



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 318 007**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02728839 .8**

(96) Fecha de presentación : **17.04.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1379219**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

(54) Título: **Partículas porosas grandes producidas controlando la humedad durante un proceso de secado por pulverización.**

(30) Prioridad: **18.04.2001 US 837620**

(73) Titular/es: **Alkermes, Inc.  
88 Sidney Street  
Cambridge, Massachusetts 02139, US  
THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

(72) Inventor/es: **Chen, Donghao;  
Batycky, Richard, P.;  
Johnston, Lloyd y  
Mintzes, Jeffrey**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 porosas grandes producidas controlando la humedad durante un proceso de secado por pulverización.

### 5 Fundamento de la invención

Un número de técnicas y mecanismos están disponibles comúnmente para administrar fármacos al sistema respiratorio. Entre ellos, inhaladores de dosis medida (MDI) o inhaladores de polvo seco (DPI), pueden usarse para repartir formulaciones de fármacos en forma de polvos sólidos. Se han identificado varias propiedades del polvo que mejoran el reparto al sistema pulmonar. Por ejemplo, se ha encontrado que partículas que tienen una densidad de polvo vibrado menor que  $0,4 \text{ g/cm}^3$  y un diámetro aerodinámico que está entre aproximadamente 1 y 3 micras, están bien adaptadas para el reparto a los alvéolos o a áreas distales pulmonares. Si se desea el reparto a las vías aéreas centrales o superiores, se prefieren las partículas que tienen mayores diámetros aerodinámicos, que oscilan por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 micras. Además, las partículas que tienen un diámetro geométrico mayor que aproximadamente 5 micras, se cree que evitan con más éxito el envolvimiento fagocítico por los macrófagos alveolares y el despeje de los pulmones.

Los documentos WO 01/00312 y WO 01/23821 describen procedimientos que comprenden:

- 20 a) controlar el contenido de humedad de un gas de secado;
- b) atomizar una alimentación líquida para formar gotitas de líquido; y
- 25 c) poner en contacto las gotitas de líquido con el gas de secado, secando así las gotitas de líquido para formar partículas secas por pulverización.

El documento WO 01/013892 describe un método para hacer partículas adecuadas para la inhalación usando el secado por pulverización de una disolución en un gas que está caliente.

30 Métodos para producir partículas que tienen características deseadas que pueden adaptarse y optimizarse para el reparto a sitios selectivos del sistema pulmonar, y en particular a las áreas distales pulmonares, continúan necesitándose.

### Resumen de la invención

35 La invención se refiere generalmente a producir partículas secas por pulverización que tienen ciertas propiedades o características. Las propiedades tratadas en este documento incluyen densidad de polvo vibrado, diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD) y diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD). Las relaciones entre estas propiedades se tratan adicionalmente debajo. En el reparto de partículas en los alvéolos o en áreas distales pulmonares, se prefieren las partículas que tienen un bajo MMAD, unido con un gran VMGD.

40 En una realización, la invención se refiere a un método para producir partículas secas por pulverización que tienen propiedades aerodinámicas dirigidas, por ejemplo, densidad de polvo vibrado y/o diámetro aerodinámico. El método incluye atomizar una alimentación líquida y controlar el contenido en humedad de un gas de secado a un nivel seleccionado para formar partículas que tienen el diámetro aerodinámico dirigido o la densidad de polvo vibrado dirigida.

45 En otra realización, la invención se refiere a un método para producir partículas que incluyen atomizar una alimentación líquida para producir gotitas de líquido y poner en contacto las gotitas de líquido con un gas de secado que tiene un punto de rocío entre  $0^\circ\text{C}$  h  $-40^\circ\text{C}$ , produciendo así las partículas. En una realización preferida, las partículas tienen una densidad de polvo vibrado menor que aproximadamente  $0,4 \text{ g/cm}^3$ . En otra realización preferida, las partículas tienen un VMGD mayor que aproximadamente 5 micrómetros (micras o  $\mu\text{m}$ ) y un MMAD entre  $1 \mu\text{m}$  y  $5 \mu\text{m}$ .

50 En otras realizaciones, la invención se refiere a métodos para formar partículas que tienen una o más propiedades dirigidas o deseadas, por ejemplo, una densidad de polvo vibrado, VMGD y/o MMAD dirigido o deseado. Los métodos incluyen atomizar una alimentación líquida para producir gotitas de líquido y poner en contacto las gotitas de líquido con un gas de secado que tiene un punto de rocío que corresponde a formar partículas que tienen la propiedad o propiedades dirigidas. En realizaciones preferidas, los valores para la densidad de polvo vibrado, VMGD y/o MMAD para una formulación en polvo particular, se miden como una función de los puntos de rocío del gas de secado. A partir de esta correlación, un punto de rocío que corresponde a un valor deseado o dirigido de la densidad de polvo vibrado, VMGD y/o MMAD, se selecciona entonces para la formulación particular.

55 La invención es ventajosa en la producción de partículas que tienen características específicas. Por ejemplo, en aplicaciones de inhalación, las partículas pueden confeccionarse para mejorar el reparto a un sitio específico del sistema pulmonar. Las partículas secas por pulverización producidas por los métodos de la invención han mejorado la aerosolización y las propiedades aerodinámicas, bajado aglomeración de partículas y mejorado la capacidad de flujo de polvo. Las partículas están bien adaptadas para usar en mecanismos inhaladores de polvo y muestran una menor deposición en la boca, garganta y en el mecanismo inhalador.

# ES 2 318 007 T3

Los métodos de la invención son simples, económicos y reproducibles. Practicando la invención, la producción puede optimizarse formando partículas que tienen propiedades deseadas. Las etapas del procedimiento y los materiales de desecho pueden reducirse y el rendimiento de fabricación de partículas que tienen características específicas, pueden maximizarse.

5

Otras ventajas de la invención incluyen secado rápido y facilidad de producción.

## Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 es un diagrama esquemático de una realización del aparato que puede usarse para llevar a cabo la invención.

La Figura 2 es una curva que muestra la correlación entre el punto de rocío del gas de proceso y la densidad de polvo vibrado de partículas secas por pulverización que incluyen DPPC (60% en peso), lactosa (20% en peso) y albúmina (20% en peso).

20 La Figura 3 es una curva que muestra la correlación entre el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) y el punto de rocío del gas de proceso para partículas secas por pulverización que incluyen DPPC (60% en peso), lactosa (20% en peso) y albúmina (20% en peso).

25 La Figura 4 es una curva que muestra el MMAD como una función del punto de rocío para una formulación de estradiol (90% en peso) y DPPC (10% en peso).

## Descripción detallada de la invención

30 Las características y otros detalles de la invención, bien como etapas de la invención o como combinación de partes de la invención, se describirán ahora más particularmente con referencia al dibujo de acompañamiento y se señalarán en las reivindicaciones. El dibujo no está necesariamente a escala, poniendo énfasis en vez de en ello en ilustrar los principios de la invención. El mismo número presente en diferentes figuras representa el mismo punto o un punto equivalente. Se entenderá que las realizaciones particulares de la invención se muestran por medio de la ilustración y no como limitaciones de la invención. La característica principal de esta invención puede emplearse en diversas realizaciones sin salirse del alcance de la invención.

35 Se muestra en la Figura 1 el aparato 10, que incluye el secador por pulverización 12. El secador por pulverización 12 emplea preferiblemente un mecanismo de atomización centrífugo que incluye un disco rotatorio o rueda para romper la alimentación líquida en gotas. El disco rotatorio opera típicamente dentro del intervalo de 10.000 a 55.000 rotaciones por minuto (rpm). De manera alternativa, la atomización por boquilla de presión hidráulica, la atomización neumática de dos fluidos, la atomización sónica y otras técnicas de atomización, como se conocen en la técnica, también pueden emplearse. En una realización preferida, un secador por pulverización 12 en un Mobile Minor, Modelo EX 40 fabricado por Niro, Columbia, MD. Otros secadores por pulverización disponibles comercialmente por proveedores tales como Niro, APV Systems, Dinamarca (por ejemplo, el modelo APV Anhydro) y Swenson, Harvey, IL, también pueden emplearse, como pueden secadores por pulverización aumentada adecuados para líneas de producción de capacidad industrial. Los secadores por pulverización disponibles comercialmente tienen generalmente capacidades de evaporación de agua que oscilan de 1 a 120 kg/h. Por ejemplo, un secador por pulverización Niro Mobile Minor<sup>TM</sup> tiene una capacidad de evaporación de agua de aproximadamente 7 kg/h.

50 El aparato 10 incluye además un recipiente de suministro 14 que contiene la alimentación líquida. La alimentación líquida puede suministrarse al recipiente 14 o puede prepararse *in situ*, a partir de sus componentes. Puede emplearse un modo por cargas o continuo de producir alimentación líquida, como se conoce en la técnica. El aparato 10 puede proporcionarse con recipientes de suministro adicionales, no mostrados en la Figura 1.

55 A partir del recipiente de suministro 14, la alimentación líquida se dirige al secador por pulverización 12, por ejemplo por medio de la bomba de líquido 16. El caudal al que el líquido de alimentación se está alimentando al secador por pulverización 12 puede controlarse y/o monitorizarse por el caudalímetro 18. En una realización, la alimentación líquida se dirige al secador por pulverización 12 a un caudal que oscila de aproximadamente 10 milímetros (ml)/min a aproximadamente 120 ml/min y preferiblemente a un caudal que oscila de aproximadamente 40 ml/min a aproximadamente 100 ml/min. Pueden emplearse otros caudales de alimentación, como se conoce en la técnica. Por ejemplo, en modelos de mayores secadores por pulverización, la alimentación líquida se dirige al secador por pulverización 12 a un caudal que oscila de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 litros/min.

60 La alimentación líquida incluye un disolvente que puede ser acuoso, orgánico o un co-disolvente acuoso-orgánico. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua y disoluciones tamponadas. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, aunque no están limitados a, alcoholes tales como, por ejemplo, etanol, metanol, propanol, isopropanol y butanotes. Otros disolventes orgánicos incluyen aunque no están limitados a perfluorocarbonos, diclorometanos, cloroformo, éter, acetato de etilo, metil-terc-butil-éter y otros. En una realización preferida, el disolvente orgánico es etanol. Si se emplea un co-disolvente, la cantidad de disolvente orgánico puede estar presente en el co-disolvente en una cantidad que oscila de 10 a 90% en volumen. En una realización preferida, el disolvente orgánico está presente en el co-disolvente en una cantidad que oscila de 30 a 85% en volumen.

# ES 2 318 007 T3

La alimentación líquida puede tener un pH neutro, ácido o alcalino. Opcionalmente, puede añadirse un tampón de pH al disolvente o co-disolvente o a la mezcla formada. Preferiblemente, el pH puede oscilar de 3 a 10.

En una realización de la invención, la alimentación líquida también incluye un compuesto biológicamente activo (bioactivo), por ejemplo, un agente terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Los compuestos o agentes bioactivos también están denominados en este documento como fármacos o medicamentos. La cantidad de agente bioactivo presente en la alimentación líquida generalmente oscila entre 0,1% en peso y 100% en peso, preferiblemente entre 1,0% en peso y 100% en peso.

Ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas, péptidos, polipéptidos, secuencias de ácido nucleico ADN y ARN que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que enlazan a ADN o ARN complementario e inhiben la transcripción, y ribozimas. Los agentes a incorporar pueden tener una variedad de actividades biológicas, tales como agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antibióticos, antivirales, antisentido, antígenos y antibióticos. Pueden usarse compuestos con un amplio intervalo de peso molecular, por ejemplo, entre 100 y 500.000 gramos o más por mol.

La alimentación líquida puede incluir un agente terapéutico para el reparto local dentro del pulmón, tal como agentes para el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema o fibrosis quística, o para tratamiento sistémico. Por ejemplo, pueden administrarse genes para el tratamiento de enfermedades tales como fibrosis quística, como pueden esteroides beta-agonistas, anticolinérgicos y modificadores de leucotrieno para el asma. Otros agentes terapéuticos específicos incluyen, aunque no están limitados a, hormona del crecimiento humano, insulina, calcitonina, hormona de liberación de gonadotropina, hormona de liberación de la hormona de luteinización (LHRH), factor de estimulación de la colonia de granulocitos (“G-CSF”), hormona paratiroideas y péptido relacionado con PTH, somatostatina, testosterona, progesterona, estradiol, nicotina, fentanilo, norestisterona, clonidina, escopolamina, salicilato, cromolina sódica, salmeterol, formeterol, albuterol, epinefrina, L-dopa y diazepam, además de medicamentos que se dirige ante todo al sistema nervioso central, riñones, corazón y otros órganos.

Los agentes de diagnóstico incluyen, aunque no están limitados a, agentes de formación de imágenes que incluyen agentes disponibles comercialmente usados en tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía asistida por ordenador (CAT), tomografía computerizada de emisión de un único fotón, rayos X, fluoroscopia y formación de imágenes por resonancia magnética (MRI).

Ejemplos de materiales adecuados para usar como agentes de contraste en MRI incluyen, aunque no están limitados a, los quelatos de gadolinio disponibles habitualmente, tal como ácido dietilen-triamino-pentacético (DTPA) y gadopentatoato de dimeglumina, además de hierro, magnesio, cobre y cromo.

Ejemplos de materiales útiles para CAT y rayos X incluyen materiales basados en yodo para administración intravenosa, tal como monómeros iónicos tipificados por diatrizoato e iotalamato, monómeros no iónicos tales como iopamidol, isohexol e ioversol, dímeros no iónicos, tal como iotrol e iodixanol, y dímeros iónicos, por ejemplo, ioxagalto.

La alimentación líquida puede incluir componente(s) adicional(es). En una realización preferida, la alimentación líquida incluye uno o más fosfolípidos, tales como, por ejemplo, una fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilinositol o una combinación de los mismos. En una realización, los fosfolípidos son endógenos al pulmón. Ejemplos específicos de fosfolípidos se muestran en la Tabla 1. También pueden emplearse combinaciones de fosfolípidos.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

# ES 2 318 007 T3

TABLA 1

	Dilauroilfosfatidilcolina (C12:0)	DLPC
5	Dimiristoilfosfatidilcolina (C14:0)	DMPC
	Dipalmitoilfosfatidilcolina (C16:0)	DPPC
10	Distearoilfosfatidilcolina (C18:0)	DSPC
	Dioleoilfosfatidilcolina (C18:1)	DOPC
	Dilauroilolifosfatidilglicerol	DLPG
15	Dimiristoilolifosfatidilglicerol	DMPG
	Dipalmitoilolifosfatidilglicerol	DPPG
	Distearoilolifosfatidilglicerol	DSPG
20	Dioleoilolifosfatidilglicerol	DOPG
	Ácido dimiristoilfosfatídico	DMPA
	Ácido dimiristoilfosfatídico	DMPA
25	Ácido dipalmitoilfosfatídico	DPPA
	Ácido dipalmitoilfosfatídico	DPPA
	Dimiristoil-fosfatidiletanolamina	DMPE
30	Dipalmitoil-fosfatidiletanolamina	DPPE
	Dimiristoilfosfatidilserina	DMPS
35	Dipalmitoilfosfatidilserina	DPPS
	Dipalmitoil-esfingomielina	DPSP
	Distearoil-esfingomielina	DSSP

40

También pueden emplearse fosfolípidos cargados. Ejemplos de fosfolípidos cargados se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", 09/752.106, presentada el 29 de Diciembre de 2000, y en la Solicitud de Patente de EE.UU. 09/752.109 titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", presentada el 29 de Diciembre de 2000.

45

Los fosfolípidos pueden estar presentes en la alimentación líquida en una cantidad que oscila de 5 por ciento en peso (%) a aproximadamente 95% en peso. Preferiblemente, puede estar presente en las partículas en una cantidad que oscila de 20% en peso a 80% en peso.

50

Los fosfolípidos o combinaciones de los mismos pueden seleccionarse para transmitir propiedades de liberación controlada a las partículas secas por pulverización producidas por los métodos de la invención. Las partículas que tienen propiedades de liberación controlada y los métodos para modular la liberación de un agente biológicamente activo se describen en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. n.º 60/150.742 titulada "Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition", presentada el 25 de Agosto de 1999, y la Solicitud de Patente No Provisional de EE.UU. 09/644.736, presentada el 23 de Agosto de 2000, con el título "Modulation of Release From Dry Powder Formulations".

55

En otra realización de la invención, la alimentación líquida incluye un tensioactivo. Como se usa en este documento, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente que absorba preferentemente a una interfase entre dos fases inmiscibles, tal como la interfase entre agua y una disolución de polímero orgánico, una interfase agua/aire o una interfase disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos poseen generalmente un resto hidrofílico y un resto lipofílico, de manera que, absorbiendo las micropartículas, tienden a presentar restos al ambiente externo que no atraen partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas. Los tensioactivos pueden también promover la absorción de un agente terapéutico o de diagnosis y aumentar la biodisponibilidad del agente.

60

Además de tensioactivos del pulmón, tales como, por ejemplo, los fosfolípidos tratados anteriormente, tensioactivos adecuados incluyen aunque no están limitados al hexadecanol; alcoholes grasos tal como polietilenglicol (PEG);

# ES 2 318 007 T3

polioxietilen-9-lauril-éter, un ácido graso de superficie activa, tal como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85), Tween 80 (Monooleato de Polioxietilen-sorbitán); y tiloxapol.

5 El tensioactivo puede estar presente en la alimentación líquida en una cantidad que oscila de 0,01% en peso a 5% en peso. Preferiblemente, puede estar presente en las partículas en una cantidad que oscila de 0,1% en peso a 1,0% en peso.

10 Métodos para preparar y administrar partículas que incluyen tensioactivos, y, en particular fosfolípidos, se describen en la Patente de EE.UU. núm. 5.855.913, presentada el 5 de Enero de 1999 a Hanes *et al* y en la patente de EE.UU. núm. 5.985.309 presentada el 16 de Noviembre de 1999 a Edwards *et al*.

15 En otra realización de la invención, la alimentación líquida incluye un aminoácido. Se prefieren los aminoácidos hidrofóbicos. Aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos hidrofóbicos que se dan de manera natural o manera no natural.

20 Ejemplos de aminoácidos que pueden emplearse incluyen, aunque no están limitados a: glicina, prolina, alanina, cisteína, metionina, valina, leucina, tirosina, isoleucina, fenilalanina, triptófano. Aminoácidos hidrofóbicos preferidos incluyen, aunque no están limitados a leucina, isoleucina, alanina, valina, fenilalanina, glicina y triptófano. Aminoácidos que incluyen combinaciones de aminoácidos hidrofóbicos, también pueden emplearse. Aminoácidos que se dan no naturalmente incluyen, por ejemplo, beta-aminoácidos. Pueden emplearse tanto las configuraciones D, L como racémicas de aminoácidos hidrofóbicos. Aminoácidos hidrofóbicos adecuados puede además incluir análogos de aminoácidos. Como se usa en este documento, un aminoácido análogo incluye la configuración D o L de un aminoácido que tiene la siguiente fórmula: -NH-CHR-CO-, en la que R es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido y en el que R no corresponde a la cadena lateral de un aminoácido que se da de forma natural. Como se usa en este documento, los grupos alifáticos incluyen hidrocarburos de cadena lineal, ramificada o cíclica C1-C8, que están completamente saturados, que contienen uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y/o que contienen una o más unidades de instauración. Los grupos aromáticos incluyen grupos aromáticos carbocíclicos, tal como fenilo y naftilo, y grupos aromáticos heterocíclicos tales como imidazolilo, indolilo, tienilo, furanilo, piridilo, piranilo, oxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo y acridintilo.

35 Sustituyentes adecuados en un grupo alifático, aromático o bencilo incluyen -OH, halógeno (-Br, Cl, I y F) -O (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, NH<sub>2</sub>, NH (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido, -N(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -COO(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -CONH<sub>2</sub>, -CO-NH(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido)), -SH, -S(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido) y -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>. Un grupo bencílico o aromático sustituido también puede tener 40 un grupo alifático o alifático sustituido como un sustituyente. Un grupo alifático sustituido también puede tener un grupo bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido como un sustituyente. Un grupo alifático sustituido, aromático sustituido o bencilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes. Modificar un sustituyentes aminoácido puede aumentar, por ejemplo, la lipofilicidad o hidrofobicidad de aminoácidos naturales que son hidrofílicos.

45 Un número de los aminoácidos adecuados, análogos de aminoácidos y sales de los mismos, pueden obtenerse de manera comercial. Otros pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica. Se describen técnicas sintéticas, por ejemplo, en Green y Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley e Hijos, Capítulos 5 y 7, 1991.

50 La hidrofobicidad se define generalmente con respecto al reparto de un aminoácido entre un disolvente no polar y agua. Aminoácidos hidrofóbicos son aquellos ácidos que muestran una preferencia por el disolvente no polar. La hidrofobicidad relativa de los aminoácidos puede expresarse en una escala de hidrofobicidad en que la glicina tiene el valor 0,5. En dicha escala, los aminoácidos que tienen una preferencia por el agua tienen valores por debajo de 0,5 y aquellos que tienen una preferencia por disolventes no polares tienen un valor superior de 0,5. Como se usa en este documento, el término aminoácido hidrofóbico se refiere a un aminoácido que, en la escala de hidrofobicidad tiene un valor mayor o igual a 0,5, en otras palabras, tiene una tendencia a repartirse en el ácido no polar que es al menos igual al de la glicina.

60 También pueden emplearse combinaciones de aminoácidos hidrofóbicos. Además, también pueden emplearse combinaciones de aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos (preferentemente repartido en agua), donde la combinación total es hidrofóbica. Pueden emplearse también combinaciones de uno o más aminoácidos y uno o más fosfolípidos o tensioactivos.

65 El aminoácido puede estar presente en la alimentación líquida en una cantidad de 0% en peso a 60% en peso. Preferiblemente, el aminoácido puede estar presente en la alimentación líquida en una cantidad que oscila de 5% en peso a 30% en peso. La sal de un aminoácido hidrofóbico puede estar presente en la alimentación líquida en una cantidad de 0% en peso a 60% en peso. Preferiblemente, la sal de aminoácido está presente en la alimentación líquida en una cantidad que oscila de 5% en peso a 30% en peso. Los métodos de formación y reparto de partículas que incluyen un aminoácido se describen en la Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 09/382.959, presentada el 25

## ES 2 318 007 T3

de Agosto de 1999, titulada "Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles During Spray Drying", y en la Solicitud de Patente de EE.UU. 09/644.320 presentada el 23 de Agosto de 2000, titulada "Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles".

5 En otra realización de la invención, la alimentación líquida incluye un resto carboxilato y una sal metálica multivalente. Uno o más fosfolípidos también pueden incluirse. Dichas composiciones se describen en la Solicitud Provisional de EE.UU. 60/150.662, presentada el 25 de Agosto de 1999, titulada "Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles", y la Solicitud de Patente de EE.UU. 09/644.105 presentada el 23 de Agosto 2000, titulada "Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles". En una realización preferida, la alimentación líquida incluye citrato sódico y  
10 cloruro de calcio.

También pueden incluirse en la alimentación líquida, polímeros biocompatibles, y preferiblemente biodegradables. Las partículas que incluyen dichos materiales poliméricos se describen en la Patente de EE.UU. núm. 5.874.064, expedida el 23 de Febrero de 1999, a Edwards *et al.*, cuyas enseñanzas se incorporan en este documento por referencia  
15 en su totalidad, y en la Patente de EE.UU. 6.136.295, expedida el 24 de Octubre de 2000 a Edwards *et al.*

La alimentación líquida puede incluir además un material tal como, por ejemplo, dextrano, polisacáridos, lactosa, trehalosa, ciclodextrinas, proteínas, péptidos, polipéptidos, ácidos grasos, compuestos inorgánicos, fosfatos.

20 La concentración total de sólidos en la alimentación líquida oscila de 0,1% a 0,5% y superior. Los sólidos pueden incluir agentes biológicamente activos, excipiente, fosfolípido, tensioactivos, sales, tampones, metales y otros compuestos.

También dirigido al secador por pulverización 12 es un gas de secado. El término "gas de secado" se usa en  
25 este documento de manera intercambiable con el término "gas de proceso". En una realización preferida, el nivel de humedad del gas de secado está controlado. Ejemplos de gases adecuados en llevar a cabo los métodos de la invención incluyen, aunque no están limitados a, aire, nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, combinaciones o mezclas de los mismos u otros. Se prefiere el gas nitrógeno.

30 El gas de secado que tiene un nivel de humedad especificado puede formarse añadiendo humedad a una corriente de gas por inyección de vapor, tanques de pulverización, técnicas convencionales de mezclado de gases y otras técnicas o equipo conocido en la técnica.

En una realización preferida de la invención, una primera corriente de gas, a partir de una fuente de gas no mostrada  
35 en la Figura 1, se humidifica burbujeándola a través de agua, por ejemplo, pasándola a través de una cámara de presión 20, después de lo que se combina con una segunda corriente de gas que no está humidificada. La segunda corriente de gas puede obtenerse, por ejemplo, directamente de la fuente de gas, sin pasarla a través de agua.

Secadores por pulverización externos u otro equipamiento, que incluye un atomizador y calentador, están presentes  
40 a menudo en instalaciones de fabricación en la industria farmacéutica. En otra realización de la invención, el gas se secado que sale de dicho secador por pulverización externo o de otro aparato que incluye atomizador y calentador, no mostrados en la Figura 1, se dirige, como el gas de secado humidificado, al secador por pulverización 12. Opcionalmente, puede necesitarse el secado y/o calentamiento adicional del gas que sale del secador por pulverización externo u otro equipamiento, antes de introducirlo en el secador por pulverización 12.

45 El caudal de una o ambas corrientes puede regularse, como se conoce en la técnica, para obtener un gas de secado que tiene un contenido en humedad deseado. Por ejemplo, la válvula 22 además de válvulas adicionales, no mostradas en la Figura 1, puede proporcionarse para controlar y variar el caudal de gas y así los niveles de humedad en el gas de secado. En una realización de la invención, la humedad del gas de secado se controla con una precisión de al menos 1,0°C y preferiblemente es menor que +/-0,1°C en el punto de rocío. En la Figura 1, el punto de rocío del gas de secado se monitoriza mediante el higrómetro 24.

El punto de rocío es la temperatura a la que el gas de secado debe enfriarse, a presión constante y contenido de vapor de agua constante, para que se de la saturación. Si el punto de rocío está por debajo de 0°C, se le denomina a menudo como "punto de congelación". Las tablas para la conversión entre los puntos de rocío y congelación están disponibles en aplicaciones meteorológicas y a menudo pueden obtenerse de fabricantes de higrómetros. La relación entre punto de rocío, humedad relativa, humedad absoluta y temperatura de termómetros de ampolla seca, se expresa en cartas psicrométricas, como se describe en Perry's Chemical Engineering Handbook, Perry, McGraw Hill.

60 Un método preferido para medir el punto de rocío del gas de secado dirigido al secador por pulverización 12 incluye enfriar una superficie de espejo. Una fuente de luz LED brilla en la superficie de espejo y refleja en un sensor óptico. Un termómetro de resistencia de platino incrustado debajo de la superficie del espejo permite la monitorización directa de la temperatura del espejo. Como el gas de secado fluye, se forma una capa de rocío en la superficie del espejo. Un ejemplo específico de dicho higrómetro es Dew Prime™ 12000, fabricado por Edge Tech, de Milford, MA. El intervalo de medida para este higrómetro está entre aproximadamente -50°C a aproximadamente 100°C. Una nevera adecuada que puede emplearse para enfriar el espejo, se proporciona por Polyscience of Niles, IL como Modelo 1162.

## ES 2 318 007 T3

Otro higrómetro adecuado que puede emplearse en llevar a cabo la invención es Super-Dew<sup>TM</sup> proporcionado por Shaw Moisture Meters, Ltd., Bradford, U.K. Este higrómetro usa un adsorbedor de criba molecular con un conductor exterior de oro de 24 K y puede medir puntos de rocío tan bajos como -100°C.

5      Otro medio de expresión de los niveles de humedad en el gas de secado, tal como, por ejemplo, humedad absoluta, fracción molar, presión parcial, peso de vapor de agua por unidad de volumen de mezcla de gas y partes por millón (PPM), también pueden emplearse. Como se calculan, miden o convierten una en la otra se conoce en la técnica.

10     De manera similar, la invención puede practicarse con disolventes distintos al agua. Un disolvente común es etanol. Otros disolventes no acuosos, como se conocen en la técnica, también pueden emplearse. En dichos casos, en vez de usar un gas de secado que tiene un contenido específico en humedad, el gas de secado empleado tiene una concentración específica del vapor de disolvente no acuoso. La concentración de vapor del disolvente en el gas de secado puede expresarse, como se conoce en la técnica, y esencialmente como se describe anteriormente para el agua. Dicho gas de secado puede prepararse esencialmente como se describe anteriormente.

15     El caudal del gas de secado dirigido al secador por pulverización 12 se monitoriza por el caudalímetro 26. La válvula 28 puede proporcionarse para ajustar el caudal, como se conoce en la técnica. En una realización, el caudal del gas de secado dirigido al secador por pulverización 12 oscila de 50 hg/hr a 130 kg/hr, preferiblemente de 70 kg/hr a 110 kg/hr. Otros caudales pueden emplearse, como se conoce en la técnica.

20     El gas de secado se calienta mediante el calentador 30. Otros métodos para calentar el gas de secado pueden emplearse, como se conoce en la técnica. La temperatura de entrada del gas de secado se controla y/o monitoriza por un termopar 32. Generalmente, el gas de secado se suministra al secador por pulverización a una temperatura entre 80°C y 200°C, preferiblemente entre 85°C y 175°C.

25     Los principios y técnicas generales de secado por pulverización se conocen en la técnica. Por ejemplo, el secado por pulverización se trata por K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

30     Durante el secado por pulverización, la alimentación líquida dirigida al secador por pulverización 12 se atomiza. Las gotitas resultantes se ponen en contacto con gas de secado caliente que tiene un contenido en humedad controlado, como se trata anteriormente, eliminando así el disolvente de las gotitas y formando partículas secas de pulverización. La temperatura de salida del gas de secado se mide por el termopar 34. Generalmente, esta temperatura oscila entre 35°C y 80°C, preferiblemente entre 40°C y 70°C.

35     El aparato 10 también incluye el ciclón 36. El ciclón 36 típicamente usa la acción centrífuga para separar el producto seco por pulverización de los gases de escape, por ejemplo, gas de secado gastado y vapores de disolvente, que se eliminan del ciclón 36 por medio del conducto de salida 38. Las partículas de secado por pulverización se dirigen del ciclón 36 al recipiente de recogida de polvo 40. Las partículas secas por pulverización recogidas pueden almacenarse en condiciones de temperatura controlada y humedad relativa, por ejemplo, a 22°C y 15% de RH.

40     En una realización preferida, las partículas secas por pulverización de la invención tienen una densidad de polvo vibrado menor que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Las partículas que tienen una densidad de polvo vibrado de menos que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup> se denominan en este documento como "partículas aerodinámicamente ligeras". Más preferidas son las partículas que tienen una densidad de polvo vibrado menor que aproximadamente 0,1 g/cm<sup>3</sup>. La densidad de polvo vibrado puede medirse usando instrumentos conocidos por los expertos en la técnica tal como, aunque no limitados al Aparato de Ensayo de Densidad de Polvo Vibrado Controlado por un Microprocesador de Plataforma Dual (Vankel Technology, Cary, NC) o un instrumento GeoPyc<sup>TM</sup> (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). La densidad de polvo vibrado es una medida estándar de la densidad de masa de cobertura. La densidad de polvo vibrado puede determinarse usando el método de Densidad de Carga USP y Densidad Vibrada, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 10º Suplemento, 4950-4951, 1999. Las características que pueden contribuir a una baja densidad de polvo vibrado incluyen textura de superficie irregular y estructura porosa.

45     La densidad de masa de cobertura de una partícula isotrópica se define como la masa de la partícula dividida por el volumen mínimo de cobertura en esfera dentro del cual puede encerrarse. En una realización del invento, las partículas tienen una densidad de masa de cobertura de menos que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup>.

50     Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen un tamaño preferido, por ejemplo, un diámetro geométrico media-no volumétrico (VMGD) de al menos aproximadamente 5 µm. En una realización, el VMGD es de 5 µm a 30 µm. En otra realización de la invención, las partículas tienen un VMGD que oscila de 10 µm a 30 µm. En otras realizaciones, las partículas tienen un diámetro medio, diámetro mediano de masa (MMD), un diámetro de cobertura mediano de masa (MMED) o un diámetro geométrico mediano de masa (MMGD) de al menos 5 µm, por ejemplo, de 5 µm a 30 µm.

55     El diámetro de las partículas secas por pulverización, por ejemplo, el VMGD, puede medirse usando un instrumento sensor de la zona eléctrica tal como un Multisizer II (Coulter Electronic, Luton, Beds, Inglaterra), o un instrumento de difracción láser (por ejemplo, Helos, fabricado por Sympatec, Princeton, NJ). Otros instrumentos para medir el diámetro de las partículas son bien conocidos en la técnica. El diámetro de partículas en una muestra oscilará dependiendo

## ES 2 318 007 T3

de factores tales como la composición de partículas y los métodos de síntesis. La distribución de tamaño de partículas en una muestra puede seleccionarse para permitir la deposición óptima a sitios marcados dentro del tracto respiratorio.

- Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen preferiblemente “diámetro aerodinámico mediano de masa” (MMAD), también denominado en este documento como “diámetro aerodinámico”, entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . En otra realización de la invención, el MMAD está entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . En una realización adicional, el MMAD está entre aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .
- Experimentalmente, puede determinarse el diámetro aerodinámico empleando un método de decantación gravitacional, por el cual el tiempo para que un conjunto de partículas se decante una cierta distancia se usa para inferir directamente el diámetro aerodinámico de las partículas. Un método indirecto para medir el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) es el impactor líquido de etapas múltiples (MSLI). Instrumentos alternativos que pueden emplearse para determinar diámetros aerodinámicos incluyen los conocidos bajo el nombre de Aerosizer<sup>TM</sup> (TSI, Inc., Amherst, MA) o bajo el nombre de Anderson Cascade Impactor (Anderson Inst., Sunyra, GA).

El diámetro aerodinámico,  $d_{\text{aer}}$  puede calcularse a partir de la ecuación:

$$d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\rho_{\text{vibrado}}}$$

20

donde  $d_g$  es el diámetro geométrico, por ejemplo el MMGD, y  $\rho_{\text{vibrado}}$  es la densidad de polvo vibrado.

Las partículas que tienen una densidad de polvo vibrado menor que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup>, diámetros medios de al menos aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y un diámetro aerodinámico de entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ , son más capaces de escapar a la deposición inercial y gravitacional en la región orofaringea, y se dirigen a las vías respiratorias, particularmente a las áreas distales pulmonares. El uso de partículas mayores, más porosas, es ventajoso ya que son capaces de aerosolizar de forma más eficaz que las partículas de aerosol más pequeñas, más densas, tales como las usadas habitualmente para terapias de inhalación.

En otra realización de la invención, las partículas tienen una densidad de masa de cobertura, denominada también como “densidad de masa” de menos que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup>. Las partículas que tienen además un diámetro medio de entre aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  se prefieren. La densidad de masa y la relación entre la densidad de masa, el diámetro medio y el diámetro aerodinámico se tratan en la Solicitud de EE.UU. núm. 08/655.570, presentada el 24 de Mayo de 1996. En una realización preferida, el diámetro aerodinámico de partículas que tienen una densidad de masa menor que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup> y un diámetro medio de entre 5  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ , el diámetro aerodinámico medio de masa está entre 1  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ .

En comparación con partículas menores relativamente más densas, las partículas más grandes aerodinámicamente ligeras, que tienen preferiblemente un diámetro medio de al menos aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , pueden además potencialmente evitar con más éxito el envolvimiento fagocítico por macrófagos alveolares y la limpieza de los pulmones, debido a la exclusión por tamaño de las partículas del espacio citosólico de los fagocitos. La fagocitosis de partículas por macrófagos alveolares reduce vertiginosamente cuando el diámetro de partícula aumenta más allá de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . Kawaguchi, H., *et al.*, *Biomaterials* 7:61-66 (1986); Krenis, L.J. y Strauss, B., *Proc. Soc. Exp. Med.*, 107:748-750 (1961); y Rudt, S. y Muller, R.H., *J. Contr. Rel.*, 22:263-272 (1992). Para partículas de forma estadísticamente isotrópica, tales como esferas con superficies rugosas, el volumen cubierto de partícula es aproximadamente equivalente al volumen del espacio citosólico requerido dentro de un macrófago para la fagocitosis completa de la partícula.

50

Las partículas deben fabricarse con el material, rugosidad de la superficie, diámetro y densidad de polvo vibrado apropiado para el reparto localizado a regiones seleccionadas del tracto respiratorio tal como las áreas distales pulmonares o las vías respiratorias centrales o superiores. Por ejemplo, pueden usarse mayores densidades o partículas más grandes para el reparto en vías respiratorias superiores, o una mezcla de partículas de tamaño variado en una muestra, con tal que pueda administrarse el mismo o diferente agente terapéutico para dirigir a regiones diferentes del pulmón en una administración. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico que oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  se prefieren para el reparto a las vías respiratorias central y superiores. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico que oscila de aproximadamente 1 a aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  se prefieren para el reparto a las áreas distales pulmonares.

60

El impacto inercial y la deposición gravitacional de aerosoles son mecanismos de deposición predominantes en las vías respiratorias superiores y acini de los pulmones durante las condiciones normales de respiración. Edwards, D.A., *J. Aerosol Sci.*, 26:293-317 (1995). La importancia de ambos mecanismos de deposición aumenta en proporción a la masa de aerosoles y no a volumen (o cubierta) de la partícula. Como el sitio de la deposición de aerosol en los pulmones se determina por la masa del aerosol (al menos para partículas de diámetro aerodinámico medio mayor que aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ ), disminuir la densidad de polvo vibrado aumentando las irregularidades de la superficie de la partícula y la porosidad de la partícula permite el reparto de volúmenes de cubierta de partículas mayores en los pulmones, siendo los demás parámetros físicos iguales.

## ES 2 318 007 T3

La baja densidad de polvo vibrado tiene un diámetro aerodinámico pequeño en comparación al diámetro actual de la esfera de cobertura. El diámetro aerodinámico,  $d_{aer}$ , está relacionado con el diámetro de la esfera de cobertura,  $d$  (Gonda, I., "Physicochemical principles in aerosol delivery", en *Topics in Pharmaceutical Sciences* 1991 (editores D.J.A. Crommein y K.K. Midha), págs. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), mediante la fórmula:

5

$$d_{aer} = d \sqrt{\rho}$$

10 donde la masa de cobertura  $\rho$  está en unidades de  $\text{g}/\text{cm}^3$ . La deposición máxima de partículas de aerosol monodispersadas en la región alveolar del pulmón humano ( $\sim 60\%$ ) se da para un diámetro aerodinámico de aproximadamente  $d_{aer} = 3 \mu\text{m}$ . Heyder, J. et al, *J. Aerosol Sci.*, 17:811-825 (1986). Debido a su pequeña densidad de masa de cobertura, el diámetro actual  $d$  de las partículas aerodinámicamente ligeras que comprende un polvo inhalado monodisperso que exhibirá una máxima deposición en las áreas distales pulmonares es:

15

$$d = 3/\sqrt{\rho} \mu\text{m} \quad (\text{donde } \rho < 1 \text{ g}/\text{cm}^3);$$

20 donde  $d$  es siempre mayor que  $3 \mu\text{m}$ . Por ejemplo, las partículas aerodinámicamente ligeras que presentan una densidad de masa de cobertura,  $\rho = 0,1 \text{ g}/\text{cm}^3$ , mostrarán una deposición máxima para partículas que tienen diámetros de cobertura tan grandes como  $9,5 \mu\text{m}$ . El tamaño aumentado de partícula disminuye las fuerzas de adhesión entre partículas. Visser, J., *Powder Technology*, 58:1-10. Así, el tamaño grande de partícula aumenta la eficacia de la aerosolización a las áreas distales pulmonares para partículas de baja densidad de masa de cobertura, además de contribuir a menores pérdidas fagocíticas.

25

25 El diámetro aerodinámico puede calcularse para proporcionar la máxima deposición dentro de los pulmones. Previamente esto se alcanzó mediante el uso de partículas muy pequeñas de menos que aproximadamente cinco micras de diámetro, preferiblemente entre aproximadamente una y aproximadamente tres micras, que son entonces susceptibles de fagocitosis. La selección de partículas que tienen un mayor diámetro, pero que son suficientemente ligeras (de ahí la caracterización "aerodinámicamente ligeras"), da por resultado un reparto equivalente a los pulmones, aunque las partículas de mayor tamaño no se fagocitan.

30 Los métodos de la invención incluyen controlar las propiedades de las partículas secas por pulverización manipulando el contenido de humedad del gas de secado. Por ejemplo, se ha encontrado que la humedad presente en el gas de secado puede optimizarse para producir partículas que combinan grandes dimensiones geométricas, por ejemplo, VMGD, y baja densidad de polvo vibrado y que tienen propiedades aerodinámicas que promueven el reparto a los alvéolos o a las áreas distales pulmonares. Por otro lado, usar un gas de secado que tiene un contenido en humedad demasiado alto o demasiado bajo, cuando se compara con el nivel optimizado de humedad, da por resultado un aumento en la densidad de polvo vibrado, y MMAD y un aumento en VMGD. Las últimas partículas pueden adaptarse, por ejemplo, para el reparto preferencial a las vías respiratorias centrales.

35 Para una formulación dada, la relación entre las propiedades aerodinámicas de las partículas y el contenido en humedad del gas de secado, expresado, por ejemplo, en términos del conjunto o punto de rocío establecido, puede determinarse experimentalmente como sigue. Las partículas pueden secarse por pulverización empleando un gas de proceso que tiene puntos de rocío especificados. Para cada valor del punto de rocío, las propiedades de las partículas secas por pulverización, por ejemplo, densidad de polvo vibrado, VMGD, MMAD, pueden medirse. Puede generarse una correlación entre el punto de rocío y la densidad de polvo vibrado, VMGD o MMAD sobre el intervalo del punto de rocío empleado. La correlación pueden emplearse entonces para seleccionar un punto de rocío que de por resultado la formación de partículas que tienen propiedades deseadas.

40

45 En una realización de la invención, las partículas secas por pulverización se forman empleando un gas de secado que tiene un punto de rocío que oscila entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $-40^\circ\text{C}$ . Por ejemplo, para el reparto mejorado a las áreas distales pulmonares, un punto de rocío de  $-40^\circ\text{C}$  se prefiere en partículas secas por pulverización que tienen un porcentaje en peso 50/50 de DPPC/hormona del crecimiento humano o hGH. Un punto de rocío de aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  se prefiere para una formulación que incluye un porcentaje en peso de 38/38/16/8 de DSPC/DPPC/leucina/sulfato de albuterol. Formulaciones de porcentaje en peso de 74,5/24,0/1,5 de DSPC/leucina/salmeterol, pueden secarse por pulverización usando un gas de secado con un punto de rocío de aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$ . Un punto de rocío de  $-30^\circ\text{C}$  se prefiere en formulaciones de secado por pulverización que incluyen un anticuerpo monoclonal tal como un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 y DPPC (60/40 anticuerpo monoclonal/DPPC por porcentaje en peso).

50 Las partículas producidas por los métodos de la invención y que incluyen un medicamento, por ejemplo uno o más de los agentes bioactivos descritos anteriormente, pueden administrarse al tracto respiratorio de un paciente que necesite tratamiento, profilaxis o diagnóstico. La administración de partículas al sistema respiratorio puede ser por medios tal como los conocidos en la técnica. Por ejemplo, las partículas se reparten a partir de un mecanismo de inhalación. En una realización preferida, las partículas se administran por medio de un inhalador de polvo seco (DPI). Los inhaladores de dosis medida (MDI), o técnicas de instilación también pueden emplearse.

# ES 2 318 007 T3

Diversos mecanismos y métodos de inhalación adecuados que pueden usarse para administrar partículas al tracto respiratorio del paciente, se conocen en la técnica. Por ejemplo, inhaladores adecuados se describen en la Patente de EE.UU. n.º 4.069.819, expedida el 5 de Agosto de 1976 a Valentini, *et al.*, la Patente de EE.UU. n.º 4.995.385 expedida el 26 de Febrero de 1991 a Valentini, *et al.*, y la Patente de EE.UU. n.º 5.997.848 expedida el 7 de

- 5 Diciembre de 1999 a Patton, *et al.* Otros ejemplos de inhaladores adecuados incluyen, aunque no están limitados a, el Spinhaler® (Fisons, Loughborough, U.K.), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, Carolina del Norte), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer-Ingelheim, Alemania), y el Aerolizer® (Novartis, Suiza), el Diskhaler® (Glaxo-Wellcome, RTP, NC) y otros, tales como los conocidos por los expertos en la técnica.

10 Preferiblemente, las partículas administradas al tracto respiratorio viajan a través de las vías respiratorias superiores (orofaringe y laringe), las vías respiratorias inferiores que incluyen la tráquea seguida por las bifurcaciones en los bronquios y bronquiolos y a través de los bronquiolos terminales que se dividen sucesivamente en bronquiolos respiratorios que llevan entonces a la última zona respiratoria, los alvéolos o las áreas distales pulmonares. En una 15 realización preferida de la invención, la mayoría de la masa de partículas se deposita en las áreas distales pulmonares. En otra realización de la invención, el reparto es principalmente en las vías respiratorias centrales. También puede obtenerse el reparto a las vías respiratorias superiores.

20 En una realización de la invención, el reparto al sistema pulmonar de partículas es en una única etapa que actúa por la respiración, como se describe en la Solicitud de Patente No Provisional de EE.UU., "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", Solicitud N.º 09/591.307, presentada el 9 de Junio de 2000. En otra realización de la invención, al menos el 50% de la masa de las partículas almacenadas en el receptáculo del inhalador se reparte al sistema respiratorio de un sujeto en una única etapa activada por la respiración. En una realización adicional, al menos 25 5 miligramos y preferiblemente al menos 10 miligramos de un medicamento se reparten administrando en una única respiración, al tracto respiratorio de un sujeto, partículas encerradas en el receptáculo. Cantidades tan grandes como 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 50 miligramos pueden repartirse.

30 Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad necesaria para alcanzar el efecto o eficacia terapéutica o diagnóstica deseada. Las cantidades eficaces actuales de fármaco pueden variar según el fármaco específico o combinación de los mismo que se utilizan, la composición particular formulada, el modo de administración, y la edad, peso, enfermedad del paciente, y severidad de los síntomas o enfermedad a tratar. Las dosificaciónes para un paciente particular pueden determinarse por uno experto en la técnica usando consideraciones convencionales (por ejemplo por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado). En un ejemplo, 35 cantidades eficaces de sulfato de albuterol oscilan de 100 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) a 1,0 miligramos (mg).

35 Dosificación, formulaciones y sistemas de reparto de aerosol también pueden seleccionarse para una aplicación terapéutica particular, como se describe, por ejemplo, en Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract", en *Critical Reviews in Therapeutic Drugs Carrier Systems*, 6:273-313, 1990, y en Moren, "Aerosol dosage forms and formulations", en: *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*, 40 Moren, *et al.*, Editores, Esevier, Amsterdam, 1985.

45 Las partículas de la invención pueden emplearse en composiciones adecuadas para el reparto de fármaco al sistema pulmonar. Por ejemplo, dichas composiciones pueden incluir las partículas y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, preferiblemente para la administración por medio de la inhalación. Las partículas pueden administrarse solas o en cualquier vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido, por ejemplo salino, o en un polvo, para administración al sistema respiratorio. Pueden co-repartirse con partículas de transporte mayores, que no incluyen un agente terapéutico, poseyendo las últimas diámetros medianos de masa por ejemplo, en el intervalo entre 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .

50 La presente invención se entenderá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

## Ejemplificación

55 La bomba de líquido usada en estos experimentos fue una Masterflex, Modelo 2000, de Cole-Parmer Instrument Company. El caudalímetro de masa líquida fue Promass 64, mientras que el caudalímetro de masa gaseosa fue un Promass F. Ambos fueron fabricados por Endress and Hauser, Suiza. El Higrómetro/Congelador usado fue un Dew Prime I, Modelo 2000 (Edge Tech, Milford, MA) / Modelo 1162 (Polyscience, Niles, IL). El secador por pulverización fue un Mobile Minor, Modelo EX, de Niro Inc., Columbia MD. El atomizador usado fue SL24-50/M-02/B con alabes rectos, también de Niro, Columbia, MD. El recipiente de recogida fue un recipiente de cristal de 1 L (Niro, Columbia, 60 ND).

### Ejemplo 1

Una formulación que incluye 60/20/20 por ciento en peso de DPPC, lactosa y albúmina se preparó como sigue.

65 DPPC (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina), obtenido de Avanti Polar Labs, Alabaster, AL y la albúmina, bovina, fracción V, obtenida de Sigma, St. Louis, MO, se quitaron del almacenaje frío y se dejaron calentar a temperatura ambiente, típicamente durante al menos aproximadamente 20 minutos. Se disolvieron 600 mg de DPPC en 850 ml

## ES 2 318 007 T3

de alcohol etílico, 200 de graduación alcohólica, USP. Se disolvieron 200 mg de anhidrato de B-lactosa, grado USP, de Spectrum Laboratories, Laguna Hills, CA, en 150 ml de agua estéril USP. Una vez que la disolución se aclaró, se disolvieron 200 mg de albúmina en la disolución acuosa anterior. El pH de la disolución acuosa, medido por un analizador pH/ión, modelo nº 355, de Corning Inc., Corning, NY, se ajustó a  $8,1 \pm 0,1$  usando disolución de hidróxido sódico 1,0N.

La fase acuosa se vertió lentamente en la fase etanólica con agitación continua hasta que la disolución se aclaró. Se colocaron 850 ml de alcohol etílico, 200 de graduación alcohólica, USP, en el bote de cristal de 1L con barra agitadora. Se mezclaron 150 ml de agua estéril USP con la fase etanólica vertiendo lentamente el agua en la fase etanólica, con agitación hasta que la disolución se aclaró.

El secado por pulverización se llevó a cabo usando una velocidad de alimentación de líquido de 48 ml/minuto y una velocidad de gas de proceso de 88 kg/hora. La presión del atomizador rotatorio se ajustó para obtener una velocidad de la rueda de aproximadamente 18800 rotaciones por minuto (rpm).

Los otros parámetros de secado por pulverización se muestran en la Tabla 2 y los puntos de rocío empleados se muestran en la Tabla 2. También se muestran en la Tabla 2 las densidades de polvo vibrado, VMGD y MMAD de las partículas secas por pulverización.

TABLA 2

Marcha nº	T entrada (°C)	T salida (°C)	Punto de rocío (°C)	ρ vibrado (g/cm³)	VMGD (μm)	MMAD (μm)
1	110	58	-22	0,104	7,61	2,96
2	110	59	-15	0,124	7,47	2,92
3	110	60	-6,4	0,24	6,4	3,15
4	110	60	0	0,28	6,15	3,29
5	110	58	-39	0,169	7,2	3,23

Una curva que muestra la correlación o relación entre el punto de rocío (en grados C) del gas de proceso y la densidad de polvo vibrado de las partículas secas por pulverización resultantes se muestra en la Figura 2. La Figura 3 es una curva que muestra la relación entre MMAD y el punto de rocío (en grados C) del gas de proceso.

Como puede verse por la Tabla 2 y las Figuras 2 y 3, para esta formulación, el intervalo óptimo de punto de rocío para producir partículas que tienen densidad de polvo vibrado minimizada, mayor VMGD y menor MMAD puede producirse empleando un gas de secado que tiene un punto de rocío que oscila entre -15°C y -22°C. Los valores de punto de rocío fuera de este intervalo pueden seleccionarse para formar partículas que tienen mayores densidades de polvo vibrado y mayor MMAD.

### Ejemplo 2

Una formulación que incluye 10% en peso de DPPC, obtenido de Avanti Polar Labs, Alabaster, AL y 90% en peso de estradiol, obtenido de Spectrum Quality Products, Nuevo Brunswick, NJ, se secó por pulverización usando un 70/30 volumen/volumen de disolvente de etanol/agua. La concentración sólida fue 3 g/l. El gas de proceso usado fue aire. Los parámetros de secado por pulverización usados y el MMAD de las partículas secas por pulverización formadas empleando gas de proceso a diferentes valores de punto de rocío, se muestran en la Tabla 3 y la Figura 4. Como se ve por la Tabla 3 y la Figura 4, el MMAD se minimizó cuando el aire de proceso tenía un punto de rocío de aproximadamente -5°C. Pueden seleccionarse mayores o menores puntos de rocío para formar partículas que tienen formulación de 90/10 de estradiol/DPPC y mayores valores de MMAD.

# ES 2 318 007 T3

TABLA 3

Marcha	T <sub>entrada</sub> (°C)	T <sub>salida</sub> (°C)	Atomización (rpm)	Gas de proceso (kg/hr)	Alimentación líquida (ml/min)	Punto de rocío (°C)	MMAD (μm)
1	110	58	14600	85	40	-1	3,05
2	110	58	14600	85	40	-5	2,75
3	110	60	14600	85	40	4	3,12
4	110	59	14600	85	40	-18	3,62
5	110	59	14600	85	40	8	3,16

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir partículas secas por pulverización adecuadas para la inhalación que comprende:

5 (a) seleccionar un punto de rocío entre 0°C y -40°C, de un gas de secado de nitrógeno que corresponde a un diámetro geométrico mediano volumétrico dirigido, un diámetro aerodinámico mediano de masa dirigido de menos que aproximadamente 5 micras y una densidad de polvo vibrado dirigido de partículas formadas por poner en contacto una alimentación líquida pulverizada con el gas de secado;

10 (b) generar un gas de secado de nitrógeno que tiene dicho punto de rocío seleccionado; y

15 (c) poner en contacto la alimentación líquida pulverizada con el gas de secado de nitrógeno que tiene dicho punto de rocío seleccionado, produciendo así partículas que tienen el diámetro aerodinámico mediano de masa dirigido, densidad de polvo vibrado dirigido y diámetro geométrico mediano volumétrico dirigido, en las que dichas partículas son adecuadas para la inhalación.

20 2. El método según la reivindicación 1, en el que el diámetro aerodinámico dirigido es menor que aproximadamente 3 micras.

25 3. El método según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la densidad de polvo vibrado dirigido es menor que aproximadamente 0,4 g/cm<sup>3</sup>.

25 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el diámetro geométrico mediano volumétrico dirigido es de 5 µm a 30 µm.

30 5. El método según la reivindicación 3, en el que la densidad de polvo vibrado dirigida es menor que aproximadamente 0,1 g/cm<sup>3</sup>.

30 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el gas de secado tiene una temperatura de entrada entre 80°C y 200°C.

35 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el gas de secado tiene una temperatura de salida entre 35°C y 80°C.

35 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente separar las partículas secas por pulverización del gas de secado de desecho.

40 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente recoger las partículas secas por pulverización.

45 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la alimentación líquida incluye un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico, un disolvente acuoso o cualquier combinación de los mismos.

45 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que las partículas secas por pulverización comprenden un agente bioactivo.

50 12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las partículas secas por pulverización comprenden un fosfolípido.

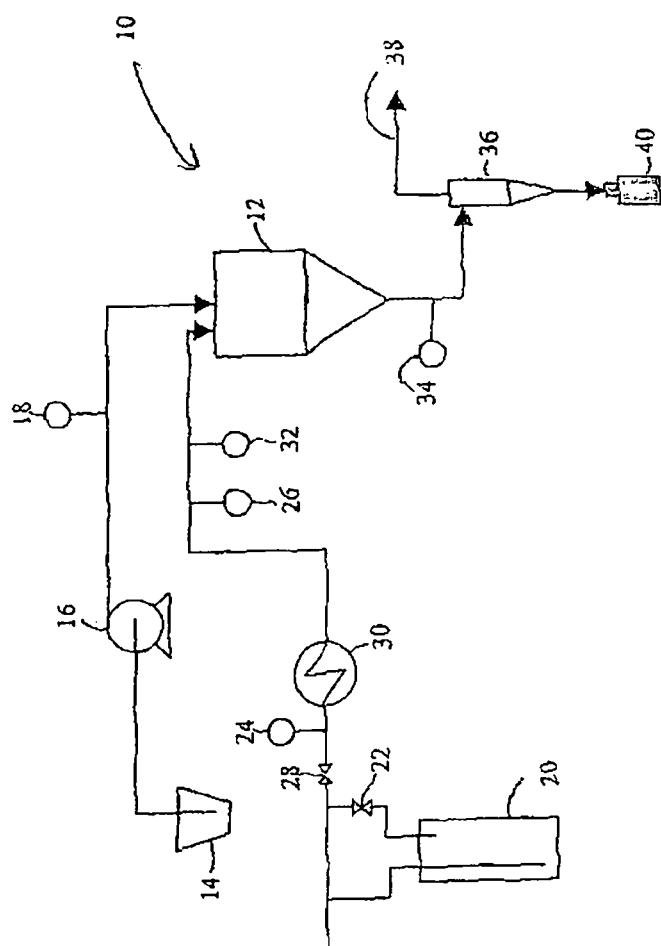
50 13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende adicionalmente las etapas de mantener la temperatura del punto de rocío del gas de secado con una precisión de al menos 1°C.

55

60

65

Figura 1



**Figura 2**  
**Relación entre Densidad de Polvo Vibrado y Punto de Rocío**

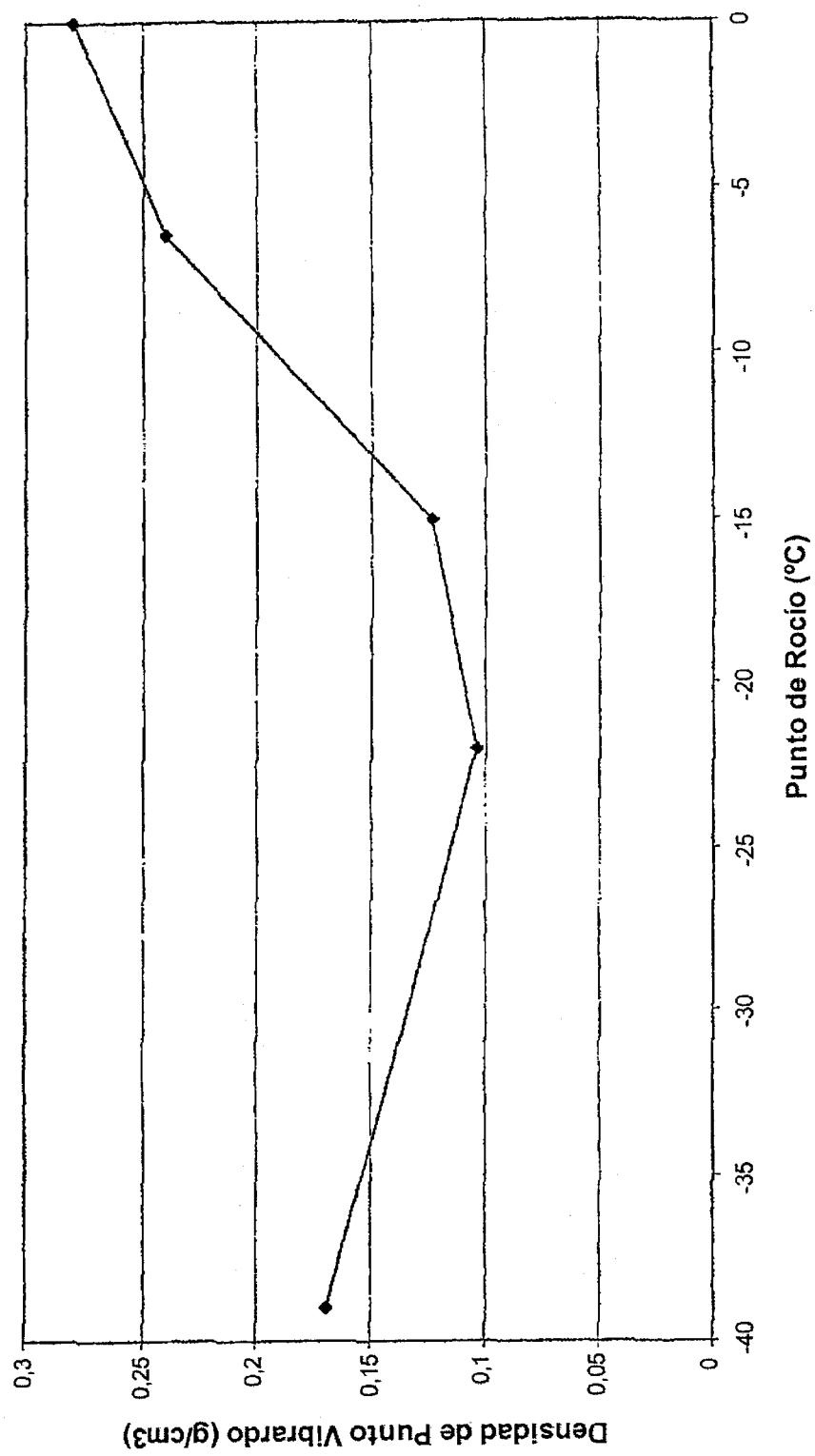
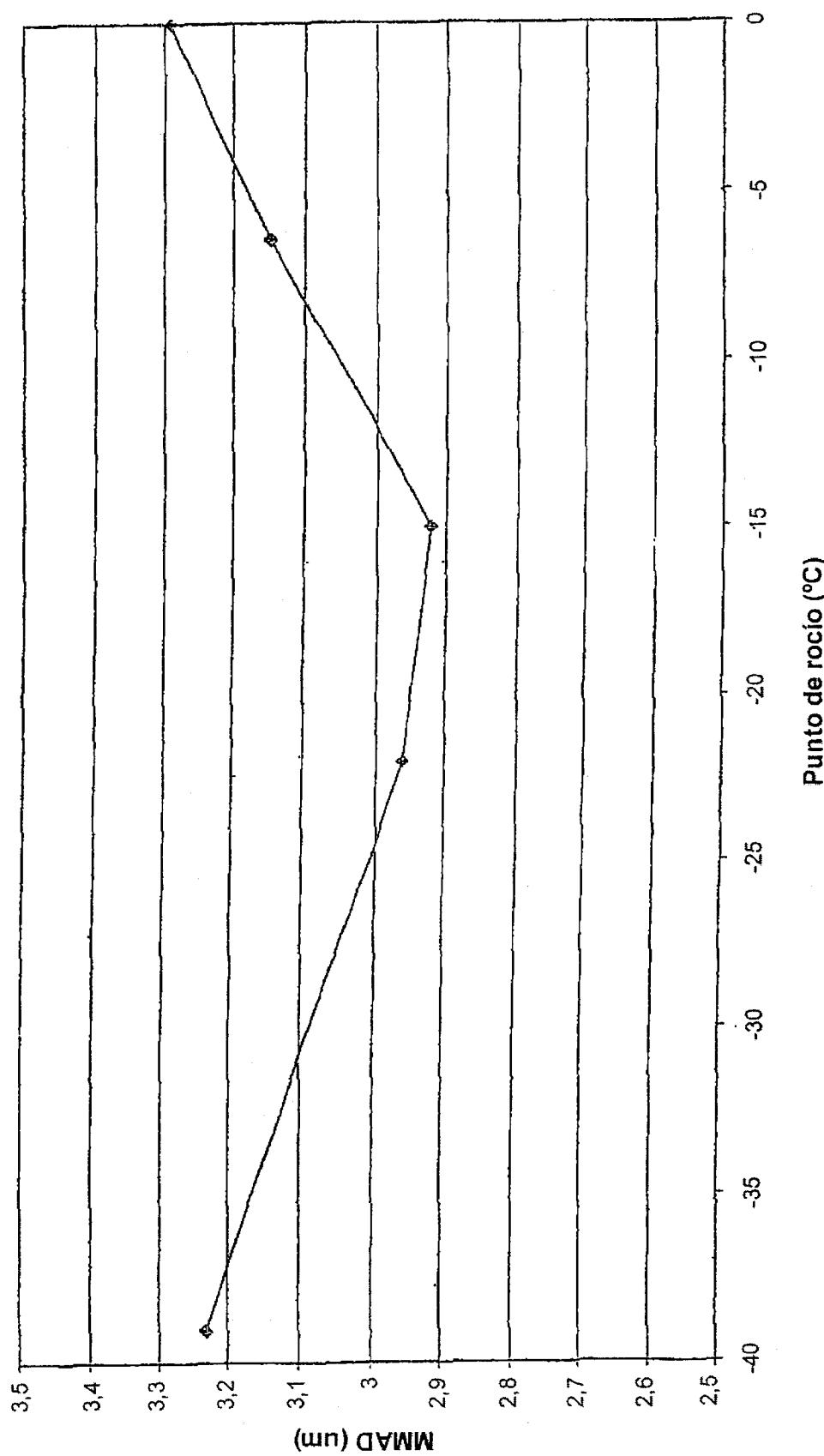


Figura 3

Relación entre MMAD y el punto de rocío



**Figura 4**

**Relación entre MMAD y el punto de rocío**

