(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 940**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **01921626 .6**
(86) Fecha de presentación : **18.04.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1274403**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

(54) Título: **Composición de partículas.**

(30) Prioridad: **19.04.2000 GB 0009773**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(73) Titular/es:
University College Cardiff Consultants Limited
30-36 Newport Road
Cardiff CF24 0DE, GB

(72) Inventor/es: **Dickinson, Paul Alfred;**
Kellaway, Ian, Walter y
Howells, Stephen, Wyn

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Composición de partículas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición en partículas. Particularmente, pero no exclusivamente, la presente invención también se refiere a una composición de aerosol que incluye la composición en partículas actualmente definida y al uso de tal composición en una composición de aerosol en administrar un medicamento, por ejemplo, para tratar una enfermedad respiratoria.

Ha habido una serie de propuestas para proporcionar composiciones en partículas que comprenden las así llamadas nanopartículas. Las "nanopartículas" son partículas cuya dimensión promedio se encuentra en el intervalo de 1 nm a hasta, pero no incluyendo a, 1000 nm.

El documento EP-A-0526666 describe un procedimiento para preparar microsferas lipídicas sólidas que tienen un diámetro promedio menor de un micrón. El procedimiento comprende formar una microemulsión que comprende un lípido fundido, el cual puede contener un fármaco, y una mezcla de agua y tensioactivo, dispersar la microemulsión en agua a una temperatura de entre 2 y 10ºC, lavar las microesferas lipídicas obtenidas con agua a través de diafiltración para eliminar el tensioactivo y cualquier fármaco libre, y liofilizar.

El documento WO 93/00076 describe nanopartículas como un sistema transportador para fármacos. Las partículas se forman a partir de un biopolímero mediante desolvatación, desnaturalización térmica, reacción con un reactivo de acoplamiento y/o reacción con un compuesto que tiene dos o más grupos funcionales. El fármaco se puede cargar en o sobre la partícula esférica, bien simultáneamente con la preparación del sistema transportador o bien secuencialmente, mediante la adición de una suspensión de partículas esféricas a una solución de arrastre apropiada. La preparación se cita opcionalmente para comprender la adición del 0,1 al 2% de un tensioactivo.

El documento EP-A-0877033 describe una reacción de polimerización reticulada de emulsión de micelas inversa para producir partículas de hasta 100 nm. El producto de reacción polimerizado se seca para eliminar disolvente y las partículas secadas se dispersan en un tampón acuoso. El tensioactivo y otros materiales tóxicos se separan después de las partículas.

El documento WO 96/25919 describe un aerosol que comprende gotitas de una dispersión acuosa de nanopartículas. Las nanopartículas comprenden partículas de beclometazona que tienen un modificador de superficie en la superficie de las mismas. Las nanopartículas de beclometazona se pueden preparar moliendo o mediante un procedimiento de microprecipitación.

El documento EP-A-0274431 describe formar una mezcla de uno o más agentes activos de superficie, agua y uno o más compuestos fisiológicamente activos y emulsionar la mezcla por medio de un molino coloidal y/o microfluidizador para producir una composición de coacervados de dos fases.

El documento JP 1-56136 A describe un precursor de liposomas obtenido liofilizando una emulsión de W/O.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar una composición en partículas.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición de aerosol que comprenda una composición en partículas y un propulsor líquido de aerosol.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se ha proporcionado un procedimiento para preparar una composición en partículas que comprende partículas que tienen un diámetro promedio en el intervalo de 1 nm hasta menos de 1000 nm, comprendiendo el procedimiento:

(i) formar un sistema coloidal que comprende una fase continua y bien micelas L_1 o bien micelas L_2, comprendiendo las micelas material tensioactivo;

(ii) formar una microemulsión mezclando el sistema coloidal de la etapa (i) con una solución de un medicamento disuelto en un disolvente, en la que la solución forma una fase dispersa dentro de las micelas de material tensioactivo;

(iii) enfriar bruscamente al menos la fase dispersa para formar un estado sólido; y

(iv) eliminar la fase continua y el disolvente para producir las citadas partículas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se ha proporcionado una composición de aerosol que comprende (A) un propulsor de aerosol líquido y (B) una composición en partículas como se prepara mediante el procedimiento de la presente invención, o una composición en partículas que comprende partículas en la que las citadas partículas:

(a) incluyen un medicamento y, con respecto al peso total de las partículas, comprenden más del 2% en peso de material tensioactivo;

(b) tienen un diámetro promedio de más de 1 nm y menos de 1000 nm;

(c) son esferoidales o esféricas en forma; y

(d) contienen polímero no reticulado formado a partir de un monómero o polímero preformado con un agente de reticulación e iniciador.

El procedimiento de la presente invención se puede emplear para preparar la composición en partículas que comprende partículas como se definen anteriormente con respecto a la composición de aerosol de la presente invención. La formación de la fase dispersa dentro de las micelas del material tensioactivo asegura que las partículas terminadas tienen una forma esferoide o esférica.

La composición de aerosol puede estar en una forma adecuada para inhalación oral, administración nasal y/o ocular a un paciente.

El material tensioactivo contenido en la presente composición en partículas puede determinar las propiedades de superficie de las partículas. En particular, la elección de material tensioactivo puede permitir que la superficie exterior de las partículas se confeccione para una aplicación específica.

Por ejemplo, cuando está contenido en una composición de aerosol el material tensioactivo contenido en la presente composición en partículas puede ayudar a la dispersión de las partículas por todo el propulsor líquido.

El tamaño de nanómetros o menor de las presentes partículas permite la administración en forma de un inhalador de aerosol oral o nasal a los tejidos pulmonares inferiores, incluyendo los alveolos y vías respiratorias inferiores.

La presencia del tensioactivo en la presente composición en partículas puede asegurar una superficie exterior lisa a las partículas.

La ausencia en las partículas de la presente composición en partículas de polímero reticulado formado usando agente de reticulación e iniciador asegura la ausencia de cualquier monómero residual, polímero preformado, agente de reticulación o iniciador. Cualesquiera de tales residuos están inevitablemente presentes en un producto de polímero reticulado formado usando agente de reticulación e iniciador, aunque, en pequeñas cantidades, y son potencialmente tóxicos en aplicaciones *in vivo* y capaces de afectar adversamente la estabilidad del medicamento.

Las presentes partículas comprenden preferiblemente un material nuclear que incluye el medicamento y un recubrimiento del material nuclear que comprende el material tensioactivo.

Preferiblemente la composición en partículas comprende partículas en las cuales el material nuclear es hidrófilo y está rodeado por recubrimiento tensioactivo. Tales composiciones en partículas que tienen un núcleo hidrófilo serían particularmente adecuadas para la producción de partículas peptídicas, partículas de ácidos nucleicos y/o partículas que contienen proteínas. Algunos de tales sistemas pueden ser adecuados para inhalación, en particular a partir de inhaladores de dosis medidas.

Alternativamente, sin embargo, la composición en partículas puede comprender partículas en las cuales el material nuclear es hidrófobo y está rodeado por recubrimiento de tensioactivos. Una disposición tal puede proporcionar un vehículo útil para la administración oral de fármacos pobremente solubles lipófilos, los cuales pueden mostrar absorción baja debida a su velocidad de disolución baja. La inclusión de tales fármacos en la presente composición en partículas con un núcleo lipófilo puede mostrar una velocidad de disolución incrementada. Algunos de tales sistemas pueden ser adecuados para inhalación, en particular a partir de inhaladores de dosis medidas.

Las partículas tienen un diámetro promedio en el intervalo de 1 nm hasta menos de 1000 nm. Más preferiblemente, las partículas tienen un diámetro promedio en el intervalo de 10 nm a 800 nm, incluso más preferiblemente en el intervalo de 20 nm a 400 nm.

Para usar en una composición de aerosol deseada para administración pulmonar profunda de un medicamento, la presente composición en partículas comprende idealmente partículas que tienen un diámetro promedio en el intervalo de 1 nm hasta menos de 1000 nm.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, mediante el término “diámetro promedio” se quiere decir el diámetro promedio calculado a partir de medida espectroscópica de fotones.

Preferiblemente las partículas de la presente composición en partículas comprenden, con respecto al peso total de las partículas, hasta el 80% en peso de material tensioactivo, más preferiblemente hasta el 60% en peso de material tensioactivo. Las partículas preferiblemente comprenden más del 10% en peso, más preferiblemente más del 20% en peso, incluso más preferiblemente más del 30% en peso de material tensioactivo, con respecto al peso total de las

partículas. La cantidad real de material tensioactivo seleccionado dependerá de los beneficios particulares los cuales se desea conferir a las partículas secas resultantes.

El material tensioactivo empleado se suele seleccionar del grupo que comprende tensioactivos iónicos (incluyendo aniónicos y catiónicos), no iónicos, bipolares y anfóteros y mezclas de los mismos. A lo largo de la presente memoria descriptiva el termino "tensioactivo" incluye dentro de su alcance "emulsionante". El tensioactivo puede incluir también un co-tensioactivo. Adecuadamente se selecciona un tensioactivo para usar en la presente invención del grupo que comprende fosfolípidos, ésteres de sorbitán (algunos de los cuales se conocen como SPAN); poloxámeros; ésteres de polioxietileno sorbitán (algunos de los cuales se conocen como TWEEN); ésteres de polioxietileno (algunos de los cuales se conocen como Brij); sales biliares; bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio (disponible comercialmente como Aerosol OT y conocido como AOT); y mezclas de los mismos. Si se desea, se puede incluir cotensioactivo para el tensioactivo seleccionado.

Un tensioactivo preferido para usar en composición de aerosol es lecitina en combinación con propan-2-ol a una razón de peso de lecitina frente a propan-2-ol en el intervalo de 1:3 a 1:10, preferiblemente a una razón de peso de 1:3.

La presente composición en partículas puede proporcionar partículas en un estado seco, mediante las cuales se quiere decir un material en partículas que se siente seco al tacto y fluye como un polvo.

El medicamento puede ser cualquier medicamento que pueda administrarse útilmente en forma de partículas que tienen un tamaño de 1 nm hasta menos de 1000 nm.

Los medicamentos apropiados para administrar en forma de una composición de aerosol deseada para usar como un inhalador incluyen medicamentos para usar en el tratamiento y prevención de asma y otras afecciones asociadas con obstrucción reversible de las vías respiratorias. Tales medicamentos bien solos o bien en cualquier combinación se pueden seleccionar del grupo que comprende:

(i) salbutamol, sulfato de salbutamol, mezclas de los mismos y sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos,

(ii) terbulalina, sulfato de terbutalina, mezclas de los mismos y sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos,

(iii) dipropionato de beclometasona y solvatos fisiológicamente aceptables del mismo,

(iv) budesonida y solvatos fisiológicamente aceptables de la misma,

(v) acetónido de triamciclolona y solvatos fisiológicamente aceptables de la misma,

(vi) bromuro de ipratropio y solvatos fisiológicamente aceptables del mismo,

(vii) corticosteroide o broncodilatador, y

(viii) antagonistas de leucotrieno.

Otros ejemplos de medicamentos en partículas adecuados para inhalación oral o nasal por medio de la presente composición de aerosol incluyen:

(ix) péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de los mismos para usar en el tratamiento y prevención de estados morbosos;

(x) insulina, calcitonina, hormona del crecimiento, hormona de liberación luteinizante (LHRH), leuprolida, oxitocina y sales y solvatos fisiológicamente aceptables de las mismas para usar en el tratamiento y prevención de estados morbosos incluyendo diabetes.

Ejemplos adicionales de medicamentos apropiados los cuales se pueden formar dentro de las presentes composiciones en partículas se pueden seleccionar adicionalmente de, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo, o morfina; preparaciones relativas a angina de pecho, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; anti-infectivos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas y pentamidina; antihistaminas, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, flunisolida, budesonida, rofleponida, furoato de mometasona o acetónido de triamcinolona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, albuterol, salmeterol, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, o (-)4-amino-3,5-diclor-α[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, tiotropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona, o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Estará claro para una persona experta en la técnica que, donde sea apropiado, se pueden

usar los medicamentos en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilos inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

Los medicamentos preferidos se seleccionan de salbutamol, salmeterol, propionato de fluticasona y dipropionato de beclometasona y sales o solvatos de los mismos, por ejemplo, el sulfato de albuterol y el xinafoato de salmeterol.

Los medicamentos se pueden administrar también en combinaciones. Las formulaciones preferidas que contienen combinaciones de ingredientes activos contienen salbutamol (por ejemplo, como la base libre o la sal de sulfato) o salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato) en combinación con un esteroide antiinflamatorio tal como un éster de beclometasona (por ejemplo, el dipropionato) o un éster de fluticasona (por ejemplo el propionato).

Ejemplos de sistemas de ácidos nucleicos incluyen constructos de ADN plasmídico (ADNp) correctivo capaces de expresar un gen terapéutico. Sistemas de ácidos nucleicos preferidos son constructos de ADNp cuya estabilidad y actividad se ha potenciado mediante precondensación con un péptido policatiónico, por ejemplo, una protamina tal como un sulfato de protamina. Adecuadamente se incluye cualquier protamina a una concentración de 0,1 a 10 mg/mg, más adecuadamente de 0,8 a 2 mg/mg, con respecto al ácido nucleico.

Los requerimientos de dosificación para un medicamento cualquiera serán aquellos empleados convencionalmente, por ejemplo, en inhaladores. Por ejemplo, donde el material activo es salbutamol para usar en relación a asma el inhalador se emplea como se requiere, usualmente 1 ó 2 actuaciones (es decir bocanadas) entre 0 y 4 veces por día, con una dosis medida individual que comprende 100 microgramos de salbutamol en un volumen de propulsor líquido medido entre 20 y 150 μl.

Si se desea, las partículas de la presente composición en partículas pueden incluir material además del material activo y el material tensioactivo. Tal material adicional puede actual como una matriz o transportador. Preferiblemente la razón de peso del material activo con respecto a cualquier material adicional presente en las partículas, distinto del material tensioactivo, se encuentra dentro del intervalo de 99:1 a 1:99. Más preferiblemente una razón tal se encuentra dentro del intervalo de 99:1 a aproximadamente 20:80.

Adecuadamente, un material adicional tal puede ser un material polimérico. Preferiblemente un material polimérico tal tiene un peso molecular dentro del intervalo de 250 a 10 x 10^6 daltons. La presencia de un material polimérico en una composición en partículas puede permitir, por ejemplo, la liberación mantenida y controlada del material activo una vez, por ejemplo, la composición en partículas se ha administrado a un paciente. Los ejemplos adecuados de tales materiales poliméricos incluyen ácido poliacrílico; quitosan; ácido poliláctico-glicólico; ácido poliláctico; albúmina; y ácido hialurónico. Uno o más de materiales poliméricos se pueden incluir con el fin de dar las propiedades deseadas.

Preferiblemente la razón de peso del material activo tal como un medicamento frente a la cantidad total de material polimérico presenta composición en partículas se encuentra en el intervalo de 1:99 a 99:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:99 a aproximadamente 20:80.

Un ejemplo adicional de una material adicional que se puede incluir beneficiosamente en las partículas que comprenden la presente composición en partículas es un azúcar. El azúcar puede estar presente con o sin el material polimérico.

Ejemplos de azúcares adecuados incluyen monosacáridos y/o disacáridos, tales como por ejemplo lactosa, sacarosa y trehalosa. La inclusión de un azúcar en las presentes partículas puede conferir estabilidad en el material activo durante el procesamiento y almacenamiento de la composición en partículas. Ejemplos de materiales activos cuya estabilidad se puede incrementar en presencia de un azúcar incluye fármacos basados en ácidos nucleicos, péptidos y/o proteínas. La sacarosa se prefiere particularmente para usar con ácidos nucleicos.

La razón de peso del material activo tal como un medicamento frente a cualquier azúcar presente en las partículas preferiblemente se encuentra en el intervalo de 99:1 a 1:99, más preferiblemente de 99:1 a 20:80.

Se pueden incluir beneficiosamente ejemplos adicionales de materiales adicionales en las presentes partículas, particularmente cuando el material activo es un ácido nucleico y la composición en partículas se desea para usarse como una composición de aerosol, incluyendo uno o más lípidos catiónicos según ellos pueden facilitar la entrada celular de material genético y un péptido para proteger el ácido nucleico. Un ejemplo de un lípido catiónico adecuado es 1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano (DOTAP).

Cualquier material adicional presente está adecuadamente en forma de una matriz que incorpora el material activo.

La presente composición en partículas puede proporcionar así nanopartículas, así como partículas de menos de 1 nm de diámetro, que comprenden un fármaco, como una parte importante de la partícula. Donde el material tensioactivo está en forma de un recubrimiento, el medicamento puede comprender el 100% en peso del material nuclear.

En una composición de aerosol de acuerdo con la presente invención, el propulsor líquido se puede seleccionar del grupo que consta de hidrocarburos, hidroclorocarburos, clorocarburos, hidroclorofluorocarburos, hidrofluorocar-

buros, fluorocarburos y mezclas de los mismos. Se prefieren hidrofluorocarburos y fluorocarburos teniendo en cuenta consideraciones ambientales y requerimientos legislativos locales. Los propulsores preferidos para usar en una composición de aerosol deseada para administración a un paciente incluyen hidrofluoroalcanos seleccionados del grupo que comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropano y mezclas de los mismos, opcionalmente en combinación con una proporción menor de n-alcano, por ejemplo n-hexano.

Adecuadamente la composición de aerosol comprende un propulsor líquido de aerosol y la composición en partículas a una razón de peso de propulsor líquido frente a composición en partículas dentro del intervalo de 10.000:1 a 25:1, más preferiblemente dentro del intervalo de 1.000:1 a 100:1. Los ingredientes adicionales pueden incluirse si se desea en la composición de aerosol.

Preferiblemente la composición de aerosol se suministra en la forma de un inhalador de dosis medidas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se ha proporcionado un inhalador de dosis medidas que contiene la composición de aerosol de la presente invención.

El inhalador de dosis medidas se puede preparar mediante procedimientos de fabricación convencionales. Por ejemplo, bajo la presión apropiada la composición en partículas y el propulsor líquido se pueden mezclar al por mayor, dosificarse dentro del recipiente de un inhalador y sellarse bajo una presión de entre aproximadamente 689,476 Pa manométricos (10 psig) y aproximadamente 8273,712 Pa manométricos (120 psig). Alternativamente, la composición en partículas, si se desea se dispersó en un líquido orgánico a una razón de peso preferida de partículas frente a líquido orgánico dentro del intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100, y el propulsor líquido se puede dosificar por separado al contenedor de un inhalador antes de sellar bajo presión. La válvula dosificadora y medidora puede, en cada caso, insertarse después.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención la composición de aerosol de la presente invención se proporciona para usar en la administración pulmonar profunda de un medicamento a un paciente en necesidad del mismo.

Un modo de administración tal se puede emplear para tratar una enfermedad respiratoria, tal como por ejemplo asma, y/o para administrar un medicamento para absorberse sistémicamente por el paciente. Ejemplos de medicamentos beneficiosamente administrados mediante absorción sistémica pulmonar profunda incluyen medicamentos que contienen un ácido nucleico, un péptido y/o una proteína. Medicamentos para administración pulmonar profunda que contienen un péptido y/o una proteína, tales como por ejemplo insulina, se emplean para tratar, por ejemplo, diabetes. Medicamentos para administración pulmonar profunda que contienen un ácido nucleico, tales como por ejemplo constructos de ADNp para expresión de proteínas correctivas, proteínas inmunoestimuladoras y enzimas, ácidos ribonucleicos y oligonucleótidos antisentido, se pueden emplear para tratar, por ejemplo, fibrosis quística y cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se ha proporcionado el uso de la presente composición en partículas en la fabricación de una composición de aerosol para la administración pulmonar de un medicamento para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos respiratorios en un paciente.

La composición de aerosol de la presente invención se puede usar en un procedimiento de administrar una composición en partículas a un paciente en necesidad de la misma que comprende pulverizar el aerosol formado a partir de la composición de aerosol de la presente invención en o hacia el área deseada para recibir la composición en partículas.

Donde la composición de aerosol está en una forma deseada para aplicación oral o nasal, el procedimiento incluye que el paciente inhale la composición en partículas.

Preferiblemente la etapa (iii) incluye congelar de forma repentina la fase continua y la fase dispersa, adecuadamente en nitrógeno líquido. La fase continua y la fase dispersa se pueden eliminar mediante secado en frío, conocido de otra forma como liofilización.

Alternativamente, las etapas (iii) y (vi) pueden incluir enfriar bruscamente la fase dispersa a una temperatura mayor que el punto de congelación de la fase continua, separando, por ejemplo mediante centrifugación o ultrafiltración, la fase dispersa solidificada y la fase líquida continua, y eliminar mediante liofilización el disolvente de la fase dispersa.

Preferiblemente la fase continua es un líquido apolar y el disolvente es agua. Adecuadamente el líquido apolar es un hidrocarburo, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende *iso*-octano, octano, heptano, hexano, ciclohexano y mezclas de los mismos. La combinación de un disolvente apolar y una solución acuosa contenidos dentro de micelas inversas (conocidas como micelas L_2) de material tensioactivo puede producir partículas que comprenden un material nuclear hidrófilo que contienen el material activo y un recubrimiento que comprende el material tensioactivo.

Alternativamente, el disolvente puede comprender un líquido solubilizador de un compuesto lipófilo o un líquido miscible con un compuesto lipófilo, y la fase continua comprende un líquido inmiscible con el disolvente, tal como una fase de base acuosa. La combinación de una fase continua de base acuosa y una fase dispersa que contiene lípidos contenidos en micelas normales (conocidas como micelas L_1) pueden proporcionar partículas que comprenden un material de núcleo hidrófobo que contiene el material activo y un recubrimiento que comprende el material tensioactivo.

El material tensioactivo se selecciona adecuadamente del grupo que comprende tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, bipolares, anfóteros y mezclas de los mismos. Como se explicó anteriormente, el material tensioactivo puede ser un emulsionante y el material tensioactivo puede incluir un co-tensioactivo. Los tensioactivos adecuados y preferidos son aquellos expuestos anteriormente.

Preferiblemente, el sistema coloidal formado en la etapa (i) comprende una razón de peso de fase continua frente a material tensioactivo dentro del intervalo de 10.000:1 a 30:70, preferiblemente dentro del intervalo de 100:1 a 40:60.

Preferiblemente la solución de medicamento de la etapa (ii) está a una concentración de 2.000 a 0,1 μg/g de medicamento en el disolvente. Los niveles más bajos de concentración del medicamento pueden ser adecuados para usar cuando el material activo es un ácido nucleico.

Preferiblemente el sistema coloidal formado de la etapa (i) está mezclado con la solución de la etapa (ii) a un peso de sistema coloidal frente a solución dentro del intervalo de 45:55 a 100:1, preferiblemente con el intervalo de 60:40 a 95:5.

La solución de la etapa (ii) puede incluir disolver material adicional al material activo citado. El material adicional puede incluirse en la solución a una concentración de 2000 a 0,1 mg/g, preferiblemente a una concentración de 1500 a 10 mg/g, con respecto al disolvente. Como se explicó anteriormente, el material adicional puede seleccionarse adecuadamente del grupo que comprende materiales poliméricos no reticulados, azúcares, otros ingredientes benéficos, tales como, por ejemplo, lípidos y péptidos catiónicos, y mezclas de los mismos. Donde los medicamentos incluyen un ácido nucleico un péptido policatiónico, tal como por ejemplo sulfato de protamina puede incluirse adecuadamente a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/mg, preferiblemente 0-8 a 2 mg/mg, con respecto al ácido nucleico. El ácido nucleico está adecuadamente precondensado con el péptido policatiónico. El lípido catiónico es preferiblemente 1,2-dioleil-3-trimetilamonio propano y se puede incluir de forma útil cuando el material activo es un ácido nucleico.

El medicamento puede ser cualquiera de aquellos anteriormente mencionados, seleccionándose el disolvente para disolver el medicamento elegido.

El producto de composición en partículas del presente procedimiento se puede emplear en la preparación de la presente composición de aerosol, en el presente uso en la fabricación de una composición de aerosol para administración pulmonar de un medicamento para el tratamiento de, por ejemplo, un trastorno respiratorio en un paciente, y en el presente procedimiento de administrar una composición en partículas a un paciente en necesidad de mismo que comprende pulverizar el aerosol formado a partir de la presente composición de aerosol sobre o hacia el área deseada para recibir la composición en partículas.

Si se desea las partículas formadas mediante el presente procedimiento se pueden lavar para reducir su contenido de material tensioactivo.

Se describirán ahora realizaciones de la presente invención, a modo de ejemplo sólo, con referencia a los siguientes ejemplos y los dibujos acompañantes, en los que:

la figura 1 es un diagrama de fases ternario de un sistema de AOT/acuoso/iso-octano a 20ºC;

la figura 2 es una micrografía electrónica de rastreo de partículas que materializan la presente invención;

la figura 3 es un diagrama de fases ternario de un sistema de lecitina:propan-2-ol 1:3/acuoso/isooctano a 20ºC;

la figura 4 es una micrografía electrónica de rastreo de partículas que materializan la presente invención;

la figura 5 es una sección transversal vertical de un inhalador de dosis medidas, y

la figura 6 es una sección transversal vertical del mecanismo de resorte del inhalador de dosis medidas de figura 5.

Procedimientos experimentales generales

Construcción de diagramas de fases ternarios

Se produjeron microemulsiones de agua-en-*iso*-octano añadiendo agua destilada filtrada a una solución de tensioactivo/*iso*-octano. Cada mezcla se agitó suavemente con un agitador de gradilla durante varios segundos y después se dejó permanecer durante 15 minutos para asegurar equilibrio de la mezcla. La adición de agua se repitió sucesivamente para determinar el límite de fase entre la fase micelar transparente cristalina y la fase multifase opaca del sistema.

Tras el anterior procedimiento experimental se construyó un diagrama de fases ternario para el sistema ternario de agua/bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio/iso-octano a 20ºC. El diagrama de fases se muestra en la figura 1. AOT significa Aerosol OT, el cual es el nombre para una muestra comercialmente disponible de bis(2-etilhexil)sulfosuc-

cinato de sodio. Composiciones a la derecha de la línea del límite de fase mostrada en la figura 1 están en forma de microemulsiones de agua-en-*iso*-octano.

Tras el anterior procedimiento experimental se construyó un diagrama de fases ternario para el sistema ternario de agua/lecitina:propan-2-ol (1:3 en peso)/*iso*-octano. El diagrama de fase se muestra en la figura 3. Las composiciones a la derecha de la línea del límite de fase mostradas en la figura 3 están en forma de microemulsiones de agua-en-*iso*-octano.

Ejemplos

Se disolvió un fármaco, con o sin una matriz, en agua. Se añadió la solución resultante al sistema coloidal tensioactivo/*iso*-octano seleccionado para dar una fase acuosa final que comprende del 1 al 30% en peso de la composición de emulsión total.

La composición que contiene fármaco en microemulsión se congeló repentinamente mediante inmersión en nitrógeno líquido.

El producto se liofilizó a -55ºC para eliminar el *iso*-octano y el agua.

Análisis de tamaño de partículas

Las partículas producidas se dispersaron en iso-octano filtrado y se sonicaron durante 3 minutos, se transfirieron a una cubeta de cuarzo y se sellaron para prevenir evaporación de *iso*-octano. La cubeta se insertó en un Coulter N4 plus para medir el tamaño de las partículas. Se llevó a cabo análisis multimodal usando la tecnología de procesador de distribución estándar de Coulter N4 plus. Se repitió análisis de tamaño de partícula para n > 7.

Microscopía electrónica de rastreo (SEM) de nanopartículas

Se eliminó el tensioactivo en exceso lavando las partículas con *iso*-octano usando centrifugación. Las nanopartículas resultantes se secaron bajo una corriente de nitrógeno y se aplicó oro en capas mediante vaporización. Las micrografías electrónicas de rastreo de las nanopartículas resultantes se tomaron usando una SEM de Philips XL 20.

Ensayo de HPLC de sulfato de salbutamol

Las concentraciones de sulfato de salbutamol se determinaron usando HPLC (cromatografía líquida de alta presión) de fase inversa. Se empleó una columna de C_{18} a temperatura ambiente con detección a 278 nm. La fase móvil consistió en una fase de metanol:agua a una razón de 55:45 v/v, que contenía 1,1013 g/l de ácido heptanosulfónico y se ajustó a pH 3,0 con ácido acético glacial. La fase móvil se hizo pasar a través de la columna a una velocidad de flujo de 1 ml/min.

Las muestras se prepararon usando una solución estándar de 600 ml de etanol llevada a 1000 ml con agua, y conteniendo 7 $\mu g/l^{-1}$ de bametano.

Inhalador de dosis medidas

Las composiciones de aerosol se dosificaron dentro del inhalador de dosis medidas ilustrado en figuras 5 y 6. El inhalador de dosis medidas comprende un contenedor invertido (1) y una válvula medidora (2). El contenedor invertido (1) es capaz de resistir una presión de hasta 6,895 x 10^5 Pa manométricos (100 psig) y se cierra mediante un capuchón de cierre (3). La válvula medidora (2) se extiende a través del capuchón de cierre (3) e incluye una cámara de volumen fijo (4), un mecanismo de resorte (5) predispuesto a mantener la válvula cerrada cuando no se acciona y un sistema de pedúnculo de válvula de escape (6) el cual se abre dentro de una cámara de expansión (7). El contenedor (1) y la válvula medidora (2) están montados mediante soporte (8) en una montura (9) la cual es integral con un tubo accionador (10) que se extiende en un ángulo obtuso apartándose de la montura (9). Como se puede ver en el dibujo la cámara de expansión (7) se abre por medio de un orificio de surtidor de pulverizador (11) dentro del tubo accionador (10). El contenedor (1) contiene la composición de aerosol (12) que comprende propulsor y la composición en partículas.

En uso el contenedor (1) está hundido en relación a la montura (9) lo que provoca que la cámara (4) se abra a la atmósfera y se expanda el volumen fijo de gas licuado en ella forzando la composición en la cámara de expansión (7) donde el gas licuado continúa expandiéndose y evaporándose. El tubo accionador (10) dirige el aerosol.

Ejemplo 1

Se preparó una composición de microemulsión siguiendo el procedimiento anterior de isooctano al 78% p/p, bis (2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio al 6% p/p, y 16% p/p de una fase acuosa. La fase acuosa comprendió, con respecto a la fase acuosa, azul de bromotimol al 0,06% p/p y ácido poliacrílico al 17,17% p/p (2000 de peso molecular), con el equilibrio siendo agua.

El tamaño de las partículas resultantes se midió usando la técnica de espectroscopía de correlación de fotones descrita anteriormente empleando el Coulter N4. Las partículas se encontraron siendo 232 ± 58 nm, promedio n = 7 ± desviación estándar.

Las partículas se sometieron también a microscopía electrónica de rastreo empleando el procedimiento anteriormente descrito. La figura 2 es la micrografía electrónica de rastreo de las presentes partículas. Las partículas resultan ser esféricas y tener un diámetro de aproximadamente 250 nm, lo cual está en línea con los datos de determinación de tamaños de la espectroscopía de correlación de fotones.

Ejemplo 2

Las composiciones de microemulsión se prepararon siguiendo el procedimiento anterior para tres composiciones que comprendían *iso*-octano, lecitina:propan-2-ol (1:3 p/p) y una fase acuosa. Las proporciones relativas de cada fase y el contexto de la fase acuosa se dan en la tabla I a continuación.

TABLA I

Formulación	*Iso*-octano (% p/p)	Tensioactivo (% p/p) Lecitina:Propan-2-ol (1:3)	Fase acuosa (% p/p)/composición
B	25	45	30/sulfato de salbutamol (17% p/v)
C	35	45	20/sulfato de salbutamol (17% p/v)
D	40	40	20/sulfato de salbutamol:lactosa (70:30) (17% p/v)

El tamaño de las partículas resultantes formado a partir de cada formulación se midió mediante espectroscopía de correlación de fotones empleando la máquina N4 de Coulter en el procedimiento descrito anteriormente. Los resultados se dan en la tabla II a continuación.

TABLA II

Formulación	Tamaño de nanopartículas por PCS (intensidad de dispersión) (media ± desviación estándar, n = 7)
B	Población 1 (50,4%): 216 ± 43 nm Población 2 (49,6%): 40 ± 15 nm
C	34 ± 17 nm
D	69 ± 39 nm

Se midió una micrografía electrónica de rastreo de las nanopartículas de sulfato de salbutamol que resultan de la formulación B usando el procedimiento descrito anteriormente. La figura 4 es una representación de la micrografía electrónica de rastreo resultante. Las partículas mostradas en la figura 4 muestran ser esféricas y generalmente menores de 100 nm de tamaño en consonancia con las medidas dadas en la tabla II.

Ejemplo 3

Cada una de las nanopartículas que resultan de las formulaciones ternarias del ejemplo 2 se empleó para producir una composición de aerosol.

En cada caso se dispersaron ~ 30 mg de nanopartículas en 0,5 g de n-hexano con sonicación de 3 minutos en un vial de plástico para usar en un inhalador de dosis medidas presurizado. Una válvula medidora de 100 μl Bespak BK 357 se fijó a presión en su lugar y se añadió propulsor hidrofluoroalcano (14 g HFA-227) usando una bureta de presión. La válvula se accionó a través de una boquilla con un orificio de 0,25 mm.

La evaluación visual de las composiciones se llevó a cabo antes y de forma subsiguiente a la sonicación y a puntos temporales mas tardíos para valorar la estabilidad y homogeneidad de la formulación.

El comportamiento de aerosol de cada formulación de HFA de nanopartícula resultante se valoró mediante impactación en cascada. Las placas de un impactador en cascada de Andersen se recubrieron con polietilenglicol (300 de peso molecular) para reducir el rebote y reentrada de partículas.

En cada caso el inhalador de dosis medidas presurizado se inició activando cinco accionamientos de desecho y después se introdujeron 20 actuaciones en el impactador en cascada de Andersen, operando a 28,3 $l \cdot minuto^{-1}$, por medio de una entrada de compresor líquido de dos fases BP. El accionador, la entrada, las fases de impactador y el filtro se lavaron con solución de 10 ml de una mezcla de etanol al 50%/agua al 50% mediante sonicación en una bolsa de polietileno.

Cada lavado se ensayó para concentración de sulfato de salbutamol mediante HPLC-UV de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

Los resultados en términos de fracción de partícula fina, diámetro aerodinámico de mediana de masa (MMAD) y desviaciones estándar geométricas (GSD) de los aerosoles producidos se dan en la tabla III más adelante. Se emplearon tres lotes de cada nanopartícula para dar los presentes resultados (media ± desviación estándar, n = 5).

TABLA III

Formulación	Fracción de Partícula Fina (fuera del dispositivo, < 5,8 µm) (%)	MMAD (µm)	GSD (µm)
B	58,3 ± 6,8	1,2 ± 0,4	2,3 ± 1,1
C	65,5 ± 5,1	1,3 ± 0,2	2,3 ± 0,3
D	59,0 ± 4,6	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,8
Modelo	88,0 ± 8	1,14 ± 0,03	2,12 ± 0,05

En la tabla III están incluidos datos equivalentes para un sistema de solución modelo que comprende una mezcla de 30 mg de bifenilacetato de hexilo, 0,5 g de n-hexano y 14 g de HFA-227. Los datos con respecto a nanopartículas de la presente invención son comparables a aquellos del sistema modelo. El sistema modelo representa el óptimo que puede lograrse con el presente aparato.

La fracción de partícula fina es la fracción probable a conseguir dentro de los pulmones. La fracción de partícula fina para cada formulación B, C y D se compara bien con aquella lograda usando la solución modelo.

La MMAD es una indicación del sitio de deposición potencial en los pulmones. Para cada una de las formulaciones B, C, y D, así como para el sistema modelo, la MMAD relativamente baja registrada sugiere deposición pulmonar profunda.

La GSD es una indicación de la polidispersión de los aerosoles producidos.

La combinación de la fracción de partícula fina y MMAD baja indica muy buena actuación de los aerosoles. Los presentes datos sugieren que en uso una fracción alta de nanopartículas se depositaría dentro del pulmón con la deposición siendo principalmente alveolar.

Cada una de las formulaciones B, C, y D que comprende nanopartículas producidas a partir de la microemulsión y la mezcla HFA-227:hexano pudo, en evaluación visual en el vial de plástico del inhalador de dosis medidas, ser vista estando en forma de una dispersión estable. Cada formulación apareció como una dispersión homogénea muy fina. La presencia de una dispersión sugiere que ha ocurrido alguna floculación de las nanopartículas dentro de la mezcla de hexano/HFA. Por contraste, las nanopartículas en dispersión en n-hexano solo produjeron un sistema transparente ópticamente.

No se observó ninguna sedimentación o formación de crema de la floculación en la mezcla de HFA-227/n-hexano durante varios meses. La ausencia de sedimentación y formación de crema sugiere que las partículas floculadas deben haber sido menores de 1 μm en tamaño, y es deseable con el fin de asegurar la dosificación reproducible.

La floculación en el sistema de HFA-227/hexano se retiró en aerosolización, como puede verse a partir de los resultados registrados en la tabla III para formulaciones B, C y D, en relación al sistema modelo.

Mediante comparación, se mostró imposible dispersar el producto del ejemplo 1 anterior en un propulsor de HFA. Incluso con la inclusión de un codisolvente para la AOT/iso-octano a un nivel de hasta el 10% p/p las nanopartículas se agregaron y adsorbieron en la pared del vial de inhalador de dosis medidas presurizado.

Ejemplo 4

Se formaron nanopartículas usando el sistema tensioactivo de lecitina:propanol-2-ol 1:3 en peso del ejemplo 2 incluyendo como el material activo ADN plasmídico indicador de pEGFP-N1 (4700 pares de bases). Las partículas contenían también sulfato de protamina (1:1 en peso con respecto al ADNp) y sacarosa a una concentración de 0,5 M en la fase acuosa.

La formación de nanopartículas se confirmó mediante espectroscopía de correlación de fotones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una composición en partículas que comprende partículas que tienen un diámetro promedio dentro del intervalo de 1 nm a menos de 1000 nm, comprendiendo el procedimiento:

(i) formar un sistema coloidal que comprende una fase continua y bien micelas L_1 o bien micelas L_2, comprendiendo las micelas material tensioactivo;

(ii) formar una microemulsión mezclando el sistema coloidal de la etapa (i) con una solución de un medicamento disuelto en un disolvente, en la que la solución forma una fase dispersa dentro de las micelas de material tensioactivo;

(iii) enfriar bruscamente al menos la fase dispersa para formar un estado sólido; y

(iv) eliminar la fase continua y el disolvente para producir las citadas partículas.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa (iii) incluye congelar de forma repentina la fase continua y la fase dispersa.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la congelación de forma repentina tiene lugar en nitrógeno líquido.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en el que la fase continua y el disolvente se eliminan mediante liofilización.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que las etapas (iii) y (iv) incluyen enfriar bruscamente la fase dispersa a una temperatura mayor que el punto de congelación de la fase continua, separar la fase dispersa solidificada y la fase continua, y retirar mediante liofilización el disolvente de la fase dispersa.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la fase dispersa solidificada se separa de la fase continua mediante centrifugación o ultrafiltración.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la fase continua es un líquido apolar y el disolvente es agua.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el líquido apolar es un hidrocarburo.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el hidrocarburo está seleccionado del grupo que comprende iso-octano, octano, heptano, hexano, ciclohexano, benceno y mezclas de los mismos.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que el disolvente comprende un líquido solubilizador de un compuesto lipófilo o un líquido miscible con un compuesto lipófilo, y la fase continua comprende un líquido inmiscible con el disolvente, siendo preferiblemente la fase continua de base acuosa.

11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el material tensioactivo se selecciona del grupo que comprende tensioactivos emulsionantes, aniónicos, catiónicos, no iónicos, bipolares, anfóteros y mezclas de los mismos.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el material tensioactivo se selecciona del grupo que comprende fosfolípidos, ésteres de sorbitán, poloxámeros, ésteres de polioxietileno sorbitán, ésteres de polioxietileno, bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio, sales biliares y mezclas de los mismos.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el sistema coloidal formado en la etapa (i) comprende una razón de peso de fase continua frente a material tensioactivo dentro del intervalo de 10.000:1 a 30:70, preferiblemente dentro del intervalo de 100:1 a 40:60.

14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que la solución de medicamento de la etapa (ii) está a una concentración de 2.000 a 0,1 μg/g de medicamento en el disolvente.

15. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que el sistema coloidal de la etapa (i) se mezcla con la solución de la etapa (i) a una razón de peso de sistema coloidal frente a solución dentro del intervalo de 45:55 a 100:1, preferiblemente dentro del intervalo de 60:40 a 95:5.

16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en el que la solución de la etapa (ii) incluye material disuelto adicional al citado medicamento.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 en el que el material disuelto adicional se selecciona del grupo que comprende materiales poliméricos, azúcares, lípidos catiónicos, péptidos y mezclas de los mismos.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 o la reivindicación 17 en el que el material adicional está contenido en la disolución a una concentración de 2.000 a 0,1 mg/g, preferiblemente a una concentración de 1500 a 10 mg/g, con respecto al disolvente.

19. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el que el medicamento está seleccionado del grupo que comprende salbutamol, sulfato de salbutamol, terbutalina, sulfato de terbutalina, bromuro de ipratropio o cualesquiera sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos; dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de triamcinolona, o cualesquiera sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, corticosteroide, broncodilatador; péptidos, proteínas, ácidos nucleicos o derivados de los mismos; insulina, calcitonina, hormona del crecimiento, hormona de liberación de hormona luteinizante, leuprolida, oxitocina o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas; o cualquier mezcla de los mismos.

20. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para preparar una composición en partículas que comprende partículas en la que dichas partículas:

(a) incluyen un medicamento y, con respecto al peso total de las partículas, comprenden más del 2% en peso de material tensioactivo;

(b) tienen un diámetro promedio de más de 1 nm y menos de 1000 nm;

(c) son esferoidales o esféricas en forma; y

(d) contienen polímero no reticulado formado a partir de un monómero o polímero preformado con un agente de reticulación e iniciador.

21. Una composición de aerosol que comprende (A) un propulsor de aerosol líquido y (B) una composición en partículas preparada como mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una composición en partículas que comprende partículas en la que dichas partículas:

(a) incluyen un medicamento y, con respecto al peso total de las partículas, comprenden más del 2% en peso de material tensioactivo;

(b) tienen un diámetro promedio de más de 1 nm y menos de 1000 nm;

(c) son esferoidales o esféricas en forma; y

(d) contienen polímero no reticulado formado a partir de un monómero o polímero preformado con un agente de reticulación e iniciador.

22. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 21 en la que las partículas comprenden un material nuclear que incluye el medicamento y un recubrimiento en el material nuclear que comprende los materiales tensioactivos.

23. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 21 en la que la composición en partículas comprende partículas que tienen un diámetro promedio en el intervalo de 10 nm a 800 nm, preferiblemente dentro del intervalo de 20 nm a 400 nm.

24. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 en la que las partículas en la composición en partículas comprenden, con respecto al peso total de las citadas partículas, material tensioactivo hasta el 90% en peso, preferiblemente material tensioactivo hasta el 80% en peso, incluso más preferiblemente material tensioactivo hasta el 60% en peso.

25. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24 de las reivindicaciones precedentes en la que el tensioactivo se selecciona del grupo que comprende tensioactivos emulsionantes, iónicos, no iónicos, bipolares, anfóteros y mezclas de los mismos.

26. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25 en la que el material tensioactivo se selecciona del grupo que comprende fosfolípidos, ésteres de sorbitán, poloxámeros, ésteres de polioxietileno sorbitán, ésteres de polioxietileno, sales biliares, bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio y mezclas de los mismos.

27. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26 en la que el medicamento se selecciona del grupo que comprende salbutamol, sulfato de salbutamol, terbutalina, sulfato de terbutalina, bromuro de ipratropio o cualesquiera sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos; dipropionato de beclometasona, budesonida, acetónido de triamcinolona, o cualesquiera sales o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, corticosteroide, broncodilatador; péptidos, proteínas, ácidos nucleicos o derivados de los mismos; insulina, calcitonina, hormona del crecimiento, hormona de liberación de hormona luteinizante, leuprolida, oxitocina o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas; o cualquier mezcla de los mismos.

28. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27 en la que las partículas comprenden adicionalmente un material polimérico, que tiene preferiblemente un peso molecular entre 250 y 10 x 10^6 daltons.

29. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 28 en la que la razón de peso del medicamento frente al material polimérico se encuentra en el intervalo de 99:1 a 1:99.

30. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29 en la que las partículas comprenden adicionalmente un azúcar, preferiblemente un monosacárido y/o un disacárido.

31. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 30 en la que la razón de peso del medicamento frente al azúcar está en el intervalo de 99:1 a 1:99.

32. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 31 en la que las partículas comprenden adicionalmente un lípido catiónico, preferiblemente 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio propano.

33. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32 en la que las partículas incluyen ácidos nucleicos precondensados con péptido policatiónico, preferiblemente sulfato de protamina.

34. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 33 en la que el propulsor líquido se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos, hidroclorocarburos, clorocarburos, hidroclorofluorocarburos, clorofluorocarburos, hidrofluorocarburos, fluorocarburos y mezclas de los mismos.

35. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 34 en la que el propulsor líquido es un hidrofluoroalcano seleccionado del grupo que comprende 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropano y mezclas de los mismos.

36. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 35 en la que la composición de aerosol tiene una razón de peso de propulsor frente a composición en partículas dentro del intervalo de 10.000:1 a 25:1, preferiblemente de 1.000:1 a 100:1.

37. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36 proporcionada en forma de un inhalador de dosis medidas.

38. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 37 en forma adecuada para inhalación oral, administración nasal y/o ocular.

39. Una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 38 para usar en la administración al pulmón de un medicamento a un paciente en necesidad del mismo.

40. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 39 para usar en el tratamiento de enfermedad respiratoria.

41. Una composición de aerosol de acuerdo con la reivindicación 39 o la reivindicación 40 en la que el medicamento, por ejemplo un ácido nucleico, un péptido y/o una proteína, se pretende que sea absorbido sistémicamente por el paciente.

42. Un inhalador de dosis medidas que contiene una composición de aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 41.

43. Uso de una composición en partículas (B) como se define en la reivindicación 21 en la elaboración de una composición de aerosol para administración pulmonar de un medicamento para el tratamiento de, por ejemplo, un trastorno respiratorio en un paciente.

FIG. 1

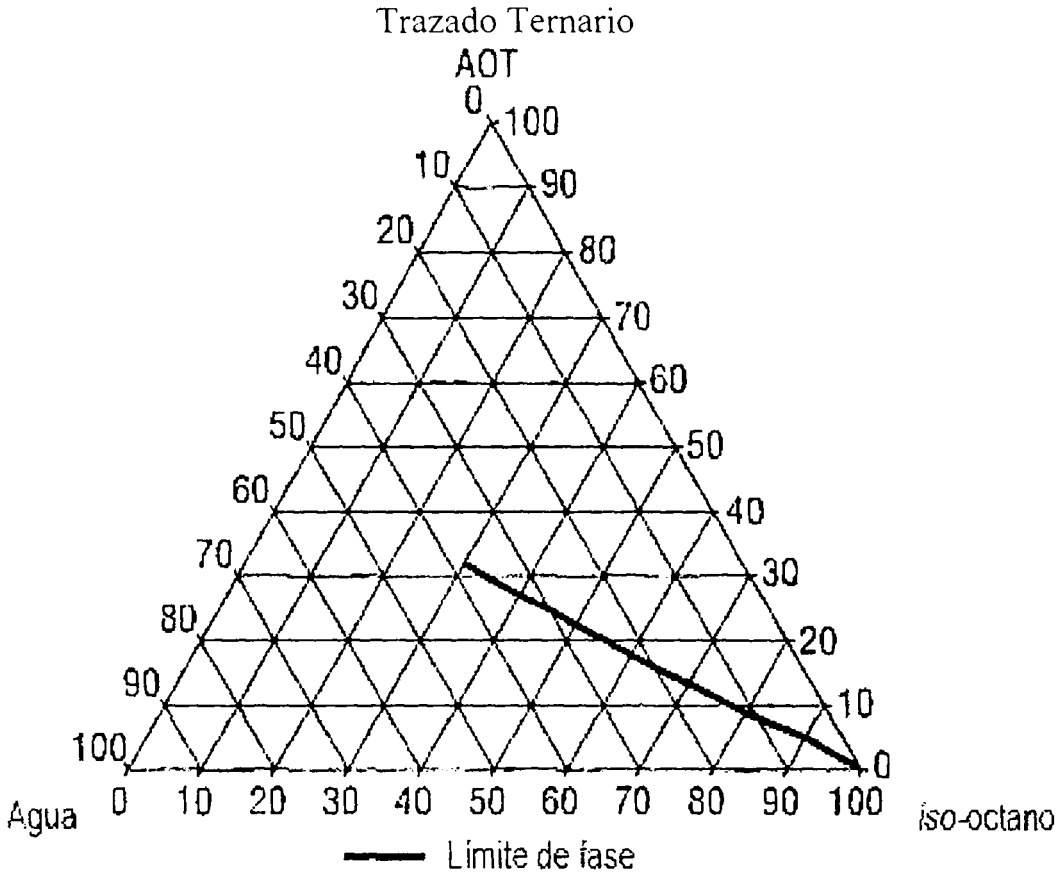

Trazado Ternario
AOT
0
100
10
90
20
80
30
70
40
60
50
50
60
40
70
30
80
20
90
10
100
0
Agua
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
iso-octano
Límite de fase

FIG. 2



FIG. 3

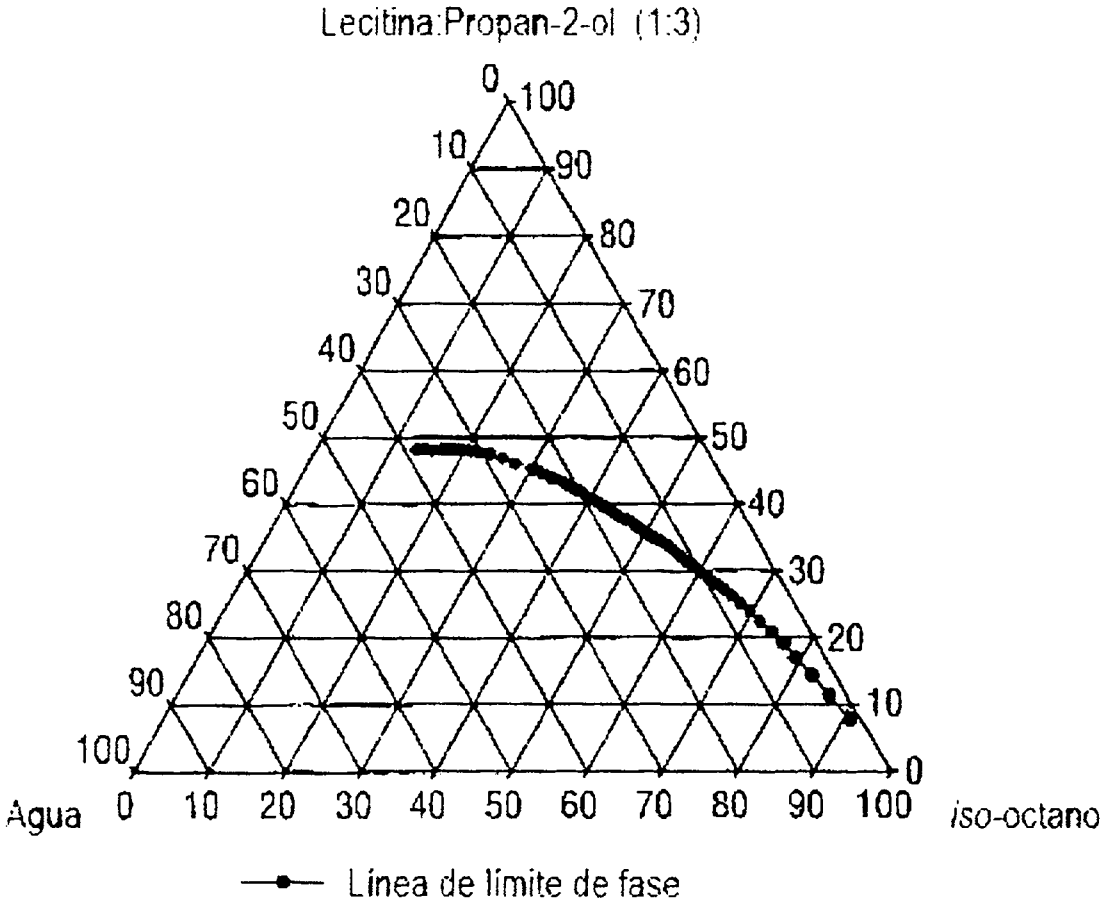

Lecitina:Propan-2-ol (1:3)
0
100
10
90
20
80
30
70
40
60
50
50
60
40
70
30
80
20
90
10
100
0
Agua 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 iso-octano
Línea de límite de fase

FIG. 4



FIG. 5

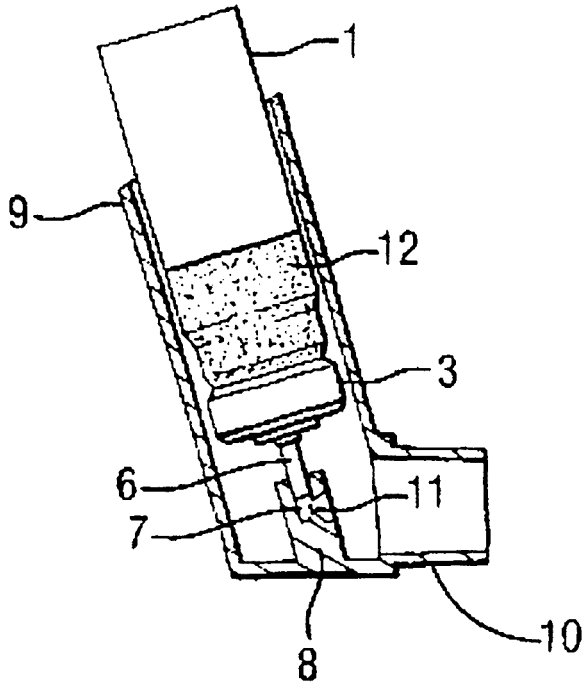


FIG. 6

