

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 573**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2003 PCT/GB2003/01665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2017 WO2003088945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2003 E 03722750 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1496857**

54 Título: **AEROSOL QUE CONTIENE UNA SUSTANCIA ACTIVA EN FORMA DE PARTÍCULAS**

30 Prioridad:

17.04.2002 GB 0208742

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

26.06.2017

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)
455 Mission Bay Boulevard South
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**KORDIKOWSKI, ANDREAS;
WALKER, STEPHEN ERNEST y
YORK, PETER**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 619 573 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

Aerosol que contiene una sustancia activa en forma de partículas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sustancias activas en forma de partículas, a los métodos para la preparación de las mismas, a las formulaciones que las contienen y a los usos de dichas sustancias y formulaciones.

10 **Antecedentes de la invención**

Algunos productos farmacéuticos pueden ser administrados en la nariz y/o en los pulmones de un paciente mediante inhalación, a través del uso de un dispositivo de inhalación, de los cuales se conocen diversos tipos. En algunos de estos dispositivos, el fármaco (o una formulación que contiene el fármaco, por ejemplo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como lactosa) se suspende en forma de partículas en un vehículo fluido, que actúa para transportar el fármaco en un estado adecuadamente disperso al sitio previsto de administración. El vehículo puede ser un fluido propelente presurizado si el fármaco va a ser administrado en forma aerosolizada. Pueden usarse "inhaladores dosificadores" (MDI), por ejemplo, para efectuar dicha administración, por ejemplo, los que se usan para la dispensación de budesonida (Pulmicort™, de AstraZeneca), de salbutamol (Ventolin™, de Glaxo SmithKline y Proventil™ HFA, de Schering Plough), de xinafoato de salmeterol (Serevent™, de Glaxo SmithKline) y de fluticasona (Flovent™, de Glaxo SmithKline).

Algunos fluidos propelentes típicos incluyen hidrofluoroalcanos tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (disponible como HFA 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (disponible como HFA227ea) y 1,1,2,2,3-pentafluoropropano.

El fármaco en forma de partículas debe estar suspendido en el vehículo fluido lo más uniformemente posible. Esto se consigue habitualmente mediante la agitación del dispositivo de inhalación antes de la dispensación de una dosis del fármaco. Es claramente deseable que el fármaco permanezca suspendido en el vehículo durante una duración de tiempo suficiente después de la agitación como para permitir que alcance el sitio de administración previsto. Sin embargo, las suspensiones de fármaco en forma de partículas/propelente tienden a ser estables únicamente durante periodos limitados de tiempo. Cuando el fármaco es más denso que el propelente, la tendencia es que "sedimente" o "flocule", es decir, que salga de la suspensión. Cuando es menos denso que el propelente, el fármaco tiende a "descremar" o flotar en la parte superior del volumen de propelente. Esto puede reducir la eficacia y por lo tanto también la precisión de la administración de la dosis del fármaco. A menudo es necesario añadir agentes mejoradores de la dispersión, tales como tensioactivos, a la mezcla de fármaco/propelente para conseguir y sostener adecuadamente una suspensión uniforme.

Incluso mediante el uso de dichas técnicas, se ha demostrado que normalmente es difícil la preparación de suspensiones inhalables que sean estables durante los periodos y las condiciones de conservación normales y que proporcionen una dosificación uniforme lo largo de la vida útil del inhalador medio.

También se ha propuesto el uso de partículas huecas, o que contengan al menos parcialmente un fluido, en formulaciones para MDI con objeto de obtener una dispersibilidad mejorada - véanse, por ejemplo, las microestructuras perforadas descritas en el documento US-6.309.623, y las microesferas huecas divulgadas en el documento WO-97/36574, ambas sugeridas para su uso en inhaladores.

Las sustancias activas en forma de partículas, tales como los fármacos, pueden ser producidas mediante una diversidad de métodos conocidos, que incluyen, por ejemplo, la cristalización a partir de una solución, una precipitación con un antisolvente a partir de una solución, una molienda, una micronización, un secado por pulverización, una liofilización o combinaciones de dichos procesos. También se conocen procesos de formación de partículas que hacen uso de fluidos supercríticos o cuasicríticos, tanto como disolventes para la sustancia de interés - como en el proceso conocido como RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution - véase Tom & Debenedetti, J. Aerosol. Sci., 22 (5), 555-584 (1991)) - o como antisolventes para provocar que la sustancia precipite desde otra solución - como en el proceso conocido como precipitación GAS (Gas Anti-Solvent) (véase Gallagher et al, ACSSymp. Ser., 406, pág. 334 (1989)).

El documento WO9955319 desvela formulaciones que comprenden productos en forma de partículas que pueden ser preparados mediante métodos y aparatos que hacen uso de fluidos supercríticos, y proporciona una formulación farmacéutica en aerosol que comprende xinafoato de salmeterol con un tamaño de partícula, una forma y una morfología controlados, y un propelente de fluorocarbono, de fluorocarbono que contiene hidrógeno o de clorofluorocarbono que contiene hidrógeno.

El documento WO9817676 desvela una forma cristalina polimorfa, siendo la forma fácilmente manipulada y fluidificada, y su tamaño forma de partícula puede ser controlado.

65

El documento US6123924 desvela una composición para inhalación en un aerosol presurizado de un hidrofluoroalcano licuado, un medicamento en polvo dispersable para formar una suspensión en el hidrofluoroalcano licuado.

- 5 En general, sin embargo, los procesos conocidos producen fármacos inhalables que dan lugar a partículas que no se comportan bien en los fluidos propelentes, es decir, muestran un mal comportamiento de floculación. Para muchos fármacos en forma de partículas conocidos, la tendencia a la floculación puede ser un grave problema, produciéndose una significativa sedimentación en menos de un minuto tras la agitación de la suspensión, y por lo tanto a menudo antes de que se haya dispensado con éxito una dosis del fármaco, o al menos antes de que haya
10 alcanzado su sitio de administración objetivo.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar fármacos en forma de partículas, y de hecho otras sustancias activas que puedan necesitar ser administradas en suspensión en vehículos huidos, que tengan un comportamiento de floculación mejorado en dichos vehículos.

15

Declaraciones de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una formulación en aerosol que contiene una sustancia activa en forma de partículas con un diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) de menos de 10 μm ,
20 suspendido en un vehículo fluido no disolvente de hidrofluorocarbono a una concentración del 0,5 % p/v o mayor, en la que la sustancia activa está en forma de partículas sólidas que, cuando son suspendidas sin disolver en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o en 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227ea), a una concentración del 1 % p/v, muestran un volumen de floculación del 40 % o más después de 10 minutos, y una velocidad de cambio (disminución) en el volumen de floculación, durante los primeros 120 segundos después de mezclar completamente
25 el vehículo de la sustancia activa, de un 10 % por minuto o menos, y adicionalmente en la que la sustancia activa ha sido preparada poniendo en contacto una solución o una suspensión de la sustancia con un portador fluido (la "solución/suspensión objetivo") con un antisolvente fluido comprimido en unas condiciones que permitan que el antisolvente extraiga el portador desde la solución/suspensión objetivo de forma que se provoque que las partículas de la sustancia activa precipiten en el mismo.

30

Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un bote de aerosol que contiene una formulación en aerosol según el primer aspecto de la invención.

Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para la administración de fármacos
35 que contiene, o que es capaz de producir, una formulación en aerosol según el primer aspecto de la invención. Según un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona una formulación en aerosol según el primer aspecto de la invención, para su uso en un método de terapia llevado a cabo sobre un cuerpo humano o animal, método en el que se administra la sustancia activa a un paciente mediante inhalación.

40 Según una primera divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el vehículo fluido 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y que cuando está suspendida en ese vehículo, a una concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra un volumen de floculación del 35 % o mayor después de 5 minutos.

45 Según una segunda divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el vehículo fluido 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227ea) y que cuando está suspendida en ese vehículo, a una concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra un volumen de floculación del 35 % o mayor después de 5 minutos.

50 El volumen de floculación, según se denomina en el presente documento, es una medida de la cantidad de vehículo que está ocupada por la suspensión en forma de partículas; por lo tanto, un valor mayor indica una menor floculación (en el caso en el que la sustancia activa sea más densa que el vehículo) o un menor descremado (en el caso en el que la sustancia activa sea menos densa que el vehículo), y consecuentemente un comportamiento mejorado debido a la dispersión más uniforme del sólido en el vehículo.

55

Con el fin de definir la presente invención, los vehículos HFA 134a y HFA 227ea se denominan patrones de referencia adecuados en los que medir el volumen de floculación. Sin embargo, puede usarse una sustancia activa según la invención en suspensión en cualquier vehículo no solvente adecuado para proporcionar un comportamiento de floculación mejorado.

60

Según la primera y/o la segunda divulgación, el volumen de floculación después de 5 minutos es preferentemente un 40 % o mayor, más preferentemente un 50 % o mayor, aún más preferentemente al menos un 60 % o un 70 % o un 75 % o un 80 % o un 85 % o un 90 % o un 95 % o un 98 %. La cifra alcanzada puede depender de la naturaleza de la sustancia activa, y de factores tales como su tamaño de partícula y morfología, como se describe a continuación.

65

Este volumen de floculación se muestra preferentemente después de 6 minutos, más preferentemente después de 8 minutos, aún más preferentemente después de 10 minutos, lo más preferentemente después de 15, de 30 o de 60 minutos, o en algunos casos, después de 2, de 6, de 12 o incluso de 24 horas. Definitivamente se muestra después de únicamente 0,5 o 1 o 2 minutos. El volumen de floculación se mide preferentemente a una concentración por encima del 0,5 % p/v, más preferentemente de entre un 0,5 y un 3 o un 4 % p/v, lo más preferentemente de entre un 0,5 y un 1,5 o un 2 % p/v o de entre un 0,8 y un 1,3 o un 1,5 % p/v, tal como del 1 % p/v. El comportamiento de floculación descrito anteriormente también puede mostrarse a unas concentraciones menores de sustancia activa, por ejemplo, por debajo de un 0,15 o incluso de un 0,1 % p/v.

10 El volumen de floculación es preferentemente mayor del 50 % después de 20 segundos, más preferentemente después de 30 o de 40 o de 60 o de 90 segundos, lo más preferentemente después de 2 o de 3 o incluso de 5 minutos.

15 Las sustancias activas de la invención preferentemente muestran el comportamiento de floculación descrito anteriormente en otros vehículos fluidos no solventes, en particular en propelentes de hidrofluorocarbono o en mezclas de los mismos (por ejemplo, en una mezcla de HFA 134a y HFA 227ea).

20 Preferentemente, las sustancias activas de la invención muestran el comportamiento de floculación descrito anteriormente en ausencia de aditivos de mejora o estabilizantes de la dispersión (por ejemplo, tensioactivos) en la mezcla de sustancia activa/vehículo, o al menos a unos niveles menores de dichos aditivos de los que han sido necesarios previamente para la misma pareja de sustancia activa/vehículo, por ejemplo, a una carga de aditivo (en particular de tensioactivo) menor del 0,1 % p/p basada en el peso de la sustancia activa, preferentemente menor del 0,01 % p/p o menor del 0,001 o del 0,0001 % p/p.

25 Preferentemente, muestran este comportamiento de floculación en ausencia de cosolventes, en particular de cosolventes polares tales como alcoholes (por ejemplo, etanol).

Por lo tanto, sus volúmenes de floculación se miden preferentemente en suspensiones que contienen únicamente, o consisten esencialmente en, la sustancia activa y el vehículo pertinente.

30 Además, las sustancias activas de la invención muestran preferentemente el comportamiento descrito anteriormente en ausencia de (o con una carga baja de, tal como menor del 0,1 o del 0,01 o del 0,001 % p/v basada en el volumen total de la suspensión) aditivos que mejoran la lubricación, tanto en la mezcla de sustancia activa/vehículo como en las superficies internas del recipiente en el que se ensaya el comportamiento de floculación de la mezcla. Algunos de dichos lubricantes típicos que se usan habitualmente en las formulaciones en aerosol incluyen polivinilpirrolidonas y polietilenglicoles; algunos recubrimientos que se usan a menudo en las superficies de, por ejemplo, los cartuchos de aerosoles, incluyen resinas epoxi o recubrimientos de tipo fenólico de vinilo.

40 Por lo tanto, el volumen de floculación de la sustancia activa en el vehículo puede medirse en un recipiente hecho, por ejemplo, de vidrio o de aluminio, cuyas superficies internas no es necesario que incorporen ningún material mejorador de la lubricación.

45 El diámetro medio de la masa (MMD) de las partículas de la sustancia activa menor de 10 μm , más preferentemente menor de menos de 5 o de 4 μm , lo más preferentemente menor de 3,5 o de 3,3 o de 3 o de 2 o incluso de 1 μm . Puede ser mayor de 1 o de 2, o incluso de 2,5 μm . El diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) de las partículas de la sustancia activa es menor de 10 μm , más preferentemente menor de 5 μm , lo más preferentemente menor de 3,5 μm . Para un tamaño de partícula dado, las sustancias activas según la invención pueden mostrar un comportamiento de floculación significativamente mejor que las correspondientes entidades químicas elaboradas mediante las técnicas convencionales tales como secado por pulverización, liofilización, y en particular, 50 micronización.

55 El tamaño de las partículas puede medirse, por ejemplo, mediante el uso de (a) un instrumento Aerosizer™ de tiempo de vuelo (que proporciona un diámetro de partícula aerodinámico equivalente, MMAD) o (b) con un sensor de difracción láser tal como el sistema Helos™ disponible en Sympatec GmbH, Alemania (que proporciona un equivalente geométrico de proyección MMD). Los MMAD también pueden ser evaluados mediante el uso de un impactador de cascada. Los diámetros medios en volumen pueden obtenerse en ambos casos mediante el uso de paquetes de programas informáticos disponibles comercialmente. Las sustancias activas según la presente invención tienen preferentemente un diámetro aerodinámico medio en volumen promediado (VMAD, medido, por ejemplo, mediante un análisis por difracción láser) de 5 μm o menos, más preferentemente de 4 μm o de 3,5 μm o 60 menos.

Las sustancias activas de la invención están preferentemente en forma de partículas sólidas (por ejemplo, por oposición a las huecas, porosas (que incluyen las perforadas) o al menos que contienen parcialmente un fluido). Preferentemente, aunque no necesariamente, están en una forma cristalina o semicristalina (por oposición a 65 amorfa). Más preferentemente están en una forma cristalina, idealmente muy cristalina, dado que la forma cristalina

de un material es a menudo más estable en suspensión que su forma amorfa o parcialmente cristalina, que puede disolverse más fácilmente en el vehículo fluido, con riesgo de recristalización y/o de crecimiento de la partícula.

Una sustancia activa según la invención es por lo tanto preferentemente entre un 80 % y un 100 % o, entre un 90 y un 100 %, idealmente un 100 % cristalina. Por lo tanto puede contener menos del 20 % p/p, preferentemente menos del 10 % p/p, más preferentemente menos del 5 o del 2 o del 1 o incluso del 0,5 % p/p, lo más preferentemente ninguna, región en fase amorfa detectable.

La cristalinidad puede ser evaluada mediante las formas conocidas, por ejemplo, como mediante el uso de técnicas de difracción de rayos X (XRD), preferentemente de difracción de rayos X de polvo de alta resolución, tal como mediante el uso de una fuente de radiación sincrotrónica. El grado de cristalinidad puede evaluarse, por ejemplo, con respecto a los cristales de la misma entidad química producidos mediante una cristalización por evaporación lenta a partir de una solución. El engrosamiento de la línea de difracción de rayos X puede proporcionar una indicación de una reducción en la cristalinidad, por ejemplo, de imperfecciones en la red cristalina. Un ensanchamiento de la línea puede manifestarse, por ejemplo, por un aumento en el ancho del pico (por ejemplo, un ancho completo a la mitad de la altura máxima, FWHM) para uno o más picos de difracción. Un nivel reducido de imperfecciones en la red cristalina, en un producto particulado según la invención, también puede manifestarse por un desplazamiento en la posición hacia mayores valores de 2θ (normalmente un desplazamiento de $0,0005^\circ$ o más, tal como de desde $0,0005$ hasta $0,005$ o de desde $0,001$ hasta $0,003^\circ$), de uno o más de los picos de difracción de rayos X, por ejemplo, en comparación con las partículas la misma entidad química producidas mediante una micronización.

Las cantidades de la fase amorfa y cristalina en una sustancia activa según la invención, también puede ser evaluadas mediante referencia a su captación de humedad a cualquier temperatura y humedad dadas, y/o por su perfil de actividad térmica, de nuevo mediante las formas conocidas.

Una sustancia activa según la invención preferentemente tiene una forma cristalina acicular, es decir, una forma cristalina que es significativamente más larga en una dimensión que en al menos otra dimensión; esto incluye, por ejemplo, cristales aciculares, y también, cristales con una forma potencialmente de oblea, de pala o de plato (que son significativamente más largos en dos dimensiones que en la tercera) y cristales alargados con forma de prisma. En algunos casos, se ha averiguado que muestran un mejor comportamiento de floculación que las partículas que tienen un tamaño similar (por ejemplo, con el mismo MMAD medido, o entre un 80 y un 120 % del MMAD medido) con otras formas. Los cristales aciculares pueden ser preferidos por su comportamiento de floculación, y en este caso, el diámetro de partícula medio de masa puede ser mayor de 3 o de 4 o de 5 μm , quizás mayor de 6 o de 7 o de 8 o incluso de 10 μm , aunque preferentemente (especialmente para una administración mediante inhalación) será de 6 μm o menor, más preferentemente de 5 μm o menor. Las partículas con forma de placa o de pala pueden ser preferidas para su uso en inhaladores, y pueden tener un diámetro de partícula medio de masa mayor de 3 o de 4 o de 5 o de 6 μm , aunque de nuevo, para inhalación, un diámetro preferido puede ser de 6 μm o menor, más preferentemente de 5 μm o menor.

En el análisis anterior, "significativamente" más largo significa al menos un 5 %, preferentemente al menos un 10 % o un 20 % o un 30 %, mayor que la menor de las dos dimensiones que se está comparando. Las partículas de una sustancia activa según la presente invención tienen preferentemente una proporción de aspecto (la proporción entre la dimensión más larga y la más corta de la partícula) de 2:1 o mayor, más preferentemente de 3:1 o de 4:1 o mayor, lo más preferentemente de desde 1,5:1 hasta 5:1 o de desde 2:1 hasta 4,5:1.

La sustancia activa está preferentemente en una forma sustancialmente (por ejemplo, un 95 % p/p o mayor, preferentemente un 98 % o un 99 % p/p o un 99,5 % p/p o mayor) pura. Preferentemente contiene bajas cantidades de disolvente residual, por ejemplo, menores de 500 ppm, más preferentemente menores de 200 ppm, lo más preferentemente menores de 150 o 100 ppm de disolvente residual, por el cual se entiende el (los) disolvente(s) que estaba(n) presente(s) en el punto de formación de la partícula. Aún más preferentemente, la sustancia no contiene disolvente residual detectable, o al menos únicamente en una cantidad inferior al (los) límite(s) de cuantificación pertinente(s). Se cree que una baja cantidad de disolvente residual ayuda a estabilizar las partículas en las suspensiones fluidas, en particular en presencia de humedad, reduciendo la tendencia a recristalizar de las regiones en fase amorfa y por lo tanto al crecimiento y la aglomeración de las partículas.

Si la sustancia activa es una sustancia capaz de existir en dos o más formas polimorfas diferentes, preferentemente consiste únicamente en una de dichas formas, con una pureza del 99,5 % p/p o mayor, preferentemente del 99,8 % p/p o mayor, con respecto a la(s) otra(s) forma(s) polimorfa(s). La pureza polimorfa puede ser evaluada, por ejemplo, mediante el uso de los datos del punto de fusión (por ejemplo, de una calorimetría diferencial de barrido) o más preferentemente, mediante el uso de una difracción de rayos X en polvo (por ejemplo, la técnica de difracción de rayos X de ángulo pequeño

(SAXS)) para la detección de las transiciones polimorfas durante el calentamiento, basada en los picos de difracción característicos de los polimorfos.

Por "sustancia activa" en el presente contexto se entiende una sustancia capaz de llevar a cabo alguna función útil en un producto final, ya sea farmacéutico, pesticida o cualquier otro.

- 5 La sustancia activa puede ser una sustancia activa individual o una mezcla de dos o más. Puede ser monomérica, oligomérica o polimérica, orgánica (incluyendo organometálica) o inorgánica, hidrófila o hidrófoba, polar o no polar. Puede ser una molécula pequeña, por ejemplo, un fármaco sintético como el paracetamol, o una macromolécula tal como una proteína o un péptido (incluyendo enzimas, hormonas, anticuerpos y antígenos), un nucleótido, un nucleósido o un ácido nucleico. Otras potenciales sustancias activas incluyen vitaminas, aminoácidos, lípidos que
10 incluyen fosfolípidos y aminolípidos, carbohidratos tales como mono-, di-, oligo- o polisacáridos, células y virus.

- La sustancia activa comprende preferentemente (más preferentemente, es) una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa, o un excipiente farmacéutica o nutracéuticamente aceptable, o una mezcla de dos o más de los mismos. Más preferentemente, la sustancia activa es una sustancia farmacéuticamente activa que es
15 adecuada para su administración mediante inhalación (término que incluye una inhalación nasal y/u oral), tanto para una administración local (por ejemplo, un fármaco para el asma destinado a una administración local en el pulmón) como para una administración sistémica a través del pulmón. Sin embargo, muchas otras sustancias activas, cualquiera que sea su función prevista (por ejemplo, herbicidas, pesticidas, productos alimenticios, agentes de imagen, colorantes, perfumes, artículos de aseo personal y cosméticos, detergentes, recubrimientos, productos para
20 su uso en las industrias de cerámica, fotográfica o de explosivos, etc.) están englobadas por la presente invención.

De particular interés para su administración mediante inhalación (idealmente mediante el uso de inhaladores dosificadores) son las sustancias farmacéuticamente activas que deben ser administradas sistémicamente y que requieren un inicio de acción rápido.

- 25 Algunos ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas que pueden ser administradas mediante inhalación incluyen agonistas β_2 , esteroides tales como glucocorticosteroides (preferentemente antiinflamatorios), anticolinérgicos, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, fármacos para aliviar el dolor, generalmente tales como analgésicos y antiinflamatorios (incluyendo antiinflamatorios tanto esteroideos como
30 no esteroideos), agentes cardiovasculares tales como glucósidos cardíacos, fármacos respiratorios, agentes antiasmáticos, broncodilatadores, agentes antineoplásicos, alcaloides (por ejemplo, alcaloides ergóticos) o triptanos tales como los que pueden usarse en el tratamiento de la migraña, fármacos (por ejemplo, sulfonilureas) útiles en el tratamiento de la diabetes y de los trastornos relacionados, fármacos inductores del sueño incluyendo agentes sedantes e hipnóticos, psicotónicos, supresores del apetito, antiartríticos, antipalúdicos, antiepilépticos,
35 antitrombóticos, antihipertensores, antiarrítmicos, antioxidantes, antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, antieméticos, antiinfecciosos, antihistamínicos, antifúngicos y antivíricos, fármacos para el tratamiento de trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson (antagonistas de la dopamina), fármacos para el tratamiento del alcoholismo y de otras formas de adicción, fármacos tales como vasodilatadores para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, relajantes musculares, contractores musculares, opioides,
40 estimulantes, tranquilizantes, antibióticos tales como macrólidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y betalactámicos, vacunas, citocinas, factores de crecimiento, agentes hormonales incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de los lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes y complementos nutritivos, complementos para el crecimiento, agentes antientérficos, anticuerpos, agentes de diagnóstico, agentes de contraste diagnóstico y
45 mezclas de los anteriores (por ejemplo, el tratamiento de combinación para el asma que contiene tanto esteroides como un agonista β).

- Más particularmente, el agente activo puede pertenecer a una de las diversas clases estructurales, que incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas (preferentemente moléculas pequeñas insolubles en agua), péptidos,
50 polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y similares.

- Algunos ejemplos específicos incluyen los agonistas β_2 salbutamol (por ejemplo, sulfato de salbutamol) y salmeterol (por ejemplo, xinafoato de salmeterol), los esteroides budesonida y fluticasona (por ejemplo, propionato de
55 fluticasona), el glucósido cardíaco digoxina, el fármaco alcaloide antimigrañoso mesilato de dihidroergotamina y otros alcaloides de ergotaminas, el alcaloide bromocriptina usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sumatriptán, zolmatriptán, rizatriptán, naratriptán, frovatriptán, almotriptán, morfina y el análogo de morfina fentanilo (por ejemplo, citrato de fentanilo), glibenclamida (una sulfonilurea), benzodiazepinas tales como valium, triazolam, alprazolam, midazolam y clonazepam (usadas normalmente como hipnóticos, por ejemplo, para el tratamiento del
60 insomnio o de los ataques de pánico), el agente antipsicótico risperidona, apomorfina para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, el antiinfeccioso anfotericina B, los antibióticos tobramicina, ciprofloxacino y moxifloxacino, nicotina, testosterona, el broncodilatador anticolinérgico bromuro de ipratropio, el broncodilatador formoterol, anticuerpos monoclonales y las proteínas LHRH, insulina, hormona de crecimiento humana, calcitonina, interferón (por ejemplo, interferón β o γ), EPO y Factor VIII, así como, en cada caso, las sales, los solvatos, los ésteres, los
65 análogos y los derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, las formas de profármacos) de los mismos.

Algunos ejemplos adicionales de agentes activos adecuados para la práctica con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, asparraginas, amdoxovir (DAPD), antide, becaplermin, calcitoninas, cianovirina, denileukin diftotox, eritropoyetina (EPO), agonistas de la EPO (por ejemplo, péptidos de aproximadamente 10-40 aminoácidos de longitud y que comprenden una secuencia de núcleo particular según se describe en el documento WO 96/40749), dornasa alfa, proteína estimulante de la eritropoyesis (NESP), factores de la coagulación tales como el Factor VIIa, el Factor VIII, el Factor IX, el factor de von Willebrand, ceredasa, cerezima, alfa-glucosidasa, colágeno, ciclosporina, alfa defensinas, beta defensinas, exedina-4, factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de la proteinasa alfa-1, elcatonina, estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), fibrinógeno, filgrastim, hormonas del crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), GRO-beta, anticuerpo GRO-beta, proteínas morfogenéticas óseas tales como la proteína morfogenética ósea 2, la proteína morfogenética ósea 6, OP-1, factor de crecimiento de fibroblastos ácido, factor de crecimiento de fibroblastos básico, ligando CD-40, heparina, albúmina sérica humana, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferones tales como interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón omega, interferón tau; interleucinas y receptores de interleucinas tales como el receptor de la interleucina 1, la interleucina 2, proteínas de fusión de la interleucina 2, antagonista del receptor de la interleucina 1, la interleucina 3, la interleucina 4, el receptor de la interleucina 4, la interleucina 6, la interleucina 8, la interleucina 12, el receptor de la interleucina 13, el receptor de la interleucina 17; lactoferrina y fragmentos de lactoferrina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), insulina, proinsulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina monoacilada según se describe en la Patente de EE.UU. n° 5.922.675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina, incluyendo octreotida, vasopresina, hormona folículoestimulante (FSH), vacuna contra la gripe, factor de crecimiento insulinoide (IGF), insulintropina, factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), activadores del plasminógeno tales como alteplasa, urocinasa, reteplasa, estreptocinasa, pamiteplasa, lanoteplasa y teneteplasa, factor de crecimiento nervioso (NGF), osteoprotegerina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factores de crecimiento tisulares, factor de crecimiento transformante 1, factor de crecimiento endotelial vascular, factor inhibidor de la leucemia, factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), receptores de los linfocitos T, moléculas/antígenos CD, factor de necrosis tumoral (TNF), proteína quimiotáctica de monocitos 1, factores de crecimiento endotelial, hormona paratiroidea (PTH), péptido glucagonoide, somatotropina, timosina alfa 1, inhibidor de la timosina alfa IIb/IIIa, timosina beta 10, timosina beta 9, timosina beta 4, alfa-1 antitripsina, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), VLA-4 (antígeno muy tardío 4), inhibidores del VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpo contra el virus respiratorio sincitial, gen regulador transmembranal de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (DNasa), proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad (BPI) y anticuerpo anti-CMV. Algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales incluyen etanercept (una proteína de fusión dímera que consiste en la porción de unión al ligando extracelular del receptor humano del TNF de 75 kD unida a la porción Fc de la IgG1), abeximab, afeliomomab, basiliximab, daclizumab, infliximab, ibritumomab tiuxetan, mitumomab, muronab-CD3, conjugado de yodo 131 y tositumomab, olizumab, rituximab y trastuzumab (herceptina), amifostina, amidarona, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, anastrozol, asparraginas, antraciclina, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, cabergolina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucina, cisplatino, cladribina, clodronato, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, camptotecinas, ácido 13-cis retinoico, ácido todo trans retinoico, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dexametasona, diclofenaco, dietiestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estramustina, etopósido, exemestano, fexofenadina, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, flouximasterona, flutamida, gemcitabina, epinafrina, L-Dopa, hidroxidurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecan, itraconazol, goserelina, letrozol, leucovorina, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, metoclopramida, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, naloxona, nicotina, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, pilcamicina, porfimer, prednisona, procarbazona, proclorperazina, ondansetrón, raltitrexed, sirolimus, estreptozocina, tacrolimus, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tetrahidrocannabinol, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, tretinoína, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, dolasetrón, granisetrón, formoterol, fluticasona, leuprolida, midazolam, alprazolam, anfotericina B, podofilotoxinas, antivíricos nucleosídicos, aroil hidrazonas, sumatriptán; macrólidos tales como eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davericina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, midacamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina y swinolida A; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, trovafloxacino, alatrofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, enoxacino, grepafloxacino, gatifloxacino, lomefloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, pefloxacino, amifloxacino, fleroxacino, tosufloxacino, prulifloxacino, irloxacino, pazufloxacino, clinafloxacino y sitafloxacino; aminoglucósidos tales como gentamicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, amikacina, kanamicina, neomicina y estreptomina, vancomicina, teicoplanina, rampolanina, midaplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistienpotato; polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bacitracina, penemas; penicilinas, incluyendo agentes sensibles a la penicilinas como penicilina G, penicilina V; agentes resistentes a la penicilinas como metecilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos frente a microorganismos gramnegativos como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cilina, y galampicilina; penicilinas anti-pseudomonas como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozilo, ceftbuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetrilo, cefepima, cefixima, cefonicid, cefoperazona, cefotetan, cefmetazol, ceftazidima, loracarbefand moxalactama, monobactamas como aztreonam; y carbapenemas tales como imipenem,

meropenem, isetioato de pentamidina, sulfato de albuterol, lidocaína, sulfato de metaproterenol, diprepiionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetónido de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromoglicato de sodio y tartrato de ergotamina; taxanos tales como paclitaxel; SN-38 y tirfostinas. Se entiende que los anteriores agentes ejemplares biológicamente activos engloban, cuando sea aplicable, los

5 análogos, los agonistas, los antagonistas, los inhibidores, los isómeros y las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Con respecto a los péptidos y las proteínas, la invención pretende incluir sintéticos, recombinantes, naturales, glucosilados, no glucosilados y fragmentos y análogos de los mismos biológicamente activos.

10 Los fármacos para los que se desea una liberación inmediata en el torrente sanguíneo (es decir, un rápido comienzo del efecto farmacéutico) que podrían ser particularmente deseables incluyen aquellos para su uso en el tratamiento de la migraña, las náuseas, el insomnio, las reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas), trastornos neurológicos o psiquiátricos (en particular ataques de pánico u otras psicosis o neurosis), disfunción eréctil, diabetes y trastornos relacionados, y trastornos cardíacos, anticonvulsionantes, broncodilatadores y fármacos para el alivio del dolor o de

15 la inflamación.

La sustancia activa puede comprender dos o más sustancias formuladas conjuntamente, tal como una recubierta con otra, o una dispersada en una matriz de otra, o una mezcla de dos o más sustancias activas. Algunos ejemplos habituales de dichas formulaciones incluyen sustancias farmacéuticamente activas recubiertas con excipientes, o

20 dispersiones sólidas de sustancias farmacéuticamente activas con excipientes, estando presente el excipiente a menudo para modificar la velocidad de liberación y/o para dirigir la administración del producto farmacéutico. Sin embargo, en general las sustancias activas de la invención mostrarán el comportamiento de floculación mejorado en ausencia de excipientes, es decir, en forma de la sustancia activa sola (por ejemplo, en forma de sustancia(s) farmacéutica o nutracéuticamente activa(s) sin excipientes).

25 Según una tercera divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el vehículo fluido 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y que, cuando es suspendida en ese vehículo a una concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra un volumen de floculación después de 5 minutos que es al menos un 20 % mayor, preferentemente al menos un 50 % o un 150 % o un 200 % o un 250 % mayor, que el

30 mostrado por la misma entidad química que tiene un tamaño de partícula igual o similar (un MMAD medido normalmente, "similar" aquí significa entre un 80 y un 120 %, preferentemente entre un 90 y un 110 %, del MMAD medido) pero preparada mediante el uso de un proceso de micronización.

Según una cuarta divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el

35 vehículo fluido 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227ea) y que, cuando es suspendida en ese vehículo a una concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra un volumen de floculación después de 5 minutos que es al menos un 20 % mayor, preferentemente al menos un 50 % o un 150 % o un 200 % o un 250 % mayor, que el mostrado por la misma entidad química que tiene un tamaño de partícula igual o similar (como se ha descrito anteriormente) pero preparada mediante el uso de un proceso de micronización.

40 Por "micronización" en este contexto se entiende un proceso que implica un medio mecánico, por ejemplo, una molienda o una trituración, para reducir el tamaño de partícula al rango micrométrico.

Según la tercera y/o la cuarta divulgación, la sustancia activa muestra preferentemente este comportamiento de

45 floculación después de 6 minutos, más preferentemente después de 8 minutos, aún más preferentemente después de 10 minutos, lo más preferentemente después de 15, de 30 o de 60 minutos, o en algunos casos, después de 2, de 6, de 12 o incluso de 24 horas. Puede mostrar este comportamiento después de únicamente 4, 3, 2 o en algunos casos, 1 minuto. El volumen de floculación se mide preferentemente a una concentración por encima del 0,5 % p/v, más preferentemente de entre el 0,5 y el 3 o el 4 % p/v, lo más preferentemente de entre el 0,5 y el 1,5 o el 2 % p/v

50 o de entre el 0,8 y el 1,3 o el 1,5 % p/v, tal como del 1 % p/v. El comportamiento de floculación descrito anteriormente también puede mostrarse con unas concentraciones menores de sustancia activa, por ejemplo, por debajo del 0,15 o incluso del 0,1 % p/v.

De nuevo, la sustancia activa muestra preferentemente este comportamiento de floculación en otros fluidos

55 vehículos no solventes, en particular en propelentes de hidrofluorocarbono.

Según una quinta divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el

vehículo fluido 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y que, cuando es suspendida en ese vehículo a una

concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra una velocidad de cambio (disminución) en el volumen de

60 floculación, durante los primeros 60 segundos después de una mezcla completa de la sustancia activa y el vehículo, de un 20 % por minuto o menos.

Según una sexta divulgación, se analiza una sustancia activa en forma de partículas, que es insoluble en el vehículo

fluido 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA227ea) y que, cuando es suspendida en ese vehículo a una

65 concentración de entre un 0,2 y un 5 % p/v, muestra una velocidad de cambio (disminución) en el volumen de

floculación, durante los primeros 60 segundos después de una mezcla completa de la sustancia activa y el vehículo, de un 20 % por minuto o menos.

Según la quinta y/o la sexta divulgación, la velocidad de cambio en el volumen de floculación es preferentemente de un 15 % por minuto o menos, más preferentemente de un 10 % por minuto o menos, lo más preferentemente de un 5 o de un 3 % por minuto o menos. Preferentemente está en los intervalos indicados para los primeros 90 o 120 segundos después de una mezcla completa de la sustancia activa y el vehículo; definitivamente está en esos intervalos durante los primeros 30 segundos.

10 Otras características preferidas de las sustancias activas de la tercera hasta la sexta divulgación, incluyendo la forma en la que (y la concentración a la cual) pueden medirse sus volúmenes de floculación, pueden describirse para aquellas de la primera y la segunda divulgación.

15 Cuando se formulan en suspensiones fluidas, las sustancias activas de la presente invención pueden beneficiarse de una estabilidad generalmente mejorada, en particular con respecto a sus equivalentes micronizados, durante un almacenamiento a entre medio y largo plazo (por ejemplo, durante unos periodos de una semana o más, preferentemente de un mes o más, lo más preferentemente de 3 o de 6 o de 12 o de 18 o de 24 o de 30 o incluso de 36 meses o más). Parecen conservarse más homogéneamente dispersadas durante periodos de tiempo más largos. También muestran normalmente una tendencia reducida al crecimiento y la aglomeración de las partículas en las 20 suspensiones fluidas - por ejemplo, sus MMAD pueden variar en no más de un 30 %, preferentemente en no más de un 20 % o de un 10 %, del valor inicial durante el almacenamiento en forma de una suspensión fluida durante un periodo de una semana o más, preferentemente de un mes o más, lo más preferentemente de 3 o de 6 o de 12 o de 18 o de 24 o de 30 o incluso de 36 meses o más. De nuevo el fluido en el cual, y la concentración a la cual, están suspendidas, pueden ser según se ha descrito anteriormente en relación con la invención, y/o con desde la primera 25 hasta la sexta divulgación; el fluido es preferentemente HFA 134a, HFA 227ea o una mezcla de los mismos.

Por lo tanto, cuando se usan en formulaciones en aerosol para su uso en inhaladores (en particular en MDI), las sustancias activas de la invención pueden proporcionar una velocidad de dosificación más uniforme a lo largo de la vida útil del inhalador. También pueden proporcionar, en este contexto, una mayor uniformidad en la eficacia del 30 fármaco administrado a lo largo de la vida del inhalador, siendo el tamaño de partícula relevante con respecto a la biodisponibilidad y a la eficacia de administración a través del pulmón (en particular del pulmón profundo).

Un cartucho de aerosol típico, por ejemplo, según se usa en un inhalador dosificador, a menudo puede permitir el paso de la humedad atmosférica a través de su mecanismo de administración durante un almacenamiento a entre 35 medio y largo plazo. Esta humedad puede reducir la estabilidad de la suspensión en el interior del cartucho. Las sustancias activas de la presente invención pueden ser significativamente más estables que, por ejemplo, sus equivalentes micronizados en dichas condiciones de almacenamiento, siendo menos susceptibles al crecimiento y la aglomeración de las partículas incluso en presencia de humedad. Se ha averiguado que incluso las sustancias activas en fase amorfa según la invención pueden ser relativamente estables en dichas condiciones, a pesar del 40 hecho de que normalmente se esperaría que la humedad indujera una recristalización.

La estabilidad de las sustancias activas de la invención es por lo tanto de particular uso en las formulaciones en aerosol en dispositivos de administración tales como inhaladores, en particular en inhaladores dosificadores. Por lo tanto, cuando se suspende una sustancia activa según la invención en un vehículo fluido, adecuadamente un 45 propelente de aerosol tal como HFA 134a o HFA 227ea o una mezcla de los mismos, y se administra en una sucesión de dosis de igual volumen mediante el uso de un inhalador dosificador o en un dispositivo de medición tal como un impinger líquido multifásico o más preferentemente un impactador de cascada (por ejemplo, un impactador de cascada Andersen™ o the tipo Andersen™):

50 a) la desviación típica relativa RDT (es decir, la desviación típica expresada en forma de un porcentaje del valor medio) en la cantidad de sustancia activa administrada en cada dosis es preferentemente no mayor del 15 % sobre 3, más preferentemente sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas. Aún más preferentemente, la RDT no es mayor del 12 o del 10 o del 8 o del 7 o del 6 o del 5 o del 4 o incluso del 3 %.

55 b) la RDT en el contenido en partículas finas (la cantidad de sustancia activa administrada que tiene un MMAD en el intervalo de partículas finas, tal como < 3,5 o 3,3 μm) de las dosis administradas es preferentemente no mayor del 15 % sobre 3, más preferentemente sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas. Aún más preferentemente, la RDT no es mayor del 9 o del 8 o del 7 o del 6 o del 5 o incluso del 2 %.

60 c) la RDT en la fracción de partículas finas contenida en cada dosis (es decir, la cantidad de sustancia activa que tiene un MMAD en el intervalo de partícula fina, expresada en forma de un porcentaje del contenido total en sustancia activa en la dosis pertinente) es preferentemente no mayor del 17 % sobre 3, más preferentemente 65 sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas. Aún más

preferentemente, la RDT no es mayor del 15 o del 13 o del 10 o del 8 o del 6 o del 5 %.

d) la RDT en el MMAD de las partículas de la sustancia activa contenidas en cada dosis preferentemente no es mayor del 9,5 % sobre 3, más preferentemente sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas. Aún más preferentemente, la RDT no es mayor del 7 o del 4 o del 3 o del 2 %.

5

e) la fracción de partículas finas contenida en cada dosis es preferentemente al menos del 25 %, más preferentemente al menos del 26 o del 27 %, lo más preferentemente al menos del 30 o incluso del 35 % sobre 3, más preferentemente sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas.

10

f) el MMAD de las partículas administradas en cada dosis es preferentemente de 4 μm o menos, más preferentemente de 3,8 o de 3,5 μm o menos, de nuevo adecuadamente sobre 3, más preferentemente sobre 5, lo más preferentemente sobre 10 o 30 o 50 o 70 o 100 o 150 o 200 dosis sucesivas.

15 Con el fin de medir las anteriores propiedades (a) hasta (f), el dispositivo de administración o de medición se manipula idealmente de la forma habitual, según las instrucciones del fabricante, lo que implicará, normalmente, por ejemplo, la agitación de la formulación del aerosol antes de la administración de cada dosis. Los métodos de medición adecuados son aquellos descritos en los siguientes Ejemplos 9 hasta 13, y normalmente implican el uso de un impactador de cascada tal como un impactador de cascada de tipo Andersen™. Por ejemplo, puede acoplarse un

20 bote de aerosol que contiene la formulación que se está ensayando a un impactador de cascada a través de un adaptador estándar y un puerto de inducción USP ("garganta"), y puede dispensarse el contenido del bote en el impactador a través de una válvula de aerosol convencional (normalmente engarzada en la parte superior del bote) y de un accionador.

25 El número de dosis pertinente, en el que se mide el parámetro en cuestión, puede ser administrado durante un periodo de hasta 1, 3, 6, 12, 18, 24 o incluso 30 o 36 meses, aunque en las condiciones de ensayo de laboratorio pueden ser administrados durante un periodo de, por ejemplo, desde 30 minutos hasta 12 horas, más normalmente desde 30 minutos hasta 4 o 5 horas, lo más normalmente desde 2 hasta 3 horas (por ejemplo, con un intervalo de desde 15 hasta 120 segundos, preferentemente desde 30 hasta 60 segundos, entre dosis). Un volumen de dosis

30 adecuado podría ser de desde 20 hasta 100 μl , más normalmente de desde 45 hasta 70 μl , tal como de desde 50 hasta 65 μl . Las características preferidas de las suspensiones formuladas, tales como el tipo de vehículo, la concentración de la sustancia activa y la naturaleza y la cantidad de aditivos (preferentemente ninguno), pueden ser, todas, según se describe en relación con la invención y/o con desde la primera hasta la sexta divulgación.

35 Para la evaluación del comportamiento a lo largo de un gran número de dosis (por ejemplo, de 50 o de 100, o más), puede ser suficiente la medición de los parámetros pertinentes durante unas pocas (por ejemplo, desde 2 hasta 6, preferentemente desde 3 hasta 5) dosis sucesivas en unos periodos cercanos al inicio y al final, e idealmente también en la mitad, del periodo de administración total.

40 Los valores de la RDT mencionados en los anteriores (a) hasta (d) son normalmente menores que (preferentemente al menos un 5 % o un 10 % o un 20 % menores que) los obtenidos cuando se somete una forma micronizada de la misma entidad química que tiene el mismo MMAD o uno similar, al (los) mismo(s) ensayo(s). En cada caso se espera que las características de uniformidad de la dosificación mejoren durante cualquier período de uso dado mediante el uso de una sustancia activa según la invención.

45

Las sustancias activas de la invención muestran preferentemente el comportamiento de floculación y/o de estabilidad descrito anteriormente cuando se almacenan durante el periodo de medición pertinente, en suspensión en un vehículo fluido (con o sin un dispositivo de administración, tal como un inhalador), a la temperatura ambiente (por ejemplo, desde 18 hasta 25 °C, o desde 20 hasta 23 °C, tal como aproximadamente a 22 °C, o a la temperatura estándar industrial aceptada de 25 °C). Más preferentemente, muestran ese comportamiento y/o estabilidad incluso si se someten durante el periodo de medición a unas fluctuaciones de hasta ± 5 °C o de ± 10 o 15 °C.

Pueden mostrar el anteriormente descrito comportamiento de floculación y/o estabilidad cuando sus suspensiones fluidas son almacenadas antes o durante el periodo de medición pertinente a una humedad relativa (HR) de hasta un

55 20 % o un 30 % o un 40 % o un 60 % o incluso un 75 %. Pueden usarse unas temperaturas y/o unas humedades de almacenamiento más altas, de la forma convencional, para simular los periodos de almacenamiento a un plazo más largo, como en los procedimientos de ciclos térmicos convencionales tales como ciclos de congelación/descongelación. Por ejemplo, generalmente se usa un almacenamiento durante un periodo dado 40 °C y a un 75 % de HR para simular el almacenamiento de aproximadamente el triple de duración a 25 °C y a un 60 %

60 de HR. Los ciclos térmicos pueden implicar, por ejemplo, unos ciclos de la temperatura de almacenamiento de hasta 2 o incluso 4 veces al día, por ejemplo, a entre 2 y 40 °C o (en el caso de un ciclo de congelación/descongelación) a entre -20 y 25 °C. Las mediciones (por ejemplo, del MMAD o de la fracción de partículas finas o del contenido en dosis) pueden llevarse a cabo tanto antes como después de un periodo de almacenamiento en unas condiciones dadas, o tanto antes como después de los ciclos térmicos, y los valores registrados y las RDT entre las dos

65 mediciones o conjuntos de mediciones se describen preferentemente en los anteriores puntos (a) hasta (f).

- En algunos casos, una sustancia activa según la presente invención puede ser una sustancia farmacéuticamente activa o un excipiente farmacéuticamente aceptable (preferentemente una sustancia adecuada para y/o destinada a su administración mediante inhalación) distinta al xinafoato de salmeterol (sola o formulada conjuntamente con hidroxipropil celulosa); α -lactosa monohidratada; R-TEM β -lactamasa; maltosa; trehalosa; sacarosa; budesonida; sulfato de salbutamol; ácido nicotínico; paracetamol (solo o formulado conjuntamente con xinafoato de salmeterol, ácido L-poliláctico, etil celulosa (EC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC) o polivinilpirrolidona (PVP)); ibuprofeno; ketoprofeno (solo o formulado conjuntamente con EC, HPMC o PVP); ácido salicílico; cualquiera de indometacina, carbamazepina, teofilina, ácido ascórbico o un inhibidor selectivo de la COX-2 formulado conjuntamente con EC, HPMC o PVP; sulfato de quinina formulado conjuntamente con EC; propionato de fluticasona; omeprazol magnésico tetrahidratado; (S)-omeprazol magnésico trihidratado; fumarato de formoterol dihidratado; felodipino; candesartán cilexetil; liozima (sola o formulada conjuntamente con taurocolato de sodio); albúmina; insulina (sola o formulada conjuntamente con taurocolato de sodio); sulfato de terbutalina; bromhidrato de fenoterol y/o bromuro de ipratropio.
- 15 Se ha averiguado que las sustancias activas en forma de partículas que muestran el comportamiento de floculación mejorado descrito en relación con la invención y/o con desde la primera hasta la sexta divulgación, pueden ser producidas mediante el uso del denominado proceso SEDS™ ("Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid") (conocido ahora como el proceso Nektar™ SCF), que es una versión del proceso GAS mencionado anteriormente.
- 20 Algunos fármacos para inhalación han sido producidos anteriormente mediante el uso del SEDS™ - véase, por ejemplo, el documento WO-95/01221 (xinafoato de salmeterol), el documento WO-98/36825 (sulfato de salbutamol), el documento WO-98/52544 (budesonida) y el documento WO-98/17676 (propionato de fluticasona). En el último, algunos de los productos se ensayan en un inhalador dosificador con el propelente HFA 134a, pero los volúmenes de floculación no se han medido ni de hecho mencionado, y únicamente se usan relativamente pocas concentraciones de fármaco/propelente.

El proceso Nektar™ SCF (SEDS™) es un proceso para la formación de partículas de una sustancia "objetivo". Es un proceso GAS y por lo tanto implica poner en contacto una solución o una suspensión de la sustancia objetivo en un vehículo fluido (la "solución/suspensión objetivo") con un fluido comprimido (generalmente un fluido supercrítico o cuasicrítico) antisolvente en unas condiciones que permitan que el antisolvente extraiga el vehículo de la solución/suspensión objetivo y provoque que las partículas de la sustancia objetivo precipiten en él. Las condiciones son tales que la mezcla fluida formada entre el antisolvente y el vehículo extraído está aún en un estado comprimido (generalmente supercrítico o cuasicrítico). El fluido antisolvente debería ser un no solvente para la sustancia objetivo y miscible con el vehículo fluido.

Llevar a cabo un proceso SEDS™ implica específicamente el uso del fluido antisolvente simultáneamente tanto para extraer el vehículo de, como para dispersar, la solución/suspensión objetivo. En otras palabras, los fluidos se ponen en contacto entre sí de tal forma que la energía mecánica (cinética) del antisolvente puede actuar para dispersar la solución/suspensión objetivo al mismo tiempo que la extrae del vehículo. "Dispersar" en este contexto se refiere generalmente a la transferencia de energía cinética desde un fluido a otro, que habitualmente implica la formación de gotitas o de otros elementos fluidos análogos, del fluido al cual se transfiere la energía cinética.

Algunos procesos SEDS™ adecuados se describen en el documento WO-95/01221, en el documento WO-96/00610, en el documento WO-98/36825, en el documento WO-99/44733, en el documento WO-99/59710, en el documento WO-01/03821, en el documento WO-01/15664, en el documento WO-02/38127 Y en el documento WO-03/008082. Otros procesos SEDS™ adecuados se describen en el documento WO-99/52507, en el documento WO-99/52550, en el documento WO-00/30612, en el documento WO-00/30613, en el documento WO-00/67892 y en el documento WO-02/058674. Se pretende que todos estos documentos se lean junto con la presente solicitud.

En el SEDS™, la solución/suspensión objetivo y el antisolvente se ponen en contacto entre sí preferentemente de la forma descrita en el documento WO-95/01221 y/o en el documento WO-96/00610, siendo introducidos conjuntamente en el recipiente de formación de las partículas mediante el uso de un medio de entrada de fluido que permite que la energía mecánica (normalmente la acción de cizallamiento) del antisolvente fluya para facilitar la mezcla íntima y la dispersión de los fluidos en el punto en el que se encuentran. la solución/suspensión objetivo y el antisolvente se encuentran preferentemente y entran en el recipiente de formación de partículas sustancialmente en el mismo punto, por ejemplo, a través de los conductos separados de una boquilla coaxial multiconducto.

Alternativamente, el proceso SEDS™ puede ser del tipo descrito en el documento WO-03/008082, en el que la velocidad del antisolvente cuando entra en el recipiente de formación de partículas es cuasisónica, sónica o supersónica, y la solución/suspensión objetivo y el antisolvente entran en el recipiente en unas ubicaciones individuales aunque cercanas. Dicho proceso se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 1 a continuación, en relación con la preparación de la muestra B.

Una sustancia activa en forma de partículas según la presente invención se prepara preferentemente mediante el uso de un proceso GAS, y más preferentemente mediante el uso de un proceso SEDS™, tal como uno o una

combinación de los descritos en los documentos anteriores. Las características preferidas del proceso pueden ser como se describe a continuación en relación con la séptima divulgación. La sustancia activa puede ser, por lo tanto, insoluble o únicamente apenas soluble en agua. Preferentemente es insoluble o únicamente apenas soluble en dióxido de carbono comprimido (por ejemplo, supercrítico o cuasicrítico). Dichos materiales se comportan particularmente bien en el procesado SEDS™, y de hecho a menudo son difíciles de procesar mediante el uso de otras técnicas de formación de partículas tales como secado por pulverización o liofilización.

Aunque se sabe que el SEDS™ puede dar lugar a productos en forma de partículas con unas características fisicoquímicas controladas, tales como el tamaño de partícula, la distribución de tamaños y la morfología, no se había reconocido previamente que los productos del proceso SEDS™ pudieran mostrar dicha mejora en el comportamiento de floculación en comparación con las correspondientes sustancias producidas mediante otras técnicas de formación de partículas.

Es ventajoso ser capaces de usar el proceso SEDS™ para conseguir esta mejora adicional de las características del producto para los materiales que requieren ser administrados en suspensión en un vehículo fluido. El SEDS™ es conocido por proporcionar al producto las propiedades mejoradas descritas anteriormente, y además es un proceso relativamente eficaz, seguro, fácilmente escalable, controlado y reproducible. Puede usarse en la preparación de una amplia variedad de sustancias, que incluyen materiales insolubles en agua que no pueden ser preparados fácilmente, por ejemplo, mediante un secado por pulverización, materiales que son insolubles en CO₂ supercrítico que no pueden ser preparados fácilmente mediante RESS, y materiales sensibles a la temperatura o a otros factores para los cuales podrían ser inapropiados otros procesos convencionales de formación de partículas. El SEDS™ también puede dar lugar a productos que son de una naturaleza muy cristalina y/o con una elevada pureza (incluyendo pureza polimorfa) con un contenido en disolvente residual bajo.

Por lo tanto, según una séptima divulgación, se analiza el uso de un proceso SEDS™, como se ha descrito anteriormente, para la producción de una sustancia activa en forma de partículas, con el fin de mejorar el comportamiento de floculación de la sustancia.

El proceso se lleva a cabo preferentemente mediante el uso de CO₂ supercrítico, cuasicrítico o líquido, más preferentemente supercrítico, como antisolvente. La elección de las condiciones operativas, tales como la temperatura, la presión y el caudal del fluido, y la elección del disolvente y del modificador antisolvente si fuera necesario, dependerán de la naturaleza de la sustancia activa, por ejemplo, de su solubilidad en los fluidos presentes, y de si puede existir en diferentes formas polimorfas la forma que va a ser precipitada. Generalmente, las condiciones deben ser elegidas para minimizar los tamaños de partícula - esto normalmente significará la selección de un mayor caudal relativo de antisolvente (por ejemplo, una solución/suspensión objetivo: proporción del caudal de antisolvente (cuando, o inmediatamente antes de que, los dos fluidos entren en contacto entre sí) de 0,03 o menos, preferentemente de 0,02 o menos o incluso de 0,01 o menos), y/o una mayor temperatura operativa (por ejemplo, desde 50 hasta 100 °C, preferentemente desde 70 hasta 90 °C), y/o una mayor presión operativa (por ejemplo, desde 80 hasta 210 bar, preferentemente desde 90 hasta 200 bar).

Las condiciones de procesado del SEDS™ también se seleccionan preferentemente para reducir los niveles de disolvente residual y/o generalmente para aumentar la pureza del producto (incluyendo, si fuera aplicable, su pureza polimorfa). Pueden ser seleccionadas para aumentar la cristalinidad del producto, en cuyo caso puede preferirse un menor caudal relativo de antisolvente (por ejemplo, una solución/suspensión objetivo: proporción del caudal de antisolvente de 0,01 o mayor, preferentemente de 0,015 o de 0,02 o mayor) de forma que se ralentice el proceso de extracción del disolvente.

El producto de la séptima divulgación es preferentemente un producto según la invención y/o una cualquiera desde la primera hasta sexta divulgación.

"Mejorar el comportamiento de floculación" en este contexto significa aumentar el volumen de floculación mostrado por la sustancia en el vehículo pertinente a una concentración dada después de un periodo de tiempo dado. Puede incluir la mejora del comportamiento (en particular, la uniformidad en el comportamiento y/o la estabilidad durante el almacenamiento) de las suspensiones fluidas de la sustancia activa en dispositivos de administración tales como inhaladores dosificadores. El proceso SEDS™ se usa preferentemente de forma que se consiga un comportamiento de floculación y/o una estabilidad y/o un comportamiento en un dispositivo de administración, de los tipos descritos anteriormente en relación con la invención, y/o con la primera, la segunda, la tercera, la cuarta, la quinta y/o la sexta divulgación.

Dichos cambios en el comportamiento y atributos pueden ser comparados con los de la sustancia antes del procesado SEDS™, y/o con la misma sustancia (preferentemente con el mismo tamaño de partícula o con un tamaño de partícula con una diferencia no mayor del 10 % o del 20 %) cuando es producida mediante el uso de otro proceso de formación de partículas tal como una micronización o un secado por pulverización.

El volumen de floculación, denominado en algunas ocasiones "volumen de sedimentación", puede medirse mediante

un método convencional y relativamente simple. La sustancia de ensayo, en forma de partículas, se suspende en el vehículo fluido deseado a una concentración adecuada. La mezcla debe agitarse bien (normalmente, simplemente mediante una agitación) para asegurar una dispersión uniforme de las partículas en el fluido al inicio de la medición. Inmediatamente después del cese de la agitación, comienza la medición. La mezcla se deja reposar, habitualmente
5 en las condiciones ambientales, y se observa el grado de sedimentación o de descremado del sólido con el tiempo.

El volumen de floculación de la mezcla en un punto de tiempo dado es el volumen de fluido que aún está ocupado por la dispersión en forma de partículas, expresado en forma de porcentaje del volumen total de fluido. Un mayor volumen de floculación indica por lo tanto una menor sedimentación/descremado, lo que indica un comportamiento
10 mejorado.

Todas las referencias del presente documento a los volúmenes de floculación, salvo que se indique de otro modo, son en mediciones realizadas a 22 °C.

15 Para conseguir unas mediciones significativas del volumen de floculación, la sustancia activa debería ser insoluble en el vehículo fluido elegido, al menos en un grado suficiente para permitir la suspensión de la sustancia activa en forma de partículas sólidas en el fluido. La solubilidad de la sustancia en el vehículo es preferentemente menor del 10⁻⁵ % p/v.

20 En algunos sistemas de sustancia activa/vehículo, pueden usarse tensioactivos y/u otros aditivos de mejora de la dispersión o estabilizantes con objeto de conseguir una dispersión suficiente al inicio del ensayo - éstos incluyen muchos sistemas en los que el vehículo es agua u otro fluido acuoso. Sin embargo, se ha averiguado que los productos del SEDS™ muestran el comportamiento de floculación deseado incluso en ausencia de dichos aditivos, particularmente en vehículos no acuosos.

25 Según una octava divulgación, se analiza una sustancia activa para su uso en un método de cirugía, terapia o diagnóstico llevado a cabo sobre un cuerpo humano o animal, método en el que la sustancia es administrada al paciente en suspensión en un vehículo fluido no solvente en el que el comportamiento de floculación de la sustancia es como se ha definido anteriormente con respecto a la invención, y/o en una cualquiera desde la primera hasta la
30 sexta divulgación.

Según una novena divulgación, se analiza el uso de una sustancia activa en la preparación de un medicamento que comprende una suspensión de esa sustancia en un vehículo fluido no solvente, suspensión en la que el comportamiento de floculación de la sustancia activa es como se ha definido anteriormente en relación con la
35 invención, y/o una cualquiera desde la primera hasta la sexta divulgación. El medicamento puede ser para su uso en un método de cirugía, de terapia o de diagnóstico que es llevado a cabo en un cuerpo humano o animal, y preferentemente es adecuado para su administración mediante inhalación.

Según una décima divulgación, se analiza el uso de una sustancia activa según la invención, y/o una cualquiera desde la primera hasta la sexta divulgación, en suspensión en un vehículo fluido no solvente a una concentración de al menos el 0,2 % p/v, preferentemente de al menos el 0,5 % p/v, y más preferentemente la suspensión no contiene, o contiene menos del 0,1 % p/p basado en el peso de la sustancia activa, preferentemente menor del 0,01 % p/p o menor del 0,001 o del 0,0001 % p/p, de aditivos mejoradores de la dispersión o estabilizantes tales como tensioactivos. De nuevo, la suspensión preferentemente no contiene cosolventes ni aditivos mejoradores de la
45 lubricidad.

Para la octava y la novena divulgación, la sustancia activa es preferentemente una sustancia activa según la invención, y/o una cualquiera desde la primera hasta la sexta divulgación. Preferentemente es una sustancia farmacéuticamente activa, más preferentemente una que es adecuada para su administración mediante inhalación.
50 El método médico en el que puede usarse finalmente puede implicar el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas en relación con las sustancias activas de la invención.

Otras características preferidas de la octava hasta la décima divulgación pueden ser según se describen en relación con la invención, y/o desde la primera hasta la sexta divulgación. En particular, la suspensión es preferentemente
55 una formulación en aerosol en un fluido propelente de aerosol, en particular en un propelente de hidrofluorocarbono tal como HFA 134a y/o HFA 227ea, y preferentemente es adecuada para su administración a un paciente mediante inhalación.

Según una undécima divulgación, se analiza una formulación, normalmente una formulación en aerosol, que
60 contiene una sustancia activa según la invención, y/o una cualquiera desde la primera hasta la sexta divulgación suspendida en un vehículo fluido no solvente.

La sustancia activa es preferentemente una sustancia farmacéuticamente activa, aunque como alternativa puede ser una sustancia nutracéutica, cosmética o de aseo personal o cualquier otra sustancia activa adecuada para su
65 administración en un fluido propelente no solvente.

El vehículo fluido es preferentemente un fluido propelente de aerosol tal como los descritos anteriormente. Preferentemente está exento de propelentes de clorofluorocarbono, y más preferentemente comprende un propelente de hidrofluorocarbono tal como HFA 134a, HFA 227a, 1,1,2,2,3-pentafluoropropano o una mezcla de cualquiera de los mismos. Otros vehículos adecuados incluyen otros hidrofluorocarbonos C₁ a C₄ tales como CHF₂CHF₂, CF₃CH₂F, CHF₂CH₃ y CF₃CHF₂CF₃ y perfluorocarbonos tales como CF₃CF₃ y CF₃CF₂CF₃. El vehículo es preferentemente de una calidad farmacéuticamente aceptable.

Lo más preferentemente, el vehículo es HFA 134a, HFA 227a o una mezcla de los mismos - dichos propelentes están disponibles, por ejemplo, en DuPont Fluoroproducts, Wilmington, DE. Puede ser agua u otro fluido acuoso, aunque la sustancia activa debería ser insoluble en el vehículo elegido al menos en un grado suficiente para permitir su suspensión en forma de partículas sólidas.

Según la presente invención, un vehículo fluido puede comprender una mezcla de dos o más fluidos. La mezcla puede ajustarse, por ejemplo, para minimizar la diferencia en las densidades entre el vehículo y la sustancia activa, y por lo tanto mejorar el comportamiento global de floculación de la sustancia activa. Como ejemplo, puede usarse una mezcla de los propelentes HFA134a y HFA 227a para minimizar el riesgo de sedimentación o de "descremado" de una sustancia activa suspendida.

La concentración de la sustancia activa en la formulación puede ser del 0,5 % p/v o del 0,6 % p/v o del 0,7 % p/v o del 0,8 % p/v o del 1 % p/v o mayor, dependiendo del nivel de dosificación de la sustancia activa. Preferentemente es desde el 0,5 o el 0,7 hasta el 1,6 % p/v, lo más preferentemente desde el 0,5 o el 0,7 hasta el 1,5 o el 1,3 o el 1,1 o el 0,9 % p/v, aunque puede ser de hasta el 3 % p/v. En algunos casos por lo tanto, la presente invención puede permitir la preparación de formulaciones con una concentración relativamente alta, con un uso en particular para las sustancias activas que requieran ser administradas a unas dosis elevadas. La superficie de la sustancia activa generalmente no necesita ser modificada (por ejemplo, mediante un tratamiento con un no solvente, tal como un líquido no polar) antes de su incorporación en la formulación.

Puede incluirse uno o más tensioactivos, u otros aditivos mejoradores de la dispersión o estabilizantes, en la formulación, siendo algunos ejemplos típicos los tensioactivos no iónicos tales como los disponibles en la serie Tween™. Puede incluirse un lubricante para impedir que la sustancia activa se deposite en las superficies internas del bote del aerosol o de otro dispositivo de administración en el que se va a usar la formulación. Preferentemente, sin embargo, la formulación consiste esencialmente únicamente en la sustancia activa y el vehículo, únicamente con una baja cantidad (por ejemplo, menor del 0,1 % p/p basado en el peso de la sustancia activa, preferentemente menor del 0,01 % p/p o menor del 0,001 o del 0,0001 % p/p) de, o más preferentemente en ausencia de, dichos aditivos. La formulación convenientemente no contiene, o sólo con tiene una baja cantidad (por ejemplo, menor del 0,01 % p/p basado en el peso del vehículo fluido, preferentemente menor del 0,001 % p/p) de cosolventes, siendo algunos cosolventes típicos alcoholes tales como etanol.

La estabilidad de la formulación es preferentemente como se ha descrito anteriormente en relación con la invención, y/o desde la primera hasta la sexta divulgación, ya que es su comportamiento de aerosol (en particular, la uniformidad de la dosis) de uso en un dispositivo de administración tal como un inhalador dosificador, o cuando se evalúa, por ejemplo, mediante el uso de un impactador de cascada. En particular, la formulación comprende preferentemente una fracción de partículas finas (como se ha definido anteriormente) de al menos el 25 %, más preferentemente de al menos el 30 %, lo más preferentemente de al menos el 35 %.

Además, se ha averiguado que las formulaciones según la presente invención pueden ser particularmente eficaces para la administración de sustancias activas al pulmón medio, y en particular al profundo, y por lo tanto a su vez, para la administración sistémica de sustancias activas a través del pulmón. (Normalmente, las partículas con un MMAD desde 4 hasta 6 µm, más específicamente desde 4,7 hasta 5,8 µm, alcanzarán el área del pulmón "medio" (la tráquea y los bronquios primarios), mientras que únicamente aquellas con un MMAD de 3,5, preferentemente de 3,3 µm o menos, penetrarán en la región del pulmón "profundo" (alveolos y bronquios secundarios y terminales).) La estabilidad de las formulaciones inventadas, con respecto a la floculación y la agregación de las partículas de la sustancia activa suspendidas, les puede permitir la administración de las sustancias activas con una elevada biodisponibilidad y un perfil de liberación eficaz.

Por lo tanto, cuando se administra una formulación según la invención a un paciente vivo humano o animal mediante el uso de un inhalador dosificador o de un dispositivo de administración equivalente, la sustancia activa puede ser liberada más rápidamente en el torrente sanguíneo del paciente, en comparación, por ejemplo, con una forma micronizada de la misma sustancia activa (adecuadamente con el mismo MMAD o uno similar) administrada en las mismas condiciones de ensayo. La biodisponibilidad de la sustancia activa (expresada, por ejemplo, en forma de la concentración plasmática máxima, o en forma de la total, alcanzada después de la administración de la dosis) puede ser mayor que, preferentemente al menos, 1,5 o 1,8 o 2 o 2,5 veces tan elevada como, la del equivalente micronizado. Se ha averiguado que las sustancias activas según la invención pueden comportarse bien en dichos ensayos con o sin excipientes, tales como los excipientes poliméricos (por ejemplo, polivinilpirrolidonas o

polietilenglicoles) usados tradicionalmente para mejorar la biodisponibilidad y/o la velocidad de liberación de, por ejemplo, fármacos poco solubles en agua.

Según una realización preferida, una formulación según la invención puede conseguir una concentración máxima $C_{m\acute{a}x}$ de la sustancia activa en el torrente sanguíneo del paciente en una hora después de la administración (normalmente de la inhalación), preferentemente en 30 minutos, más preferentemente en 15 minutos de la administración. Este tiempo hasta conseguir la concentración máxima se denomina en lo sucesivo $T_{m\acute{a}x}$.

Algunas de las características preferidas de la undécima divulgación, en particular en lo que respecta a la naturaleza, el tamaño de partícula y/o la morfología de la sustancia activa, y/o a su estabilidad y comportamiento en un dispositivo de administración, pueden ser según se han descrito en relación con la invención, y/o desde la primera hasta la décima divulgación.

La undécima divulgación también puede englobar formulaciones en las que el vehículo fluido (normalmente un líquido) es distinto a un propelente de aerosol, por ejemplo, un portador líquido para una sustancia farmacéuticamente activa destinada a una administración mediante inyección, por vía oral o a través de cualquier otra vía de administración adecuada. El vehículo puede ser orgánico o acuoso, puede comprender una mezcla de dos o más fluidos, y puede incluir materiales diferentes a la sustancia activa.

Según una duodécima divulgación, se analiza un dispositivo de administración de fármacos, preferentemente un inhalador, que contiene una o más formulaciones de dosis de una sustancia activa según la invención, y/o una cualquiera desde la primera hasta la sexta divulgación, y preferentemente también un vehículo fluido adecuado en el que aerosolizar la sustancia. Alternativamente, el dispositivo de administración puede contener, o ser capaz de producir, una o más formulaciones en aerosol según la undécima divulgación. El dispositivo de administración es preferentemente del tipo diseñado para la administración de una dosis predeterminada de una sustancia activa en un vehículo fluido presurizado, por ejemplo, un inhalador dosificador (término que incluye inhaladores dosificadores presurizados (pMDI)).

Según una decimotercera divulgación, se analiza un bote de aerosol que contiene una formulación en aerosol según la undécima divulgación, y que es adecuado para su uso en un dispositivo de administración tal como un MDI, preferentemente un dispositivo según la duodécima divulgación.

Debido a la mejora en el comportamiento de floculación de las sustancias activas de la invención, puede ser innecesario que las superficies internas del bote del aerosol (es decir, aquellas superficies que entran en contacto con la formulación en aerosol durante su uso) se traten de una forma especial, por ejemplo, con recubrimientos para mejorar la lubricidad, para reducir la retención de los depósitos de sustancia activa en el interior del bote o en sus mecanismos de administración asociados.

La capacidad del aerosol podría ser normalmente de desde 10 hasta 20 ml. Adecuadamente puede estar fabricado en vidrio endurecido o aluminio. Puede comprender un mecanismo de administración convencional, tal como una válvula dosificadora de un volumen típico de entre 25 y 100 μ l, más normalmente de desde 45 hasta 70 μ l, tal como de desde 50 hasta 65 μ l, junto con accionador de válvula adecuado.

Según una decimocuarta divulgación, se analiza un método para la administración de una sustancia activa, método que implica la carga de un bote de aerosol con una sustancia activa y/o una formulación según la invención. La posterior administración del contenido del bote puede ser a través de un dispositivo de administración tal como un MDI.

Según una decimoquinta divulgación, se analiza un método para el tratamiento de un paciente humano o animal, método que implica la administración al paciente, preferentemente mediante el uso de un método según la decimocuarta divulgación, de una sustancia activa y/o de una formulación según la invención.

Ambos de estos métodos implican preferentemente el uso de un dispositivo de administración de fármacos tal como un inhalador, más preferentemente de un dispositivo de administración según la duodécima divulgación. La sustancia activa comprende preferentemente una sustancia farmacéuticamente activa adecuada para una terapia por inhalación.

La presente invención se describirá ahora únicamente a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos anexos ilustrativos, en los que:

Las Fig. 1 hasta 13 son gráficos que muestran los cambios en el volumen de floculación con el tiempo para las muestras ensayadas en los siguientes Ejemplos 1 hasta 7.

Descripción detallada

En los siguientes experimentos se usaron procesos BEDS™ para producir varios fármacos en forma de partículas, y

después se analizó su comportamiento en propelentes típicos de MDI.

En la mayoría de los casos, el sistema usado para llevar a cabo la formación de partículas era del tipo general mostrado esquemáticamente en la Fig. 1 del documento WO-95/01221. Se usó una boquilla coaxial de dos conductos (véase la Fig. 3 del documento WO-95/01221) para introducir conjuntamente en un recipiente de formación de partículas de 500 ml (excepto para los Ejemplos 1a) (i) una solución del fármaco en un disolvente portador y (ii) CO₂ supercrítico como antisolvente. El antisolvente extrajo el portador en la salida de la boquilla provocando que las partículas precipitaran. La temperatura y la presión estaban controladas en el interior del recipiente para asegurar que el CO₂ permanecía en estado supercrítico a lo largo de todo el proceso, incluso cuando se mezclaba con el portador.

Todos los productos en forma de partículas eran polvos finos que fluían libremente con superficies de partícula lisas.

Los volúmenes de floculación se midieron de la forma general descrita anteriormente. Se introdujeron 0,4 g de la muestra pertinente en un frasco de aerosol de vidrio de 100 ml. El frasco se presurizó con 40 ml del fluido propelente para dar una dispersión al 1 % p/v y después se agitó vigorosamente durante 30 segundos para asegurar la completa dispersión del polvo. Después de la agitación, el frasco se puso en una superficie plana y se midió el volumen de floculación a simple vista cada 15 segundos durante los siguientes 10 minutos. Las mediciones se realizaron a 22 °C.

Ejemplos 1a - preparación de xinafoato de salmeterol

Se precipitó xinafoato de salmeterol (muestra A) en su forma polimorfa I en metanol (al 2 % p/v) mediante el uso de una temperatura operativa de 60 °C, una presión operativa de 100 bar, una boquilla con un diámetro de salida de 200 µm, un recipiente de formación de partículas con una capacidad de 50 ml, un caudal de la solución de salmeterol de 0,4 ml/min y un caudal de CO₂ de 20 ml/min (nota: todos los caudales de CO₂ se midieron en la cabeza de la bomba). El producto tenía un MMAD de 5,3 µm (Aerosizer™).

Se elaboró una muestra adicional (B) de la forma I del xinafoato de salmeterol mediante un proceso BEDS™ modificado, según se describe en el documento WO-03/008082, en el que se introdujeron la solución de salmeterol y el CO₂ a través de un tubo de entrada y una boquilla orientada perpendicularmente (diámetro de salida de 200 µm) respectivamente, con un caudal de CO₂ suficiente para que adquiera una velocidad sónica en la salida de la boquilla. Para este proceso de formación de partículas, la concentración de la solución de salmeterol/metanol era del 3 % p/v, la temperatura operativa de 36 °C, la presión operativa de 80 bar, el caudal de la solución de salmeterol de 4 ml/min y el caudal de CO₂ de 158 ml/min. El CO₂ se precalentó a 90 °C antes de su entrada en la boquilla, para compensar el enfriamiento de Joule-Thomson por la expansión del fluido a través de la boquilla. El producto tenía un MMAD de 1,6 µm (Aerosizer™).

Ejemplos 1b - comportamiento de floculación del xinafoato de salmeterol

El comportamiento de floculación de los productos del Ejemplo 1a (muestras A y B) se ensayó con los proponentes HFA 134a (menos denso que el xinafoato de salmeterol) y HFA 227ea (más denso), en cada caso a lo largo de un periodo de 10 minutos. También se ensayó, en las mismas condiciones, una muestra C de la forma I de xinafoato de salmeterol (MMAD de 1,1 µm mediante Aerosizer™) elaborada mediante un proceso de micronización estándar.

La Fig. 1 muestra la variación con el tiempo en el volumen de floculación de las tres muestras en HFA 134a, expresada en forma de un porcentaje del volumen inicial. El comportamiento de ambas muestras producidas con SEDS™ (es decir, de los productos según la presente invención) era claramente superior al de la muestra micronizada, que después de 3 minutos tenía un volumen de floculación inferior al 40 %, y después de 10 minutos, únicamente del 30 %. Las muestras del SEDS™ conservaban, incluso después de 10 minutos, un volumen de floculación del 90 % o mayor, en el caso de la muestra B, mayor del 98 %.

Se encontró que la muestra B conservaba un volumen de floculación de más del 98 % incluso después de un reposo de 24 horas.

La velocidad de cambio en el volumen de floculación para la muestra A, promediada a lo largo de los primeros 2 minutos de reposo, era del -3 % por minuto. Para la muestra B, la velocidad de cambio era del -0,2 % por minuto. Para la muestra micronizada C, por el contrario, la velocidad de cambio era del -38 % por minuto promediada a lo largo del primer minuto. Estas cifras se derivaron a partir de la medición de los volúmenes de floculación durante el periodo pertinente y haciendo una regresión a una línea recta para dar una indicación de la velocidad inicial de floculación. El error en las velocidades de floculación calculadas es de aproximadamente un 2,5 % por minuto; por lo tanto, una velocidad de floculación inferior al 2,5 % por minuto puede considerarse una sedimentación o un descremado despreciable.

La Fig. 2 muestra ahora las mismas muestras elaboradas en HFA227ea. De nuevo, el comportamiento de las

muestras producidas con SEDS™ A y B era superior al de la muestra micronizada C, que después de 5 minutos tenía un volumen de floculación inferior al 35 %. Las muestras del SEDS™ conservaban un volumen de floculación de más del 40 % después de 5 e incluso de 10 minutos.

- 5 En HFA 227ea, las velocidades de cambio en el volumen de floculación eran del -11 % por minuto para la muestra A y del -19 % por minuto para la muestra B, ambas promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos. La muestra C mostraba una velocidad de floculación del -53 % por minuto a lo largo del primer minuto.

Ejemplos 2a - preparación de budesonida

10

La budesonida se precipitó en acetona (2 % p/v) a 70 °C y a 100 bar. El caudal de la solución de budesonida era de 12,6 ml/min y el caudal de CO₂ de 833 ml/min. Se usó una boquilla con una salida de 800 µm. El MMAD del producto era de 1,65 µm (Aerosizer™).

15 Ejemplo 2b - comportamiento de floculación de la budesonida

El comportamiento de floculación del producto del Ejemplo 2a se comparó, en los propelentes HFA 134a (menos denso que la budesonida) y HFA 227ea (más denso), con el de una muestra de budesonida micronizada (MMD de 1,5 µm).

20

La Fig. 3 muestra los resultados en HFA 134a. De nuevo, el comportamiento del producto de la invención era significativamente mejor que el de la muestra micronizada, que después de 2 minutos tenía un volumen de floculación inferior al 40 % y después de 6 minutos de menos del 30 %. La muestra de SEDS™, incluso después de 10 minutos, aún mostraba un volumen de floculación del 80 %. Su velocidad de cambio en el volumen de floculación era del -3,5 % por minuto promediada a lo largo de los primeros 2 minutos. La muestra micronizada mostró una velocidad de floculación del -37 % por minuto a lo largo del primer minuto.

25

La Fig. 4 muestra los resultados en HFA 227ea, mostrando unos volúmenes de floculación significativamente mayores para la muestra de SEDS™ (mayores del 50 % después de 5 minutos e incluso después de 10 minutos aún mayores del 40 %) en comparación con la micronizada. Aquí, la velocidad de cambio en el volumen de floculación para la muestra de SEDS™ era del -13 % por minuto a lo largo de los primeros 2 minutos, y para la muestra micronizada, del -44 % por minuto a lo largo del primer minuto.

30

Ejemplo 3a - preparación de propionato de fluticasona

35

Se precipitaron dos muestras de propionato de fluticasona (en dos formas polimorfas diferentes, I y II) en acetona (al 4 % p/v) mediante el uso de las condiciones operativas establecidas en la Tabla 1.

Tabla 1

Muestra	Temperatura (°C)	Presión (bar)	Caudal de CO₂ (ml/min)	Caudal de la solución (ml/min)	Forma polimorfa	MMD (µm) (Sympatec™)
A	110	90	20	0,3	I	2,3
B	75	130	25	0,5	II	5,6
C	110	90	20	0,3	I	2,3

40

En todos los casos se usó una boquilla con un diámetro externo de 100 µm.

Ejemplo 3b - comportamiento de floculación del propionato de fluticasona

- 45 Se compararon las muestras A y B del Ejemplo 3a, en el propelente HFA 134a (menos denso que el propionato de fluticasona), con una muestra micronizada D de la forma I del propionato de fluticasona (MMD de 2,0 µm).

La Fig. 5 muestra los cambios en el volumen de floculación de las tres muestras a lo largo de un periodo de 10 minutos, expresado en forma de un porcentaje del volumen inicial. El comportamiento de ambas muestras de SEDS™ era significativamente mejor que el de la muestra micronizada D, teniendo la última un volumen de floculación inferior al 30 % después de 10 minutos, mientras que ambos productos SEDS™ conservaron un volumen de floculación mayor del 45 % (en el caso de la muestra A de 2,3 µm, aproximadamente un 50 %, y en el caso de la muestra B de 5,6 µm, mayor del 90 %) después del mismo periodo.

50

- 55 Es notable que el producto micronizado, a pesar de tener un tamaño menor que ambas muestras de SEDS™, aún no se comporta igual de bien en el propelente.

Las velocidades de cambio en el volumen de floculación en HFA 134a eran del -20 % por minuto para la muestra A y

del -1 % por minuto para la muestra B, ambas promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos. La muestra D mostró una velocidad de floculación del -68 % por minuto a lo largo del primer minuto.

También se comparó el comportamiento de floculación de las muestras B y C del Ejemplo 3a con el de la muestra micronizada D en el propelente HFA 227ea, que es más denso que el propionato de fluticasona. La Fig. 6 muestra los resultados. Ambos productos de SEDS™ mostraron un volumen de floculación mayor del 90 % incluso después de 10 minutos, comportándose la muestra C particularmente bien, mientras que la muestra micronizada tenía un volumen de floculación menor del 30 % después de sólo 3 minutos. Las velocidades de floculación eran del -0,5 % por minuto para la muestra B y del 0 % por minuto para la muestra C, ambas promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos. La muestra D mostró una velocidad de floculación del -40 % por minuto a lo largo del primer minuto.

10

Ejemplo 4a - preparación de sulfato de salbutamol

Se precipitó sulfato de salbutamol en metanol (al 1 % p/v), mediante el uso de diclorometano (DCM) como modificador antisolvente. La temperatura operativa era de 75 °C, la presión de 200 bar. El caudal de la solución de salbutamol era de 42 ml/min, el caudal de DCM de 84 ml/min y el caudal de CO₂ de 633 ml/min. La boquilla usada tenía un diámetro de salida de 900 µm.

15

El producto estaba en forma de cristales en placas con un MMD de 3,95 µm (Sympatec™).

Ejemplo 4b - comportamiento de floculación del sulfato de salbutamol

Se comparó el producto del Ejemplo 4a, en los propelentes HFA 134a (menos denso que el sulfato de salbutamol) y HFA 227ea (más denso), con el de una muestra micronizada de salbutamol con un MMD de 14,5 µm.

La Fig. 7 muestra los cambios en el volumen de floculación de las dos muestras en HFA 134a, a lo largo de un periodo de 10 minutos, expresados en forma de un porcentaje del volumen inicial. El producto de la invención se comportó mejor que el micronizado, teniendo el último un volumen de floculación menor del 20 % después de sólo 2 minutos, mientras que el producto SEDS™ conservó un volumen de floculación mayor del 70 % a lo largo del periodo de ensayo de 10 minutos. Las velocidades de floculación eran del -10 % por minuto para la muestra SEDS™, promediada a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -84 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

30

La Fig. 8 muestra los resultados en HFA 227ea, en el que la muestra micronizada tenía un volumen de floculación menor del 20 % después de sólo 2 minutos, mientras que el producto SEDS™ aún tenía un volumen de floculación mayor del 70 % después de 8 minutos y mayor del 60 % después de 10 minutos. Las velocidades de floculación eran del -5 % por minuto para la muestra SEDS™, promediada a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -55 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

35

Ejemplo 5a - preparación de mesilato de dihidroergotamina

40

Se precipitó el fármaco polar mesilato de dihidroergotamina (DHE) en metanol (al 5 % p/v) a 50 °C y 100 bar. El caudal de la solución de DHE era de 1 ml/min y el caudal de CO₂ de 200 ml/min. El proceso usado era el proceso SEDS™ modificado usado para la muestra de B salmeterol del Ejemplo 1a, en el que el CO₂ tenía una velocidad sónica en la salida de la boquilla y estaba precalentado a 120 °C antes de entrar en la boquilla. El producto tenía un MMAD de 1,25 µm (Aerosizer™) y comprendía pequeños cristales con forma de placa.

45

Ejemplo 5b - comportamiento de floculación del mesilato de dihidroergotamina

El comportamiento de floculación del producto del Ejemplo 5a se ensayó en el propelente HFA 227ea, que es más denso que la DHE. También se ensayó el material de partida de DHE micronizada, que tenía un MMD de 15,1 µm.

50

La Fig. 9 muestra los resultados para las dos muestras, comportándose el producto SEDS™ claramente mejor que la versión micronizada. Después de 10 minutos, el producto SEDS™ aún mostró un 100 % de volumen de floculación, mientras que después de sólo 1 minuto la muestra micronizada tenía un volumen de floculación menor del 20 %, y después de 5 minutos menor del 10 %. Incluso después de un reposo de 24 horas, la muestra SEDS™ aún no mostró un descremado visible en el HFA 227ea.

55

Las velocidades de floculación eran del 0 % por minuto para la muestra SEDS™, promediada a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -90 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

60

Ejemplo 6a - preparación de (9-hidroxi)-palmitato de risperidona

Se precipitó el fármaco polar (9-hidroxi)-palmitato de risperidona en tetrahidrofurano (al 5 % p/v) a 80 bar. Se elaboraron dos muestras A y B mediante el uso de un proceso SEDS™ modificado como para la muestra B del Ejemplo 1a (velocidad sónica del CO₂; CO₂ precalentado a 90 °C; temperatura del recipiente de 36 °C); se elaboró

65

una tercera muestra C mediante el uso del proceso como para la muestra A del Ejemplo 1 a, mediante el uso de una temperatura operativa de 41 °C y un diámetro externo de la boquilla de 400 µm. El caudal de la solución de risperidona era de 4 ml/min para la muestra A y de 1 ml/min para las muestras B y C. El caudal de CO₂ era de 200 ml/min en todos los experimentos.

5 Los MMD (Sympatec™) eran de 2,95 µm para la muestra A, de 2,5 µm para la muestra B y de 3,5 µm para la muestra C.

Ejemplo 6b - comportamiento de floculación del (9-hidroxi)-palmitato de risperidona

10 Se compararon los productos del Ejemplo 6a con el material de partida (MMD de 8,1 µm) tanto en HFA 134a como en HFA 227ea.

15 En HFA 134a (Fig. 10), los productos del Ejemplo 6a superaron claramente al material de partida, que tiene en el caso de las muestras A y B, un volumen de floculación del 100 % incluso después de 10 minutos. La muestra C aún tenía un volumen de floculación mayor del 80 % después de 10 minutos, en comparación con el material de partida, que después de sólo 1 minuto tenía un volumen de floculación menor del 20 %. Las velocidades de floculación eran del 0, del 0 y del -1 % por minuto para las muestras A, B y C, respectivamente, promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -152 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

20 En HFA 227ea (Fig. 11), todos los productos de la invención mostraron un volumen de floculación mayor del 80 % después de 5 minutos, y mayor del 70 % después de 10 minutos. El material de partida, por el contrario, tenía de nuevo un volumen de floculación menor del 20 % después de sólo 1 minuto. Aquí, las velocidades de floculación eran del -2,5, del -3 y del -3 % por minuto para las muestras A, B y C respectivamente, promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -117 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

Ejemplo 7a - preparación del "Compuesto I"

30 El "Compuesto I", un fármaco antiasmático, se precipitó en metanol a 80 °C y a 200 bar, mediante el uso de una boquilla de 400 µm de salida. Se elaboraron dos muestras A y B, mediante el uso de unas concentraciones de la solución de fármaco del 0,2 y del 1,25 % p/v respectivamente. Para la preparación de la muestra A, el caudal de la solución de fármaco era de 10 ml/min y el caudal de CO₂ de 100 ml/min; para la muestra B, el caudal de la solución de fármaco era de 4,5 ml/min y el caudal de CO₂ de 150 ml/min. En ambos casos se obtuvieron unos cristales aciculares; sus MMD (Sympatec™) eran de 5,7 y de 15,1 µm respectivamente.

Ejemplo 7b - comportamiento de floculación del Compuesto I

Se compararon los productos del Ejemplo 7a con una muestra micronizada del Compuesto I (MMD de 3,4 µm) tanto en HFA 134a como en HFA 227ea.

40 En HFA 134a (Fig. 12), ambos productos del Ejemplo 7a conservaron un volumen de floculación del 100 % después de 10 minutos, mientras que el material micronizado tenía un volumen de floculación menor del 35 % después del mismo período. Las velocidades de floculación eran del 0 % por minuto para las muestras A y B, ambas promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos, y del -23 % por minuto para la muestra micronizada, promediada a lo largo del primer minuto.

50 En HFA 227ea (Fig. 13), de nuevo los productos de la presente invención no mostraron descremado durante el periodo de ensayo de 10 minutos, mientras que el volumen de floculación del producto micronizado había caído hasta menos del 35 % al final del ensayo. Las velocidades de floculación eran, de nuevo, del 0 % por minuto para las muestras A y B, promediadas a lo largo de los primeros 2 minutos.

Ejemplo 8a - preparación de bromocriptina

55 Se precipitó mesilato de bromocriptina, un fármaco polar usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en etanol (concentración del 1,2 % p/v) mediante el uso de un proceso SEDS™ modificado como para la muestra B del Ejemplo 1a (velocidad sónica del CO₂; CO₂ precalentado a 90 °C). La presión y la temperatura operativas eran de 80 bar y de 36 °C, respectivamente. El caudal de la solución de fármaco era de 1 ml/min para la muestra A y de 4 ml/min para la muestra B; en ambos casos, el caudal CO₂ era de 200 ml/min. La boquilla tenía un diámetro externo de 200 µm.

60 La muestra B precipitó en forma de pequeños cristales con forma de placa, la muestra A era amorfa.

Ejemplo 8b - comportamiento de floculación de la bromocriptina

65 Se ensayó el comportamiento de floculación del producto cristalino (muestra B) del Ejemplo 8a tanto en HFA 134a

como en HFA 227ea.

En HFA 134a, la muestra conservó un volumen de floculación del 53 % después de 10 minutos. En HFA 227ea, aún tenía un volumen de floculación del 95 % después de 10 minutos.

5

Ejemplos 9 - uniformidad de la dosis del MDI (DHE al 0,65 % p/p)

Se preparó DHE cristalina mediante el proceso SEDS™ modificado usado para la muestra de salmeterol B del Ejemplo 1a. El fármaco se precipitó en una mezcla de dimetil formamida/agua (9:1 v/v) (al 5 % p/v) a 50 °C y a 100 bar. El CO₂ tenía una velocidad sónica en la salida de la boquilla y se precalentó a 112 °C antes de entrar en la boquilla. La boquilla tenía un diámetro externo de 0,2 mm y el recipiente de formación de partículas una capacidad de 2 litros. El caudal de CO₂ era de 12 kg/hora, y el de la solución de DHE de 1 ml/min. El producto tenía la forma de partículas finas con forma de placa.

15 Después se prepararon formulaciones en aerosol según la invención mediante la suspensión de la DHE en el propelente HFA 134a (DuPont Fluoroproducts, Wilmington, DE) en cartuchos para aerosol pMDI de aluminio de 18 ml (Presspart, Cary, NC), a una concentración de fármaco del 0,65 % p/p. Los cartuchos estaban equipados con válvulas dosificadoras Valois™ DF 30/63 RCU de 63 µl (Valois Pharmaceuticals, Marly-le-Roi, Francia). (Nótese que en todas las pruebas de comportamiento del aerosol, salvo que se especifique de otro modo, las muestras de sustancia activa eran almacenadas, formuladas y ensayadas en las condiciones ambientales).

25 Se administraron dosis unitarias de estas formulaciones en un impactador de cascada Andersen™ equipado con un puerto de inducción USP y operado a 28,3 l/min. Se midieron sus perfiles de deposición en las diversas etapas del impactador, y sus MMAD, al comienzo (después del cebado - 5 disparos en vacío) y al final de la vida del bote (aproximadamente 100 disparos), aspirando a evaluar la uniformidad de la dosis a lo largo de ese periodo. Se siguieron los procedimientos experimentales estándar USP <601> y USP <905> para el impactador de cascada y los ensayos de uniformidad en el contenido de la dosis; los niveles de DHE se evaluaron mediante una HPLC y se notificaron como ex-válvula. El intervalo entre disparos era de al menos 30 segundos, para prevenir el enfriamiento del bote de aerosol y la consiguiente condensación de humedad.

30

Cada formulación se ensayó en tres botes de aerosol. Para cada bote y cada parámetro de impactación de cascada dado (CI) (por ejemplo, la fracción de partículas finas, EPF), se calculó un valor medio a partir de los valores del ensayo al comienzo y al final. También se calculó una media global y la desviación típica relativa (RDT) en forma de un porcentaje de la media, tomando como base los tres botes.

35

Las mediciones de los CI y los valores calculados se muestran en la Tabla 2 para (a) el MMAD, (b) la dosis de partículas finas (el peso del fármaco administrado con un MMAD < 3,3 µm) y (c) la fracción de partículas finas, el FPF (el porcentaje de partículas de fármaco administrado con un MMAD < 3,3 µm).

40 El " % de diferencia" es la diferencia entre los valores del ensayo al comienzo y al final expresados en forma de un porcentaje de la media.

Tabla 2

Bote de aerosol	Cálculo	FPD (µg < 3,3 µm)	FPF (% < 3,3 µm) ex accionador	MMAD (µm)
1	Media de comienzo/fin	117,8	36,4	3,11
	% de diferencia	8,3	11,3	9,6
2	Media de comienzo/fin	106,6	34,8	3,22
	% de diferencia	0,7	9,8	4,0
3	Media de comienzo/fin	113,9	40,4	2,69
	% de diferencia	0,4	12,9	1,9
Global	Media de los 3 botes	112,8	37,2	3,00
	% de la RDT	5,3	9,4	9,1

45 Para los tres parámetros, en particular la dosis de partículas finas, hay una buena coherencia entre los valores del ensayo al comienzo y al final, así como una relativamente pequeña variación entre los tres botes. Estos datos indican un buen comportamiento de floculación y (a partir de la coherencia en los valores del MMAD) unos bajos niveles de crecimiento y agregación de las partículas, es decir, suspensiones estables del fármaco en el propelente. Las fracciones de partículas finas y los tamaños de partícula hacen que la DHE sea muy adecuada para su administración mediante una terapia por inhalación, en particular para su administración sistémica a través del pulmón medio.

50

Se evaluó la uniformidad en el contenido de la dosis mediante el uso de un aparato Thiel siguiendo el método de la USP. De nuevo se ensayaron tres botes. Las mediciones del contenido total en DHE en la dosis administrada se realizaron al inicio, en la mitad y al final del periodo de administración, lo que se corresponde aproximadamente (después del cebado de la válvula) a las dosis administradas de 1, 50 y 100. Se realizaron dos disparos de cebado inmediatamente antes de la recolección de un disparo analítico. Se calcularon los valores de la media y del % de la RDT a lo largo de estas tres mediciones para cada bote.

Los resultados se muestran en la Tabla 3. Todas las mediciones (aparte de los porcentajes de la RDT) están en µg de DHE administrada.

10

Tabla 3

Bote de aerosol	Comienzo	Mitad	Final	Media	% de la RDT
4	469,80	472,26	440,62	460,89	3,82
5	453,98	372,45	407,79	411,41	9,94
6	419,26	397,08	465,15	427,16	8,13

De nuevo, los datos muestran una buena uniformidad en el contenido de la dosis a lo largo del periodo de ensayo, lo que indica una buena estabilidad de la suspensión.

15

Ejemplo 10 - uniformidad de la dosis del MDI (DHE al 1,3 % p/p)

Se repitieron los Ejemplos 9 pero formulando la DHE en HFA 134a a una concentración del 1,3 % p/p. Los resultados se muestran en Tablas 4 (ensayos de CI) y 5 (uniformidad en el contenido de la dosis), y de nuevo muestran una buena estabilidad de la suspensión y una uniformidad en la administración.

20

Tabla 4

Bote de aerosol	Cálculo	FPD (µg < 3,3 µm)	FPF (% < 3,3 µm) ex accionador	MMAD (µm)
1	Media de comienzo/fin	167,9	26,1	3,595
	% de diferencia	0,4	6,1	4,2
2	Media de comienzo/fin	157,0	25,2	3,64
	% de diferencia	21,9	30,2	7,1
3	Media de comienzo/fin	202,9	30,95	3,51
	% de diferencia	13,1	26,8	5,4
Global	Media de los 3 botes	175,9	27,4	3,58
	% de la RDT	14,5	16,5	3,6

Tabla 5

Bote de aerosol	Comienzo	Mitad	Final	Media	% de la RDT
4	901,11	807,10	937,99	882,07	7,65
5	813,66	864,35	797,93	825,31	4,21
6	899,94	839,24	770,06	836,42	7,77

25

Ejemplo 11 - estabilidad de la formulación (DHE)

La estabilidad de las formulaciones en aerosol según la invención fue evaluada mediante el uso de un tratamiento de ciclos térmicos diseñado para simular un periodo de almacenamiento a largo plazo en las condiciones ambientales.

30

Las muestras cristalinas del fármaco DHE, preparadas según se describe en los Ejemplos 9 (VMD 2,8 µm mediante un Sympatec™; densidad del polvo granel de 0,14 g/ml), se suspendieron en HFA 134a en botes de aerosol de pMDI estándar, como en los Ejemplos 9 y 10. Se prepararon dos formulaciones, 11A, con una concentración de DHE de 8 mg/ml, y 11B con una concentración de DHE de 16 mg/ml.

35

Los cartuchos se sometieron a unos ciclos de temperatura que consisten en tres ciclos de 3 o 4 horas a entre -20 °C y 40 °C durante cuatro semanas. Se retiraron dos muestras en cada uno de los puntos temporales de la semana 1, 2 y 4, y se ensayó la distribución del tamaño de partícula (impactación en cascada Andersen™ (ACI), al comienzo de la vida del bote). La uniformidad en el contenido de la dosis (al comienzo, en el intermedio y al final de la vida del bote) fue evaluada en los puntos temporales de la semana 1 y 4. La metodología era como en los Ejemplos 9.

40

También se ensayaron tres muestras antes de los ciclos térmicos (tiempo cero); aquí, los tamaños de partícula

fueron evaluados tanto al inicio como al final (100 ° disparo después del cebado) de la vida del bote para obtener un promedio del MMAD para las 6 mediciones.

Los resultados del tamaño de partícula (ACI) se muestran en la Tabla 6 para la formulación 11A, y en la Tabla 7 para la formulación 11B. La fracción de partículas finas FPF es, de nuevo, la fracción que tiene un MMAD < 3,3 µm.

5

Tabla 6

Punto temporal	MMAD (µm)	FPF (%) (accionador + garganta + ACI)	FPF (%) (sólo ACI)	Deposición del accionador (%)	Dosis oral (%) (garganta + 0 + 1)
0	3,0	24,2	58,6	39,5	20,3
1 semana	3,4	22,9	47,8	35,7	18,7
2 semanas	3,2	24,7	52,4	34,5	20,2
4 semanas	3,3	24,0	50,7	32,2	22,6

Tabla 7

Punto temporal	MMAD (µm)	FPF (%) (accionador + garganta + ACI)	FPF (%) (sólo ACI)	Deposición del accionador (%)	Dosis oral (%) (garganta + 0 + 1)
0	3,6	18,1	39,8	37,6	20,0
1 semana	3,6	18,3	39,5	38,7	19,2
2 semanas	3,6	19,5	40,0	30,0	25,4
4 semanas	3,6	17,9	40,5	33,1	26,0

10 Los datos de las Tablas 6 y 7 muestran una buena coherencia en el MMAD y en la FPF a lo largo de los ciclos térmicos, lo que indica un buen grado de estabilidad durante el almacenamiento a entre medio y largo plazo en las formulaciones de la invención. Las fracciones de partículas finas son elevadas y las deposiciones orofaríngeas son bajas.

15 Los resultados de la uniformidad en el contenido de la dosis se muestran en las Tablas 8 y 9 para las formulaciones 11A y 11B, respectivamente. Las Figuras son para el contenido en la dosis de DHE y para el % de desviación típica estándar (RDT) a lo largo de la vida del bote.

Tabla 8

Punto temporal	Contenido de la dosis (µg) al comienzo	Contenido de la dosis (µg) en la mitad	Contenido de la dosis (µg) al final	% de la RDT
0	447,7	413,9	437,9	4,0
1 semana	513,1	496,6	464,6	5,0
4 semanas	436,3	444,8	463,2	3,1

20

Tabla 9

Punto temporal	Contenido de la dosis (µg) al comienzo	Contenido de la dosis (µg) en la mitad	Contenido de la dosis (µg) al final	% de la RDT
0	871,6	836,9	835,3	2,4
1 semana	981,8	869,2	970,5	6,6
4 semanas	842,3	743,0	806,0	6,3

De nuevo, estos datos indican una buena estabilidad de la formulación, estando conservada la uniformidad en el contenido de la dosis a lo largo de los ciclos térmicos.

25

Se cree que la elevada cristalinidad de la DHE de la invención contribuye a su mejorada estabilidad en las formulaciones en aerosol. Las regiones en fase amorfa tienen una mayor tendencia a disolverse en un fluido propelente con el tiempo, particularmente si (como pasa a menudo) la humedad atmosférica entra en el cartucho del aerosol a través del mecanismo de la válvula. Después de esta disolución, la sustancia activa puede entonces 30 recristalizar alrededor de las partículas aún en suspensión, dando lugar al crecimiento y/o a la agregación de las partículas y a un cambio resultante en el MMAD, así como en el comportamiento final del aerosol. Las formulaciones de DHE de la invención parecen tener un mayor grado de estabilidad a este respecto, incluso en unas condiciones que representan unos periodos de almacenamiento prolongado.

35 Ejemplos 12 - eficacia de administración del MDI (bromocriptina)

Se prepararon muestras cristalinas y amorfas de mesilato de bromocriptina según se describe en el Ejemplo 8a. De

nuevo, la muestra A era amorfa, y la muestra B muy cristalina.

Se prepararon las formulaciones en aerosol 12A y 12B, que contienen las muestras de bromocriptina A y B, respectivamente, suspendidas en HFA 227ea, en cartuchos de aerosol de aluminio de 19 ml (Presspart Inc, Cary, NC) equipados con válvulas dosificadoras de 50 µl (Valois Pharmaceuticals, Marly-le-Roi, Francia). Las concentraciones de las suspensiones eran del 0,7 % p/p para la formulación 12A, y del 0,69 % p/p para la 12B. Se preparó una formulación de control 12C que contiene un 0,74 % p/p de bromocriptina micronizada. En cada caso, el polvo se dispersó en el propelente aplicando en primer lugar ultrasonidos a los cartuchos durante 10-15 segundos en un baño de ultrasonidos, y colocándolos después en un agitador de laboratorio durante aproximadamente 30 minutos. Cada cartucho se cebó después con los primeros 5 disparos en vacío.

Las formulaciones se ensayaron en un impactador de cascada Andersen™ para determinar sus propiedades aerodinámicas de partícula. El impactador de cascada se operó a 28,3 l/min y estaba equipado con un puerto de inducción USP (<USP 601> Pharmacopeial Previews 22, 3065 (1995)). Las distribuciones del tamaño de partícula se fraccionaron en masa de fármaco depositada en el accionador del pMDI, el puerto de inducción USP, ocho etapas y el filtro terminal. Se realizaron cinco disparos por ensayo, con un intervalo de al menos 30 segundos entre disparos para prevenir el enfriamiento del bote y la resultante condensación de humedad. El contenido en bromocriptina de cada muestra se determinó mediante una HPLC. El porcentaje de la dosis total depositada desde la fase 4 hasta el filtro terminal (correspondiente a las partículas con un MMAD menor de 3,3 µm) se consideró que era la fracción de partículas finas.

Las mediciones se registraron a lo largo de (a) 5 disparos realizados al comienzo del experimento, después del cebado, (b) 5 disparos a mitad del experimento, y (c) 5 disparos hacia el final del cartucho (número total de disparos por experimento de aproximadamente 120).

Los ensayos para cada una de las formulaciones 12A hasta 12C se llevaron a cabo por triplicado, mediante el uso de tres botes de aerosol individuales. Se calculó un valor medio para cada parámetro, basándose en las nueve mediciones obtenidas (es decir, al comienzo, en la mitad y al final de los valores del ensayo para cada uno de los tres botes), junto con la desviación típica, DT.

Los resultados se muestran en la Tabla 10. La FPD es la dosis de partículas finas, y la FPF es la fracción de partículas finas.

Tabla 10

Muestra		FPD (µg < 3,3 µm)	FPF (% < 3,3 µm)	MMAD (µm)
12A	Media	180,48	38,41	3,26
	DT	11,16	1,97	0,10
12B	Media	128,80	27,41	3,76
	DT	9,60	1,47	0,06
12C	Media	104,17	21,84	3,89
	DT	9,79	0,91	0,07

Hablando de forma general, en los ensayos que implican a las formulaciones 12A y 12B según la invención, se observaron unas variaciones extremadamente bajas (DT < 3 para la FPF, y < 0,2 para el MMAD) entre el comienzo, la mitad y el final de los valores del ensayo registrados para cada uno de los tres botes. Globalmente, se observó coherentemente un buen comportamiento para las formulaciones de la invención, que produjeron aerosoles finos con mayores fracciones de partículas finas y disminuyeron la deposición en la garganta en comparación con el control micronizado.

Ejemplos 13 - uniformidad de la dosis del MDI (bromocriptina)

La uniformidad en el contenido de la dosis para las tres formulaciones 12A hasta 12C, para la totalidad del contenido de los cartuchos de aerosol llenos, fue confirmada adicionalmente sometiendo a un protocolo de ensayo análogo al usado en los Ejemplos 9. Mediante el uso de un aparato de placa de soporte (quadrapod), desde un accionador de arranque con 0,6 mm de diámetro externo Valois (Valois Pharmaceuticals, Marly-le-Roi, Francia), se dosificó cada formulación y se recogió en 10 ml de metanol/agua. El contenido en bromocriptina de cada dosis administrada fue determinado por duplicado al comienzo, en la mitad y al final de cada cartucho lleno, mediante un análisis de HPLC.

La Tabla 11 muestra el contenido de dosis medio a lo largo de los tres botes de aerosol para cada formulación, determinado al comienzo, en la mitad y al final de la vida del bote. También se muestra el contenido en dosis media global para cada formulación, junto con el % de la RDT calculado, que proporciona una indicación de la variación en

el contenido de la dosis a lo largo de la vida del bote. De nuevo, todas las mediciones (aparte de los porcentajes de la RDT) están en µg de fármaco administrado.

Tabla 11

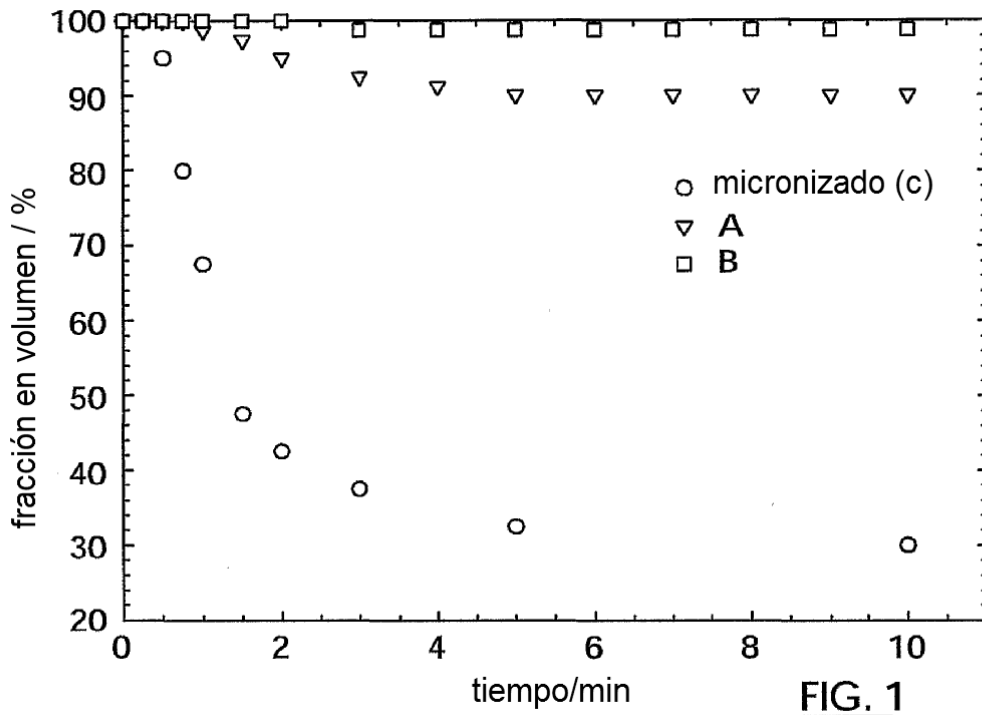
Formulación		Comienzo	Mitad	Final	Media global
12A	Dosis media (µg)	604,31	591,80	591,71	595,94
	% de la RDT	2,28	2,37	3,64	2,84
12B	Dosis media (µg)	623,58	615,87	723,30	654,25
	% de la RDT	4,62	7,10	12,66	11,65
12C	Dosis media (µg)	662,02	612,65	672,53	649,07
	% de la RDT	16,47	27,49	12,95	18,74

- 5 De nuevo, los datos para las formulaciones 12A y 12B muestran una buena uniformidad en el contenido de la dosis a lo largo del periodo de ensayo, en particular en comparación con la formulación 12C, que contiene el fármaco micronizado. Esto indica una buena estabilidad de la suspensión para las formulaciones según la invención. Incluso cuando la sustancia activa está presente en la fase amorfa, parece tener una estabilidad de la suspensión extremadamente buena en HFA 227ea, lo que a su vez indica una estabilidad mejorada frente a la recristalización -
- 10 se cree que esto es debido al aumento de la pureza, y en particular, al reducido nivel de disolvente residual, cuando una sustancia activa se prepara según la invención, por oposición a mediante una vía convencional, tal como una cristalización seguida de una micronización.

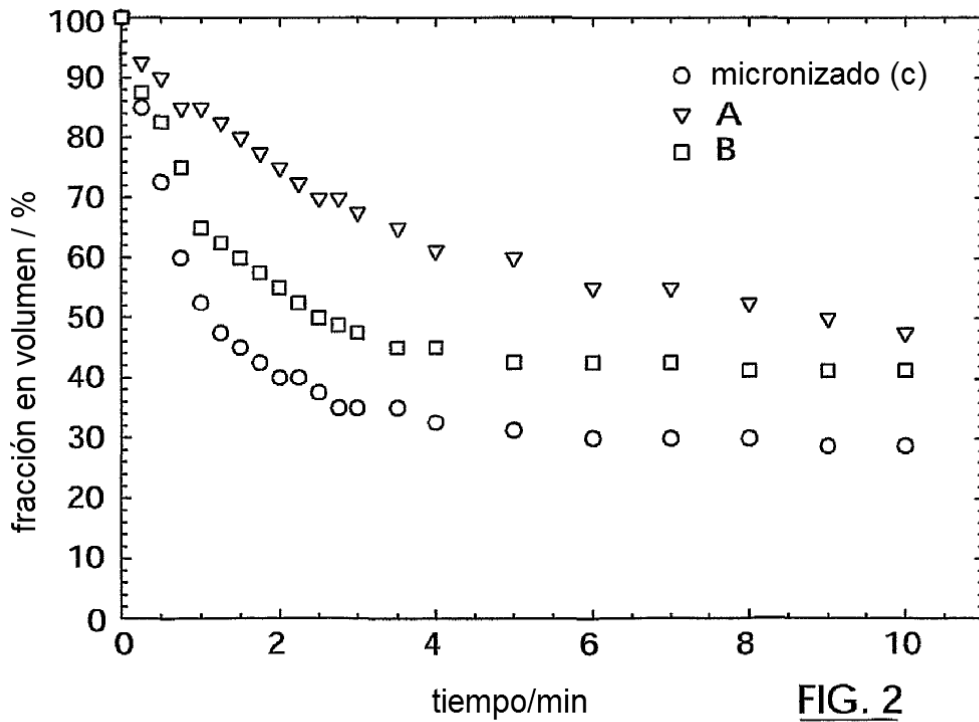
REIVINDICACIONES

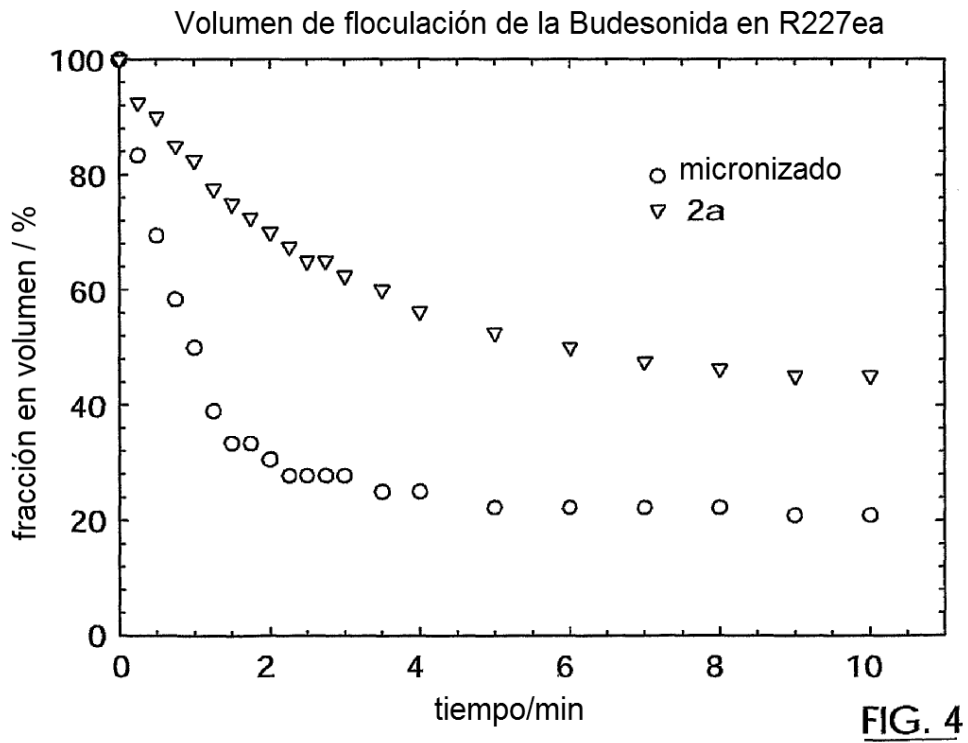
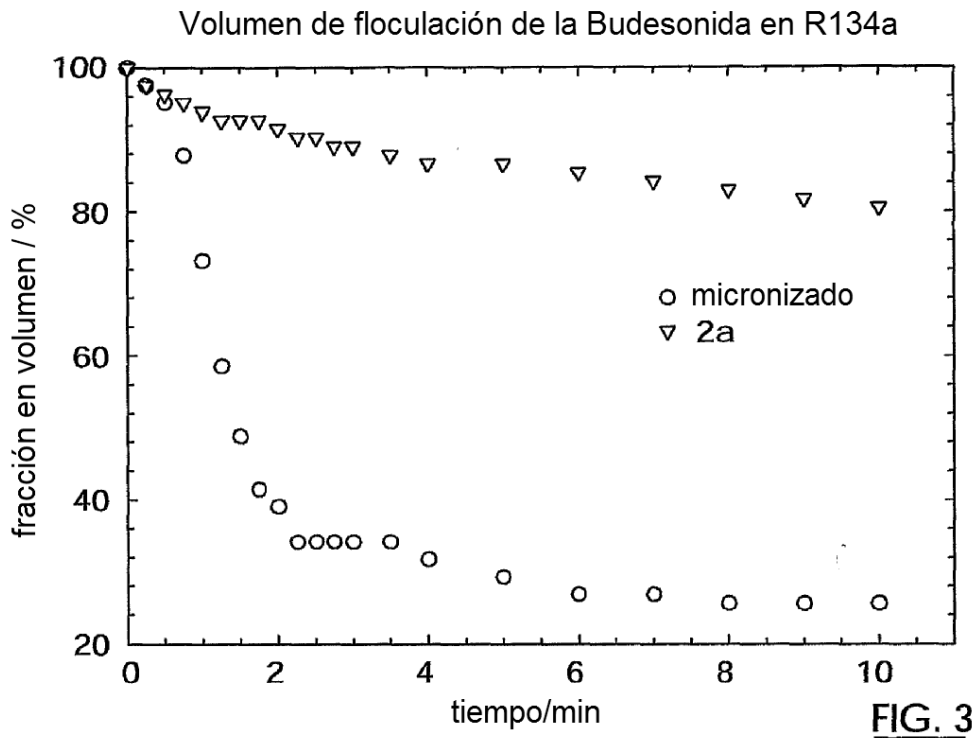
1. Una formulación en aerosol que contiene una sustancia activa en forma de partículas con un diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) de menos de 10 µm, suspendida en un vehículo fluido de hidrofluorocarbono no solvente a una concentración del 0,5 % p/v o mayor, en la que la sustancia activa está en forma de partículas sólidas que, cuando son suspendidas sin disolver en 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o en 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227ea), a una concentración del 1 % p/v, muestran un volumen de floculación del 40 % o mayor después de 10 minutos, y una velocidad de cambio (disminución) en el volumen de floculación, durante los primeros 120 segundos después de una mezcla completa del vehículo de la sustancia activa, del 10 % por minuto o menos, y adicionalmente en la que la sustancia activa ha sido preparada poniendo en contacto una solución o una suspensión de la sustancia en un portador fluido (la "solución/suspensión objetivo") con un antisolvente fluido comprimido en unas condiciones que permitan que el antisolvente extraiga el portador desde la solución/suspensión objetivo, de forma que se provoque que las partículas de la sustancia activa precipiten.
2. Una formulación en aerosol según la reivindicación 1, en la que la sustancia activa en forma de partículas tiene un MMAD de menos de 5 µm.
3. Una formulación en aerosol según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el vehículo fluido es 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227ea) o una mezcla de los mismos.
4. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia activa es una sustancia farmacéutica o nutracéuticamente activa que es adecuada para su administración mediante inhalación.
5. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no contiene o no contiene sustancialmente aditivos mejoradores o estabilizantes de la dispersión ni cosolventes ni aditivos mejoradores de la lubricidad.
6. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia activa está en una forma cristalina.
7. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia activa ha sido preparada poniendo en contacto una solución o una suspensión de la sustancia activa en un portador fluido (la "solución/suspensión objetivo") con un fluido antisolvente comprimido en unas condiciones que permiten que el antisolvente simultáneamente extraiga el portador fluido desde, y disperse, la solución/suspensión objetivo, de forma que se provoque que las partículas de la sustancia activa precipiten.
8. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de la sustancia activa en el vehículo es del 0,5 al 1,5 % p/v.
9. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) de las partículas de la sustancia activa es menor de 3,5 µm.
10. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia activa contiene menos de 200 ppm de disolvente residual.
11. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia activa comprende un fármaco para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en migraña, náuseas, insomnio, reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas), trastornos neurológicos o psiquiátricos, disfunción eréctil, diabetes y trastornos relacionados, trastornos cardíacos, convulsiones, trastornos bronquiales, dolor, inflamación y combinaciones de los mismos.
12. Una formulación en aerosol según la reivindicación 11, en la que la sustancia activa es la dihidroergotamina (DHE).
13. Un bote de aerosol que contiene una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
14. Un dispositivo de administración de fármacos que contiene, o que es capaz de producir, una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
15. Una formulación en aerosol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un método de terapia llevado a cabo sobre un cuerpo humano o animal, método en el que la sustancia activa es administrada a un paciente mediante inhalación.

Volumen de floculación del Xinafoato de Salmeterol en R134a



Volumen de floculación del Xinafoato de Salmeterol en R227ea





Volumen de floculación del Propionato de Fluticasona en R134a

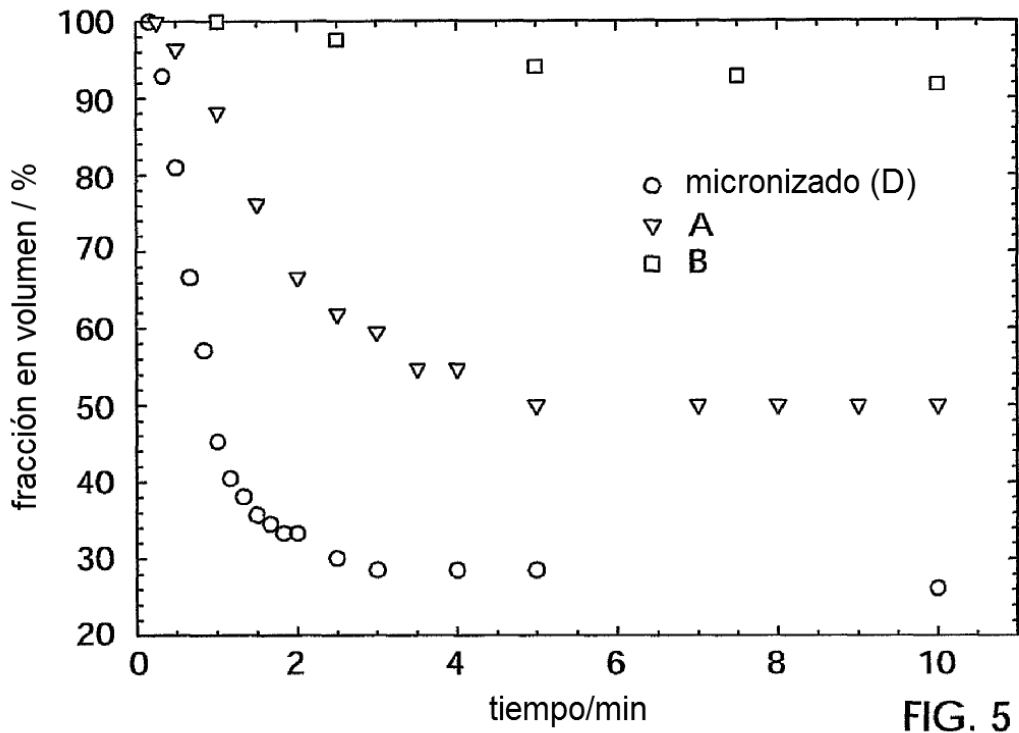


FIG. 5

Volumen de floculación del Propionato de Fluticasona en R227ea

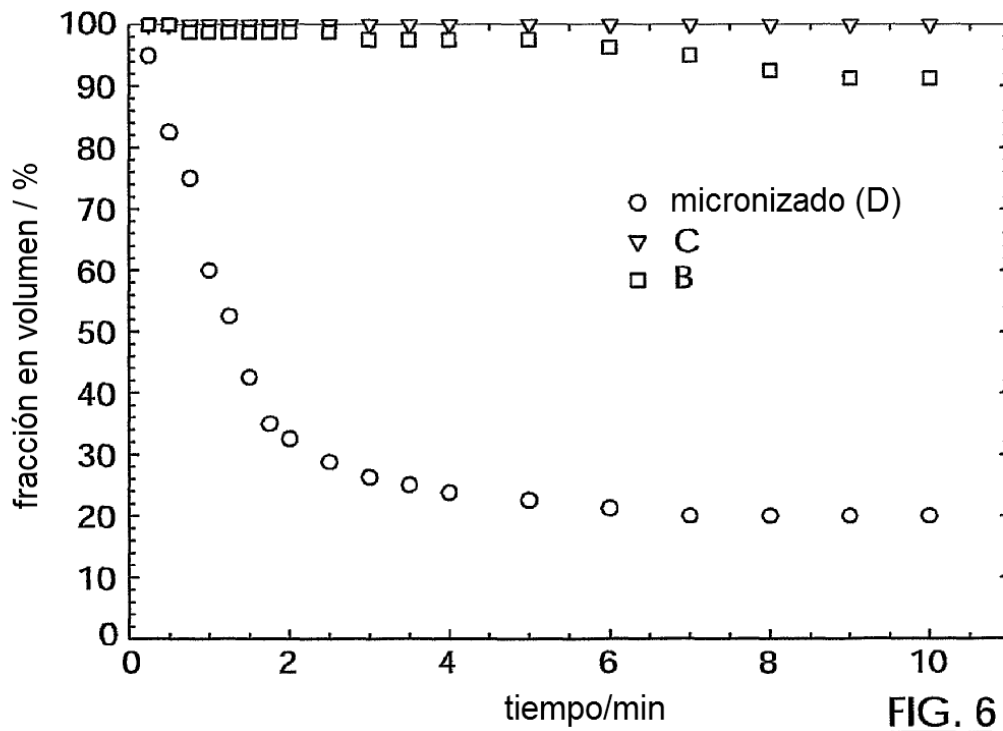


FIG. 6

Volumen de floculación del Sulfato de Salbutamol en R134a

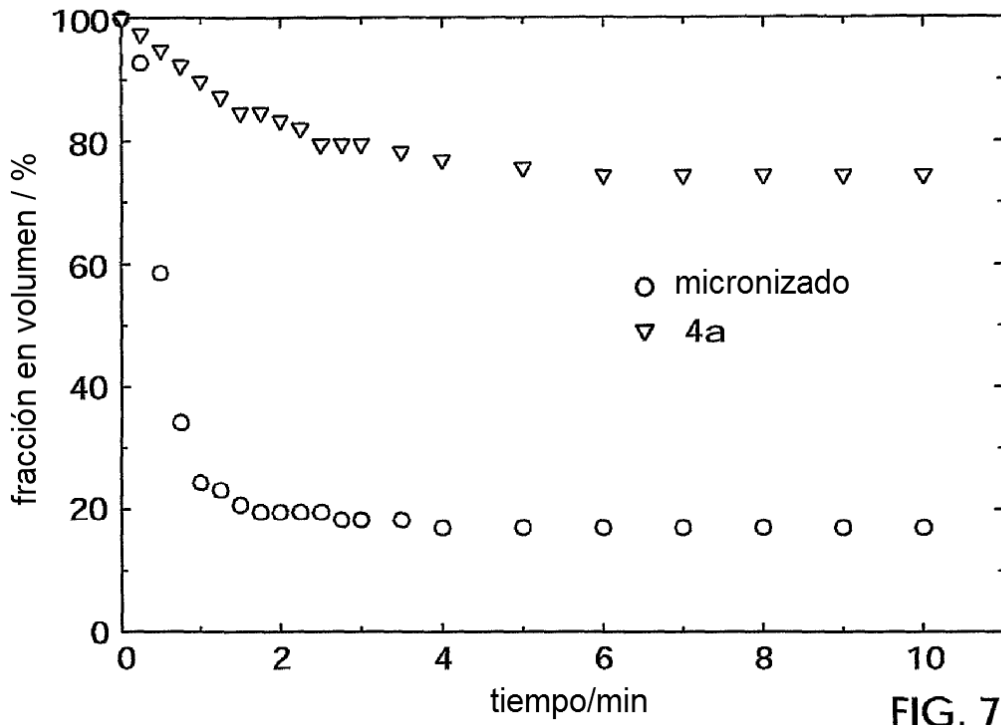


FIG. 7

Volumen de floculación del Sulfato de Salbutamol en R227ea

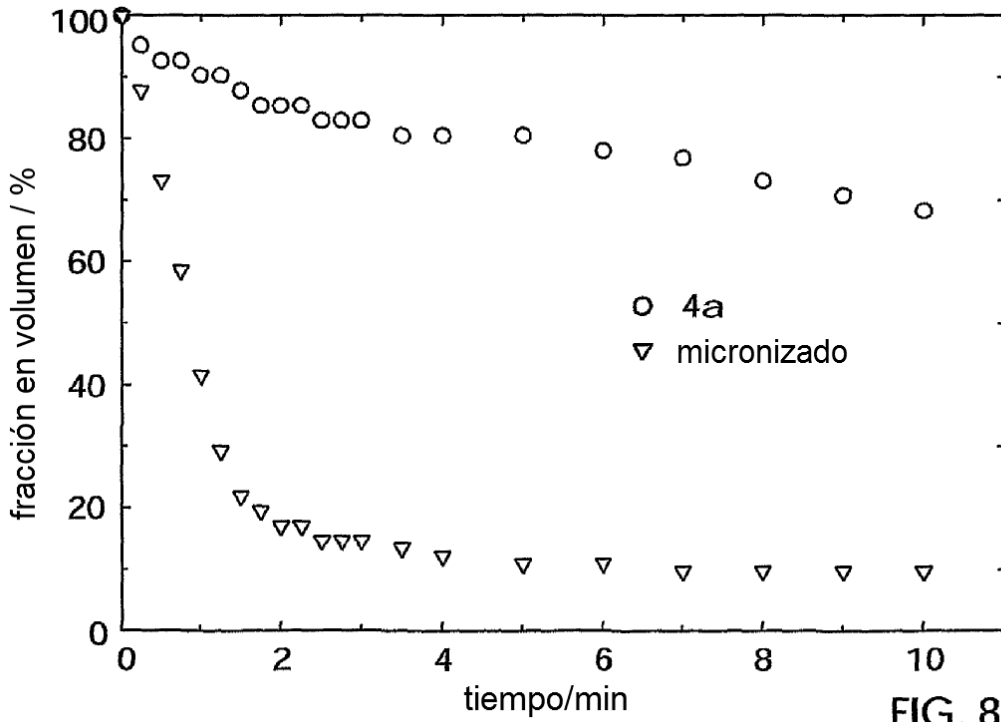
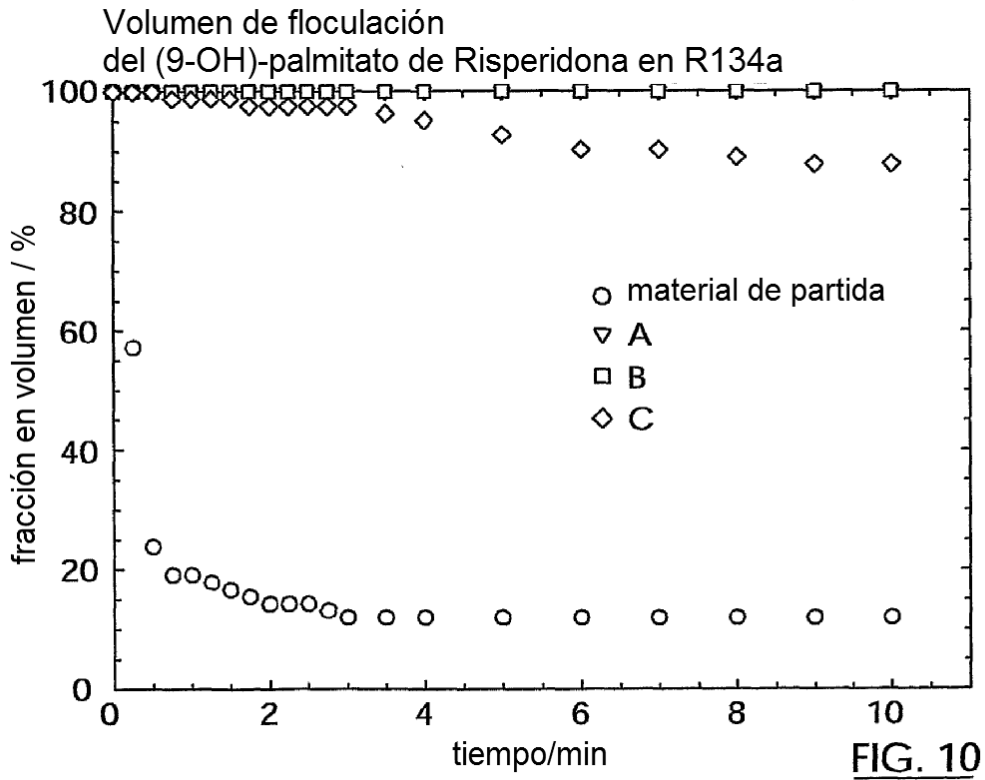
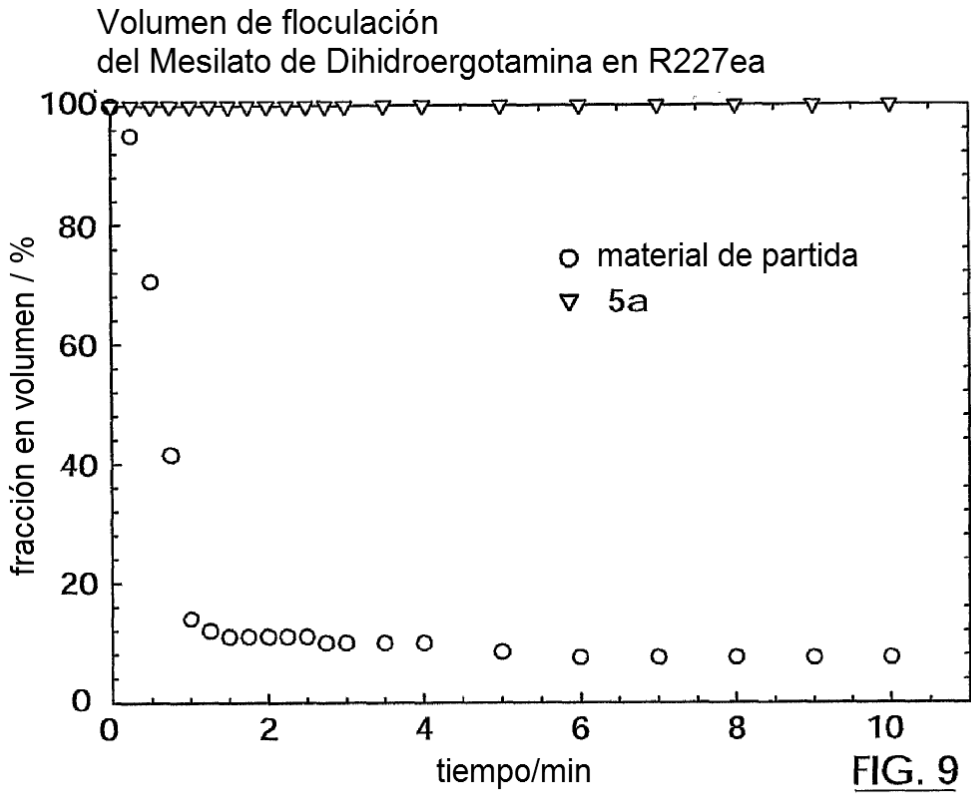


FIG. 8



Volumen de floculación
del (9-OH)-palmitato de Risperidona en R227ea

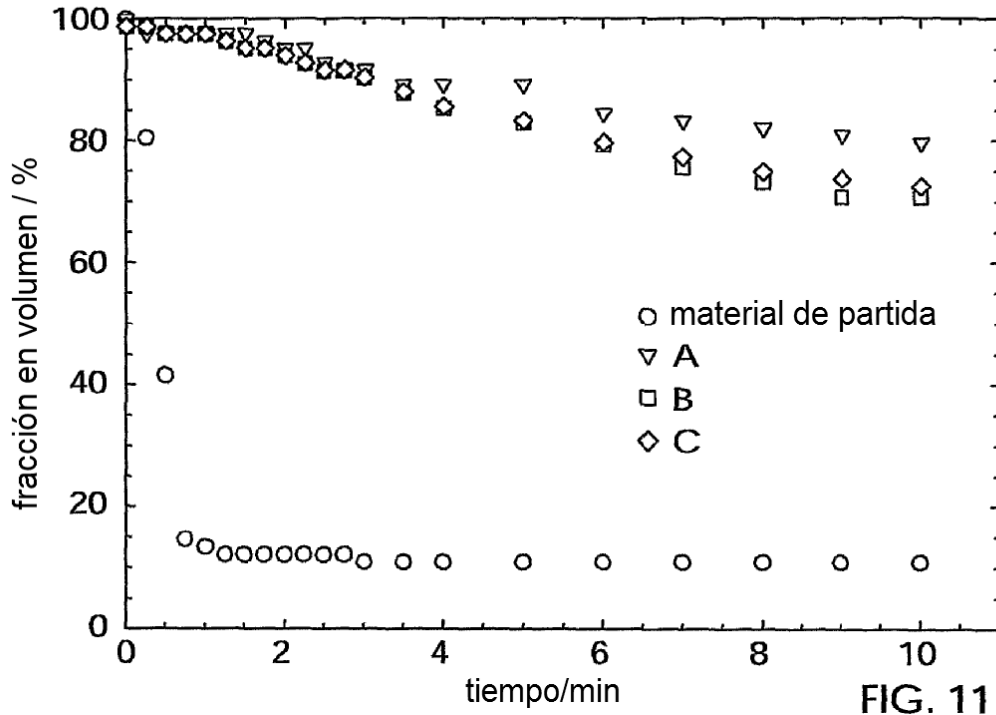


FIG. 11

Volumen de floculación del Compuesto I en R134a

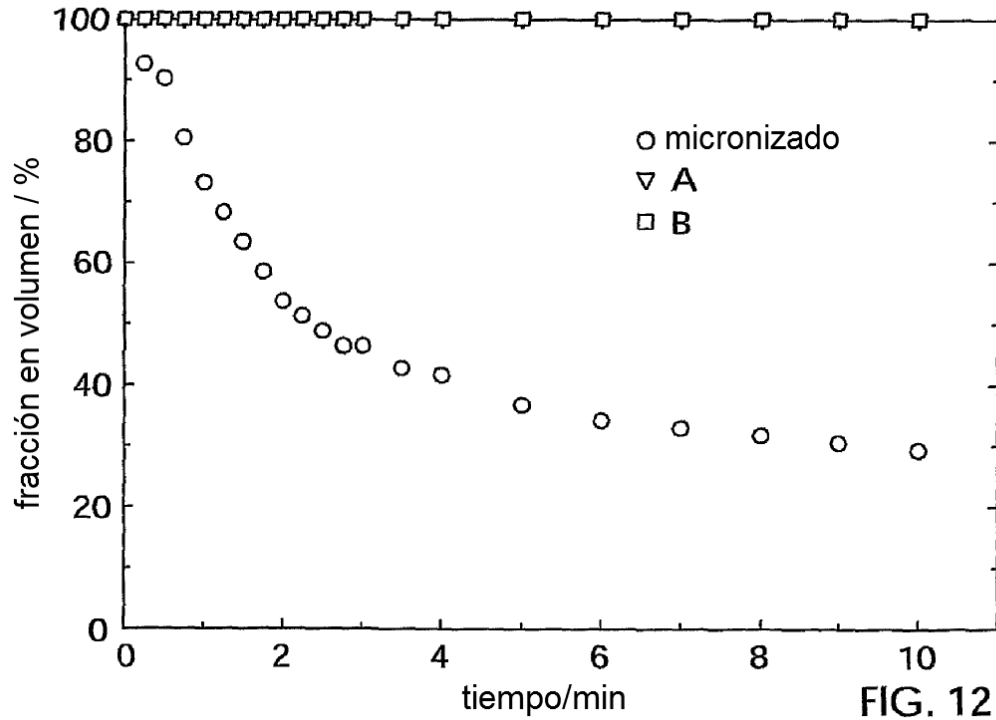


FIG. 12

Volumen de floculación del Compuesto I en R227ea

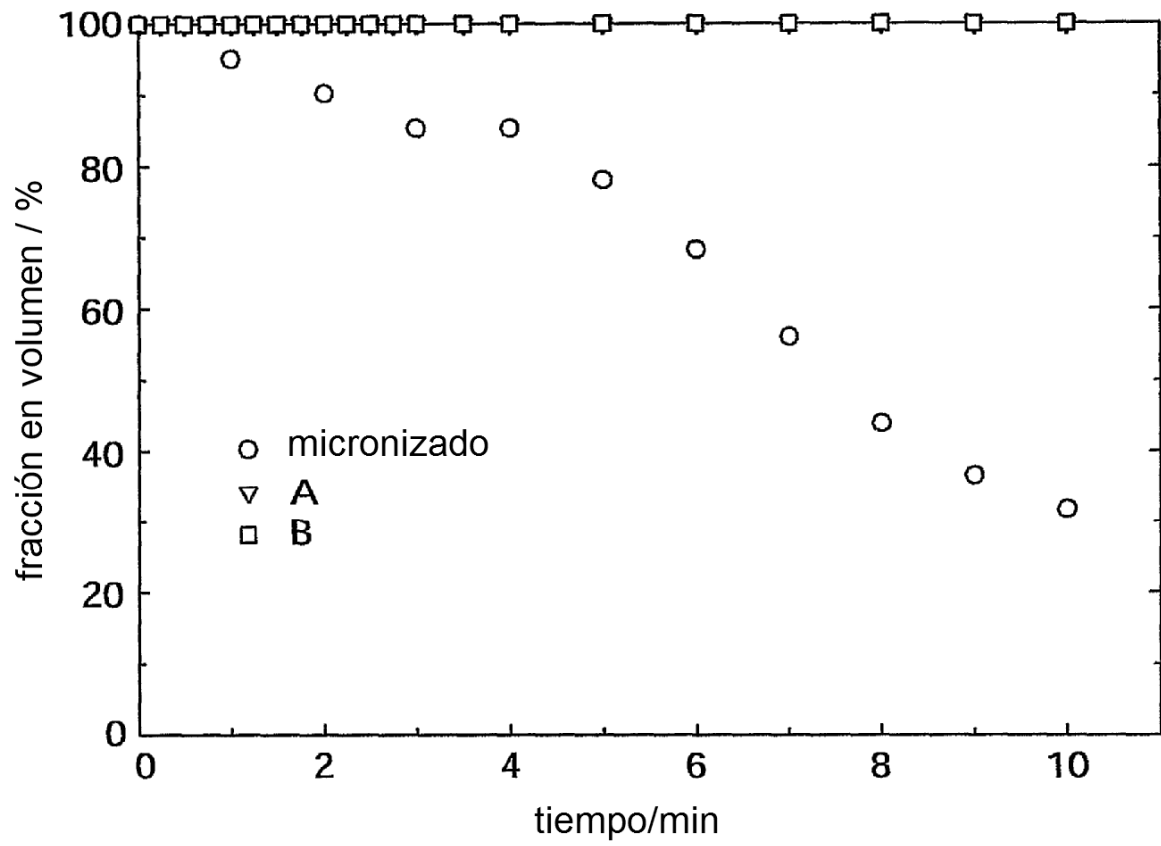


FIG. 13

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 6309623 B [0006]
- WO 9736574 A [0006]
- WO 9955319 A [0008]
- WO 9817676 A [0009] [0071]
- US 6123924 A [0010]
- WO 9640749 A [0047]
- US 5922675 A [0047]
- WO 9501221 A [0071] [0074] [0075] [0118]
- WO 9836825 A [0071] [0074]
- WO 9852544 A [0071]
- WO 9600610 A [0074] [0075]
- WO 9944733 A [0074]
- WO 9959710 A [0074]
- WO 0103821 A [0074]
- WO 0115664 A [0074]
- WO 0238127 A [0074]
- WO 03008082 A [0074] [0076] [0122]
- WO 9952507 A [0074]
- WO 9952550 A [0074]
- WO 0030612 A [0074]
- WO 0030613 A [0074]
- WO 0067892 A [0074]
- WO 02058674 A [0074]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **TOM; DEBENEDETTI.** *J. Aerosol. Sci.*, 1991, vol. 22 (5), 555-584 [0007]
- **GALLAGHER et al.** *ACSSymp. Ser.*, 1989, vol. 406, 334 [0007]
- *Pharmacoepial Previews*, 1995, vol. 22, 3065 [0182]