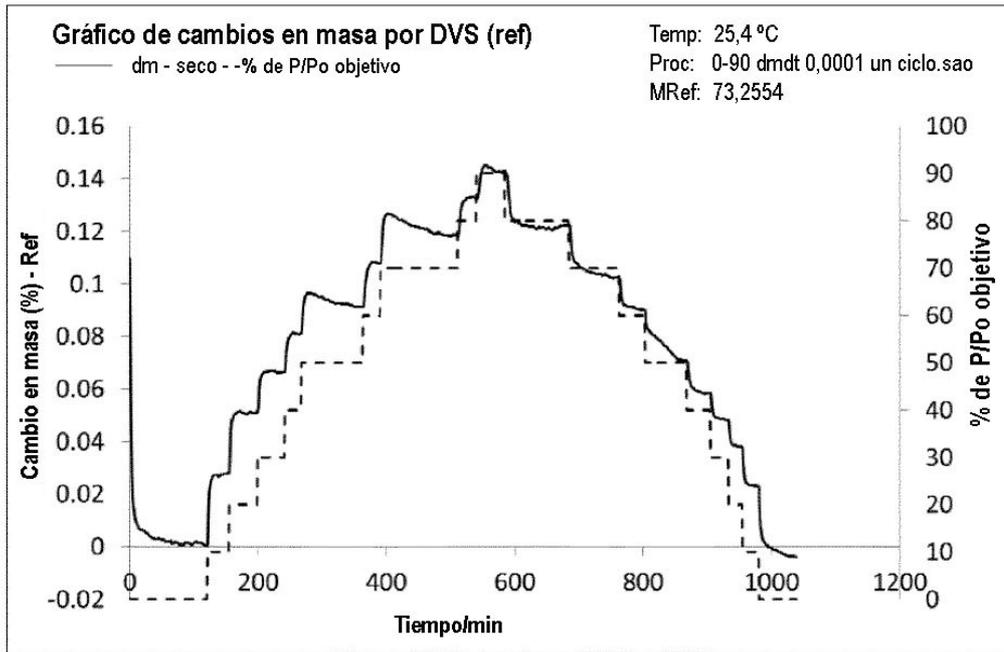


Figura 5