

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 415**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61M 15/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2021** **PCT/IB2021/057951**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2022** **WO22049486**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2021** **E 21763144 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 4208151**

54 Título: **Composiciones en polvo activas liofilizadas de baja higroscopicidad**

30 Prioridad:

03.09.2020 EP 20194435

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

05.11.2024

73 Titular/es:

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)
Quai Jeanrenaud 3
2000 Neuchâtel, CH

72 Inventor/es:

SPADARO, FABIANA y
ZUBER, GERARD

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 985 415 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

Composiciones en polvo activas liofilizadas de baja higroscopicidad

5 La presente descripción se refiere a composiciones en polvo activas liofilizadas que presentan baja higroscopicidad. El alcohol de azúcar y un alcaloide se liofilizan y luego se muelen para formar partículas secas cristalinas.

10 Se han descrito composiciones activas en polvo que tienen una estructura amorfa. Una estructura amorfa carece de las características de orden de largo alcance de una forma cristalina. Estas composiciones en polvo amorfas generalmente presentan una mayor solubilidad en agua que las composiciones en polvo cristalinas homólogas y pueden presentar un tiempo de vida útil o suministro reducido debido a la absorción de humedad ambiental.

15 Las composiciones en polvo amorfas tienden a ser higroscópicas y aglomeradas, se vuelven pegajosas, o incluso se licuan cuando se exponen a condiciones húmedas, por ejemplo, una humedad relativa en o por encima de aproximadamente 40 % y temperaturas en o por encima de aproximadamente 25 °C. Las condiciones tropicales, por ejemplo, una humedad relativa en o por encima de aproximadamente 60 % y temperaturas en o por encima de aproximadamente 30 °C pueden exacerbar estos problemas. El transporte y almacenamiento de estas composiciones en polvo amorfas puede requerir un empaque hermético para mantener la estabilidad de las composiciones en polvo amorfas. Una vez que el sello hermético se ha comprometido (por ejemplo, el empaque ha sido abierto por un consumidor), el contenido puede absorber rápidamente la humedad. Además, el suministro de composiciones en polvo amorfas a los pulmones del consumidor puede requerir la separación de la humedad del flujo de aire de inhalación, lo que resulta en una mayor complejidad y costo del dispositivo o artículo inhalador asociado.

25 El documento WO 2018/163085 A1 describe un método para formar una composición en polvo inhalable que comprende combinar lactosa y leucina con tartrato de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, secar la mezcla líquida para formar una composición seca, y moler la composición para formar partículas de polvo seco que tienen un tamaño de partícula de menos de 5 micras.

30 Sería conveniente proporcionar una composición de polvo activo liofilizado que muestre una higroscopicidad disminuida. Sería conveniente proporcionar una composición de polvo activo liofilizado que resista la absorción de agua o humedad cuando se expone a condiciones húmedas o tropicales. Sería conveniente proporcionar una composición de polvo activo liofilizado que exhiba una aglomeración reducida cuando se expone a condiciones húmedas o tropicales. Sería conveniente proporcionar una composición de polvo activo liofilizado que sea estable y posea una larga vida útil.

35 De conformidad con la presente invención, se proporciona un método para formar una composición en polvo inhalable que comprende combinar un alcohol de azúcar con un alcaloide y un portador líquido para formar una mezcla líquida, el alcohol de azúcar comprende eritritol, mioinositol, adonitol, manitol, y xilitol, o una de sus combinaciones; liofilizar la mezcla líquida para formar una composición seca cristalina, y moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo seco cristalinas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de aproximadamente 5 micrómetros o menos cuando se mide con un impactador en cascada.

45 Ventajosamente, el polvo inhalable exhibe una higroscopicidad baja o reducida. El polvo inhalable no absorbe fácilmente el agua o la humedad cuando se expone a condiciones húmedas o tropicales. El polvo inhalable no se aglomera fácilmente cuando se expone a condiciones húmedas o tropicales. Además ventajosamente, el polvo inhalable es estable y posee una larga vida útil.

50 El término "liofilización" se refiere a un proceso de deshidratación a baja temperatura que implica congelar el producto, disminuir la presión y retirar el solvente congelado o el portador líquido congelado mediante sublimación.

55 El término "cristalino" se refiere a una forma sólida de un compuesto que exhibe un orden de largo alcance en una red microscópica. Un experto puede identificar un material cristalino mediante la inspección de un patrón de difracción de rayos X (XRD) de ese material, tal como una traza de difracción de rayos X en polvo (pXRD). Por ejemplo, en la Figura 1 se ilustra un patrón cristalino de XRD. Un material cristalino puede presentar alguna estructura amorfa.

El término "agente activo" se refiere a un alcaloide u otro ingrediente farmacéuticamente activo. El "agente activo" siempre se refiere sólo al componente activo de un compuesto. Preferentemente el agente activo puede ser una sal del agente activo.

60 El término "baja higroscopicidad" se refiere a un valor medido de higroscopicidad de una absorción de agua del 5 % en peso o inferior, 4 % o inferior, 3 % o inferior, 2,5 % o inferior, 2 % o inferior. La higroscopicidad puede determinarse mediante la medición de la absorción o captación de agua (% en peso de aumento) de la muestra cuando se expone a condiciones tropicales (75 % de humedad relativa y 30 grados centígrados en la atmósfera) durante un tiempo de 20 minutos. Antes de la exposición a condiciones tropicales, la muestra se equilibra a una humedad relativa del 0 % y a una atmósfera de 25 grados centígrados durante 24 horas para reducir o remover el agua no unida de la muestra.

El valor de higroscopicidad se mide mediante el uso de un "Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High Load" fabricado por ProUmid GmbH & Co. KG, como se describe en los Ejemplos a continuación.

El método puede incluir mezclar el alcaloide con el alcohol de azúcar y el portador líquido, donde el alcaloide se añade en una forma sólida. En algunas modalidades, el alcaloide es una base y se mezcla con un ácido para formar una sal. Por ejemplo, el alcaloide puede comprender nicotina o anatabina o anabasina que se proporciona como una base libre y se combina con un ácido para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Cualquier sal farmacéuticamente aceptable puede usarse para formar la sal del alcaloide. En una modalidad preferida, la sal del alcaloide puede ser sólida a temperatura ambiente (por ejemplo, sólida a 25 °C). Las sales adecuadas incluyen, por ejemplo, una sal de ácido aspártico ("aspartato"), ácido genticónico ("gentisato"), ácido benzoico ("benzoato"), ácido láctico ("lactato"), ácido málico ("malato"), ácido fumárico ("fumarato"), ácido maleico ("maleato"), ácido mucónico ("muconato"), ácido clorhídrico ("clorhidrato"), ácido alfa-resorcílico ("alfa-resorcilato"), ácido beta-resorcílico ("beta-resorcilato"), ácido oxálico ("oxalato"), ácido p-anísico ("anisato"), ácido tartárico ("bitartrato"), o ácido glutárico ("glutarato"). Preferentemente, la sal comprende aspartato, bitartrato, malato o glutarato.

Un alcaloide preferido es la nicotina. La nicotina puede ser preferentemente una sal de nicotina. Las sales de nicotina incluyen, por ejemplo, aspartato de nicotina, bitartrato de nicotina, glutarato de nicotina, lactato de nicotina, gentisato de nicotina, benzoato de nicotina, fumarato de nicotina, clorhidrato de nicotina, alfa-resorcilato de nicotina, beta-resorcilato de nicotina, oxalato de nicotina, malato de nicotina, y anisato de nicotina. Una sal de nicotina preferida se selecciona entre una o más de bitartrato de nicotina, aspartato de nicotina, malato de nicotina y glutarato de nicotina.

Otro alcaloide preferido es la anatabina. La anatabina puede ser preferentemente una sal de anatabina. Una sal de anatabina preferida es el glutarato de anatabina. El glutarato de anatabina se describe, por ejemplo, en WO2020/127225A1.

La anatabina es un alcaloide presente en el tabaco y, en concentraciones inferiores, en una variedad de alimentos, lo que incluye los tomates verdes, las papas verdes, los pimientos rojos maduros, los tomatillos y los tomates secados al sol. Es un componente activo principal del suplemento dietético comercializado anatabloc que proporciona respaldo antiinflamatorio, como se describe en las patentes Estados Unidos 9,387,201 y WO 2013/032558. La preparación de formas aisladas de anatabina se describe en WO 2011/119722, por ejemplo.

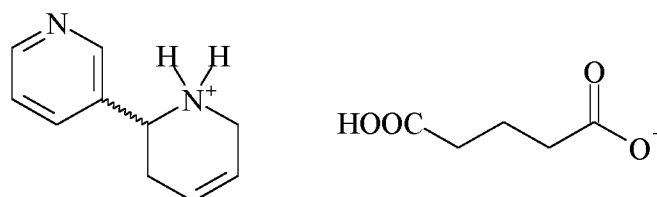
La anatabina también se conoce como 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina. Se describen síntesis enantioselectivas de los enantiómeros S y R de anatabina, por ejemplo, en Ayers, J. T.; Xu, R.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor Tobacco alkaloids normicotine, anabasine, and anatabine. The AAPS Journal 2005; 7(3) Artículo 75.

El término "anatabina" como se usa en la presente descripción puede referirse a (1) una mezcla racémica de anatabina (R,S); (2) una forma purificada de S-(-)-anatabina; o (3) una forma purificada de R-(+)-anatabina. Un compuesto de anatabina preferido es la sal de anatabina tal como glutarato de anatabina o glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina. Preferentemente, el glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina tiene una relación molar 1:1 de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina con respecto al glutarato.

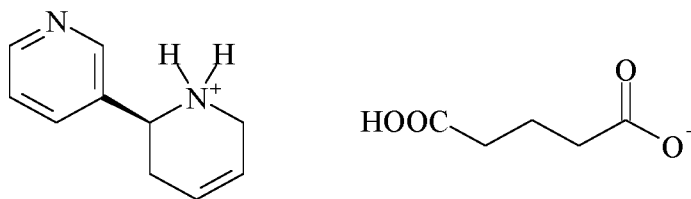
Sales farmacéuticamente aceptables de la anatabina se describen en la patente de Estados Unidos 8,207,346 y la patente de Estados Unidos 8,557,999. En particular, el Ejemplo 6 de la patente de Estados Unidos 8,207,346 y el Ejemplo 6 de la patente de Estados Unidos 8,557,999 describen la preparación del tartrato de anatabina y el citrato de anatabina mediante la adición de ácido tartárico o ácido cítrico a una solución de anatabina en acetona.

Debe entenderse que cualquier referencia a "glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina" o "glutarato de anatabina" en la presente descripción debe entenderse también como referido a cualquier solvato farmacéuticamente aceptable de este.

El glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina tiene una estructura química que se representa mediante la siguiente fórmula (I):



En una modalidad preferida, el glutarato de 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina puede tener, por tanto, la siguiente fórmula (Ia):



Preferentemente, el glutarato de anatabina es un polimorfo específico (también denominado en la presente descripción forma polimórfica) del glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina y, en particular, del cristal del glutarato de 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)piridina. El polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) esencialmente como se muestra en la Figura 1. El polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ y $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Con mayor preferencia, el polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ y $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Incluso con mayor preferencia, el polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ y $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Aún con mayor preferencia, el polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$ y $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Aún más específicamente, el polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $7,960 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,246 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,426 \pm 0,2^\circ 2\theta$ y $24,769 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Incluso más específicamente, el polimorfo tiene, preferentemente, un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende uno o más picos seleccionados de $7,960 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,246 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $24,426 \pm 0,1^\circ 2\theta$ y $24,769 \pm 0,1^\circ 2\theta$. La forma anterior de glutarato de anatabina puede prepararse mediante el uso de un método que comprende las etapas de:

- preparar una solución que comprende 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina, ácido glutárico y un solvente,
- permitir la formación de una sal de 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina con el ácido glutárico, y
- recuperar la sal de ácido glutárico de 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina.

El solvente usado en la preparación de la solución de 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina, ácido glutárico y un solvente comprende, preferentemente, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo y/o acetato de etilo. Con mayor preferencia, el solvente comprende 2-metiltetrahidrofurano.

El método puede comprender además una etapa de d) recrystalizar la sal de ácido glutárico de 3-[1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il]piridina. Los solventes adecuados para esta recrystalización incluyen acetonitrilo.

En la etapa a), el glutarato de anatabina puede prepararse al combinar una base libre de anatabina, un solvente y ácido glutárico para crear una mezcla de reacción. El glutarato de anatabina se forma típicamente en dicha mezcla de reacción mediante el contacto de la base libre de anatabina con el ácido glutárico. Preferentemente, la base libre de anatabina como una solución de 1 a 5 % de masa en acetonitrilo se combina con el ácido glutárico.

Preferentemente, una solución o suspensión de base libre de anatabina, un solvente y ácido glutárico se combina para formar una mezcla de reacción, seguido de la precipitación y recuperación de la sal de glutarato de anatabina a partir de la mezcla. El ácido glutárico puede añadirse como un sólido o como una solución o una suspensión en un solvente.

El solvente se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en alcoholes que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, ésteres alifáticos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, éteres lineales o cíclicos alifáticos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, cetonas alifáticas que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, hidrocarburos aromáticos C₆₋₁₂ (tales como benceno y naftaleno), acetonitrilo, agua y cualquiera de sus mezclas. Preferentemente, el solvente se selecciona de ésteres alifáticos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, éteres cíclicos alifáticos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, acetonitrilo y sus mezclas. Con mayor preferencia, el solvente se selecciona de acetato de etilo, acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano y cualquiera de sus mezclas. Aún con mayor preferencia, el solvente contiene acetonitrilo. Incluso con mayor preferencia, el solvente es acetonitrilo.

La base libre de anatabina, el ácido glutárico y el al menos un solvente se combinan, preferentemente, para formar la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente (es decir, un intervalo de preferentemente 15 °C a 25 °C). La concentración de ácido glutárico presente en dicha mezcla de reacción es, preferentemente, una concentración cercana al punto de saturación (por ejemplo, al menos 80 %, preferentemente, 90 %, con mayor preferencia, 95 % de la concentración máxima que puede lograrse). El glutarato de anatabina precipita típicamente fuera de la mezcla. La precipitación puede producirse por sí sola o inducirse, por ejemplo, mediante la introducción de cristales semillas. La mezcla de reacción puede agitarse antes, durante o después de la precipitación.

La mezcla de reacción puede calentarse y después enfriarse para facilitar la precipitación del glutarato de anatabina. El calentamiento puede llevarse a cabo hasta cualquier temperatura (por ejemplo, aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C) en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del solvente. Posteriormente, el enfriamiento se realiza generalmente hasta menos de 40 °C, preferentemente, aproximadamente 30 °C a aproximadamente 20 °C, con mayor preferencia, hasta temperatura ambiente (es decir, un intervalo de preferentemente 15 °C a 25 °C), para facilitar la precipitación.

El precipitado resultante puede recuperarse mediante diversas técnicas, tales como filtración. El precipitado puede secarse a presión ambiente o reducida y/o a temperatura elevada.

El glutarato de anatabina, y particularmente la forma polimórfica descrita anteriormente, tiene propiedades ventajosas tales como una alta cristalinidad, morfología, estabilidad térmica y estabilidad mecánica a la conversión polimórfica y/o a la deshidratación, estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de solvente residual, un menor grado de higroscopía, fluidez y características ventajosas de procesamiento y manipulación. Además, el glutarato de anatabina se recrystaliza como una sal cristalina incluso después de haber estado expuesto a la humedad, cuando la humedad se elimina mediante medidas adecuadas, tales como secado a vacío.

La anatabina (por ejemplo, glutarato de anatabina) puede administrarse a un individuo para tratar trastornos que comprenden un componente inflamatorio, que incluye inflamación crónica de bajo nivel. La anatabina puede administrarse a un individuo para reducir un síntoma o un trastorno que comprende un componente inflamatorio mediado por NFKB y/o para reducir el riesgo de desarrollar tal trastorno. El componente inflamatorio mediado por NFKB puede estar asociado con una inflamación crónica que se produce, por ejemplo, en la tiroiditis, el cáncer, la artritis, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. El polvo inhalable que comprende anatabina puede tener un efecto inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO). Alternativa o adicionalmente, el polvo inhalable que comprende anatabina puede tener un efecto inhibidor de la fosforilación de STAT3.

En algunas modalidades, la anatabina se formula como una sal. Puede usarse cualquier sal farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la sal de anatabina es sólida a temperatura ambiente (por ejemplo, sólida a 25 °C). Las sales adecuadas incluyen, por ejemplo, una sal de ácido aspártico ("aspartato"), ácido genticóico ("gentisato"), ácido benzoico ("benzoato"), ácido fumárico ("fumarato"), ácido clorhídrico ("clorhidrato"), ácido alfa-resorcílico ("alfa-resorcilato"), ácido beta-resorcílico ("beta-resorcilato"), ácido oxálico ("oxalato"), ácido p-anísico ("anisato"), o ácido glutárico ("glutarato"). Preferentemente la sal comprende glutarato, tal como glutarato de anatabina. Preferentemente, la sal de anatabina es glutarato de anatabina. Preferentemente, el glutarato de anatabina es la forma polimórfica descrita anteriormente.

Otro alcaloide preferido es la anabasina. La anabasina puede ser preferentemente una sal de anabasina. La anabasina es un alcaloide de piridina y piperidina que se encuentra en la planta del tabaco arbóreo.

Otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, por ejemplo: un compuesto antiviral tal como aciclovir; un compuesto antiinflamatorio tal como el ácido salicílico, el aceclofenaco o el cetoprofeno; un compuesto antidiabético tal como la metformina o la glipizida; un compuesto antihipertensivo tal como el oxprenolol; un compuesto antiemético tal como la prometazina; un compuesto antidepresivo tal como la seproxetina; un compuesto anticoagulante tal como la picotamida; un broncodilatador tal como clenbuterol; o un compuesto anticanceroso tal como la beta-lapachona.

La cristalinidad beneficiosa y la higroscopicidad reducida pueden lograrse mediante la selección de uno o más parámetros de la composición y del método de fabricación del polvo inhalable. Por ejemplo, el alcaloide puede seleccionarse de manera que sea sólido a temperatura ambiente (por ejemplo, sólido a 25 °C). El alcaloide puede ser un sólido a o por debajo de 30 °C, o a 25 °C.

El método de liofilización y molienda forma partículas compuestas que contienen cada una alcaloide y alcohol de azúcar. El alcaloide puede dispersarse dentro de una matriz de alcohol de azúcar. Preferentemente, el alcaloide es una sal sólida estable a 25 °C. Preferentemente el alcaloide es una sal sólida estable a 25 °C y se encuentra dentro de una matriz cristalina de alcohol de azúcar que forma una partícula o partícula compuesta.

De conformidad con la presente invención, la etapa de combinación incluye preferentemente combinar un alcohol de azúcar con un alcaloide y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida para formar una composición seca cristalina. A continuación, la composición seca cristalina se muele para formar partículas de polvo seco cristalinas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 5 micrómetros o menos. Al menos cada

una de las partículas de polvo seco cristalinas seleccionadas pueden comprender un alcaloide sólido disperso en una matriz de alcohol de azúcar cristalina.

Los azúcares incluyen lactosa, que puede estar presente en el polvo sólido como monohidrato de lactosa.

Los alcoholes de azúcar incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y sus estereoisómeros, eritritol, adonitol, xilitol, arabitol, manitol, sorbitol, mioinositol, y similares. El alcohol de azúcar que se usa en el presente método incluye eritritol, mioinositol, adonitol, manitol y xilitol, o una de sus combinaciones. Preferentemente, el alcohol de azúcar se selecciona de eritritol ($T_g = -44\text{ }^{\circ}\text{C}$), manitol ($T_g = 13\text{ }^{\circ}\text{C}$), mioinositol ($T_g = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$), estereoisómeros de los mismos y sus combinaciones. Preferentemente, el alcohol de azúcar es eritritol, manitol o mioinositol.

La composición seca cristalina formada mediante liofilización se muele para lograr un tamaño de partícula final deseado (por ejemplo, reducido de un tamaño de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 2 micrómetros). El polvo inhalable o las partículas de polvo seco cristalinas pueden tener un tamaño final de partícula en un intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros, o de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3 micrómetros, o de 1,5 micrómetros a 2,5 micrómetros.

El polvo inhalable puede incluir además un aminoácido. El aminoácido puede añadirse al alcaloide y al alcohol de azúcar antes de la etapa de liofilización. El aminoácido puede añadirse a las partículas de polvo seco cristalinas después de la etapa de liofilización. Por ejemplo, la composición seca cristalina o las partículas formadas por liofilización pueden someterse a una molienda conjunta (por ejemplo, molidas por chorro) con partículas de aminoácidos. La molienda conjunta puede hacer que el aminoácido cubra, al menos parcialmente, las partículas de polvo seco cristalinas. La molienda conjunta puede lograr además el tamaño final de partícula deseado (por ejemplo, reducido de un tamaño de partícula de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 2 micrómetros).

La etapa de combinación puede incluir preferentemente combinar un alcohol de azúcar con un alcaloide, un aminoácido y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida para formar una composición seca cristalina. A continuación, la composición seca cristalina se muele para formar partículas de polvo seco cristalinas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 5 micrómetros o menos. Al menos las partículas de polvo seco seleccionadas pueden comprender cada una un recubrimiento de aminoácido de las partículas de polvo seco cristalinas que comprenden el alcaloide sólido disperso dentro de una matriz cristalina de azúcar o una matriz de alcohol de azúcar cristalina.

El aminoácido puede comprender histidina, alanina, isoleucina, arginina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, pirrolisina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, o una de sus combinaciones. Preferentemente, el aminoácido comprende leucina, tal como L-leucina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender 5 % en peso o más o 10 % en peso o más de aminoácidos, y 30 % en peso o menos o 25 % en peso o menos de aminoácidos en peso de las partículas de polvo seco cristalinas. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden incluir de 5 % en peso a 30 % en peso, de 10 % en peso a 30 % en peso, de 15 % en peso a 25 % en peso, de aminoácidos en peso de las partículas de polvo seco cristalinas.

Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender 5 % en peso o más o 10 % en peso o más de leucina, y 30 % en peso o menos o 25 % en peso o menos de leucina en peso de las partículas de polvo seco cristalinas. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden incluir de 5 % en peso a 30 % en peso, de 10 % en peso a 30 % en peso, de 15 % en peso a 25 % en peso, de leucina en peso de las partículas de polvo seco cristalinas.

Proporcionar un aminoácido, tal como la L-leucina, con las partículas de polvo seco cristalinas puede reducir las fuerzas de adhesión de las partículas de polvo seco cristalinas y puede reducir la atracción entre las partículas y por tanto reducir aún más la aglomeración de las partículas.

Las partículas de polvo seco cristalinas o partículas de polvo seco cristalinas pueden formar preferentemente una población homogénea de partículas, donde cada partícula incluye el alcaloide, el alcohol de azúcar y aminoácidos opcionales. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de alcaloide, de 99 a aproximadamente 50 % de alcohol de azúcar, y opcionalmente de 1 a aproximadamente 40 % de aminoácidos. Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de alcaloide, de 80 a aproximadamente 70 % de alcohol de azúcar, y de 15 a aproximadamente 25 % de aminoácidos.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de alcaloide, de 99 a aproximadamente 60 % de alcohol de azúcar, y opcionalmente de 10 a aproximadamente 30 % de aminoácidos. Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de alcaloide, de 85 a aproximadamente 65 % de alcohol de azúcar, y de 10 a aproximadamente 30 % de aminoácidos.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de nicotina, de 99 a aproximadamente 60 % de alcohol de azúcar, y opcionalmente de 10 a aproximadamente 30 % de aminoácidos. Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % de nicotina, de 85 a aproximadamente 65 % de alcohol de azúcar, y de 10 a aproximadamente 30 % de aminoácidos.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender aproximadamente 60 % en peso o más de alcohol de azúcar, y 10 % o más de aminoácido y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de sal de alcaloide sólida.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender una sal sólida de un alcaloide; y un alcohol de azúcar que comprende manitol, eritritol, mioinositol, adonitol, xilitol, o una de sus combinaciones.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con un compuesto alcaloide y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con un compuesto de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con aspartato de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con bitartrato de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con glutarato de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con malato de nicotina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con glutarato de anatabina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

La etapa de combinación puede comprender combinar manitol, eritritol o mioinositol con anabasina y un portador líquido para formar una mezcla líquida, y las etapas de liofilización y molienda forman partículas de polvo seco cristalinas.

El método da como resultado partículas de polvo seco cristalinas que contienen el alcaloide y son adecuadas para la inhalación. Ventajosamente, el método da como resultado partículas de polvo seco cristalinas que presentan una higroscopicidad baja o reducida. El método da como resultado partículas de polvo seco cristalinas que no absorben fácilmente agua o humedad cuando se exponen a condiciones húmedas o tropicales. El método da como resultado partículas de polvo seco cristalinas que no se aglomeran fácilmente cuando se exponen a condiciones húmedas o tropicales. Además ventajosamente, el método da como resultado partículas de polvo seco cristalinas que son estables y poseen una larga vida útil.

El método de la presente descripción puede usarse para fabricar polvos inhalables con varios alcaloides, según se desee. En algunas modalidades, el alcaloide comprende un alcaloide. Por ejemplo, el alcaloide puede comprender nicotina o anatabina o anabasina.

La sal puede formarse durante el método (durante la etapa de combinación) o puede formarse antes de la etapa de combinación. Por ejemplo, un alcaloide de base libre puede mezclarse con ácido aspártico, ácido gentílico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido mucónico, ácido clorhídrico, ácido alfa-resorcílico, ácido beta-resorcílico, ácido oxálico, ácido p-anísico, ácido glutárico, o una de sus combinaciones, preferentemente ácido aspártico, ácido tartárico o ácido glutárico. El ácido puede mezclarse con el alcaloide de base libre en cualquier relación adecuada en dependencia de la forma de sal deseada y la velocidad de reacción. Por ejemplo, un ácido monoprótico tal como el ácido benzoico puede combinarse con nicotina en aproximadamente una relación molar 1:1 para proporcionar una sal de nicotina monoprotonada.

- La cantidad de alcaloide puede seleccionarse en base al uso deseado o conveniente del polvo inhalable. Por ejemplo, la cantidad de alcaloide puede estar entre 0,5 % en peso y 10 % en peso del peso total de las partículas de polvo seco cristalinas. En algunas modalidades, las partículas de polvo seco cristalinas comprenden 0,5 % en peso o más, 1 % en peso o más, 2 % en peso o más, o 3 % en peso o más del alcaloide, y 12 % en peso o menos, 10 % en peso o menos, 9 % en peso o menos, 8 % en peso o menos, o 7 % en peso o menos, del alcaloide, o de 0,5 % en peso a 10 % en peso, de 1 % en peso a 8 % en peso, de 1,5 % en peso a 6 % en peso, o de 2 % en peso a 5 % en peso del alcaloide.
- En algunas modalidades, las partículas de polvo seco cristalinas comprenden 0,5 % en peso o más, 1 % en peso o más, 2 % en peso o más, o 3 % en peso o más de nicotina, y 12 % en peso o menos, 10 % en peso o menos, 9 % en peso o menos, 8 % en peso o menos, o 7 % en peso o menos, de nicotina, o de 0,5 % en peso a 10 % en peso, de 1 % en peso a 8 % en peso, de 1,5 % en peso a 6 % en peso, o de 2 % en peso a 5 % en peso de nicotina.
- La cantidad de alcaloide también puede seleccionarse sobre una base por dosis. El polvo inhalable puede empacarse en forma de dosis única o en forma de dosis múltiples. Por ejemplo, el polvo inhalable puede comprender 0,5 mg o más, 1 mg o más, 2 mg o más, o 5 mg o más del alcaloide por dosis. El polvo inhalable puede comprender 500 mg o menos, 200 mg o menos, 100 mg o menos, 50 mg o menos, 20 mg o menos, o 10 mg o menos del alcaloide por dosis. En algunas modalidades, el polvo inhalable comprende de 0,01 a 10 mg de anatabina o nicotina o anabasina por dosis, de 0,05 a 5 mg de anatabina o nicotina o anabasina por dosis, o de 0,1 a 1 mg de anatabina o nicotina o anabasina por dosis.
- La composición en polvo inhalable se fabrica mediante un método que comprende combinar un alcohol de azúcar con el alcaloide y un portador líquido para formar una mezcla líquida. La mezcla líquida se liofiliza y luego se muele para formar partículas de polvo seco cristalinas. Preferentemente el portador líquido es acuoso. Preferentemente el portador líquido es agua. Preferentemente el portador líquido es al menos aproximadamente 95 % de agua, o al menos 99 % de agua, o 100 % de agua (en base al peso total del portador líquido).
- El portador líquido también puede comprender un solvente orgánico, tal como un alcohol que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un éster alifático que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, un éter lineal o cíclico alifático que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, una cetona alifática que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, metanol, etanol, acetona o acetonitrilo.
- La mezcla líquida puede liofilizarse a una temperatura y presión que permita deshidratar la mezcla líquida congelada mediante sublimación. Tales temperaturas y presión de liofilización pueden usarse para preparar un polvo de nicotina seco cristalino y para minimizar la pérdida o degradación de la nicotina durante la deshidratación. La temperatura de liofilización es la temperatura de la atmósfera que entra en contacto con la mezcla líquida o la composición deshidratante. La presión de liofilización es la presión de la atmósfera que entra en contacto con la mezcla líquida o la composición deshidratante.
- La etapa de liofilización puede incluir dos o más cambios en la temperatura o presión para los intervalos de tiempo prescritos. La etapa de liofilización puede incluir: un intervalo de congelación inicial, luego un intervalo de secado primario, y luego un intervalo de secado secundario.
- El intervalo de congelación inicial puede enfriar la mezcla líquida por debajo de su punto triple para asegurar que se produzca la sublimación en lugar de la fusión durante los intervalos o pasos de liofilización posteriores. El intervalo de congelación inicial puede tener una presión que es aproximadamente presión estándar o presión atmosférica.
- El intervalo de congelación inicial puede reducir la temperatura de la mezcla líquida a una temperatura de al menos 10 grados centígrados por debajo de su punto triple, o al menos 15 grados centígrados por debajo de su punto triple, o al menos 20 grados centígrados por debajo de su punto triple, o en un intervalo de 10 a 30 grados centígrados por debajo de su punto triple, o en un intervalo de 15 a 25 grados centígrados por debajo de su punto triple, o aproximadamente 20 grados centígrados por debajo de su punto triple. El punto triple para el agua es de aproximadamente 0 grados centígrados.
- El intervalo de congelación inicial puede ser de 5 horas a 40 horas para asegurar el enfriamiento completo de la mezcla líquida por debajo de su punto triple. El intervalo de congelación inicial puede ser de 10 horas a 30 horas. El intervalo de congelación inicial puede ser de 15 horas a 25 horas. El intervalo de congelación inicial puede ser de aproximadamente 20 horas.
- El intervalo de congelación inicial puede estar en un intervalo de 10 a 30 grados centígrados por debajo de su punto triple para un intervalo de tiempo de 10 horas a 30 horas. El intervalo de congelación inicial puede estar en un intervalo de 15 a 25 grados centígrados por debajo de su punto triple para un intervalo de tiempo de 15 horas a 25 horas. El intervalo de congelación inicial puede ser de aproximadamente 20 grados centígrados por debajo de su punto triple durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 20 horas.

El intervalo de secado primario puede enfriar la mezcla líquida por debajo de su punto triple y reducir la presión a un vacío sustancial para asegurar que se produzca la sublimación en lugar de la fusión. La mayor parte del hielo se elimina con el intervalo de secado primario. La presión durante el intervalo de secado primario puede estar en el intervalo de 0,5 mbar a 100 mbar, o de 0,5 mbar a 50 mbar, o de 0,5 mbar a 10 mbar, o de 0,5 mbar a 1 mbar, o de 0,5 mbar a 0,7 mbar.

El intervalo de secado primario puede reducir la temperatura de la mezcla líquida a una temperatura de al menos 20 grados centígrados por debajo de su punto triple, o al menos 30 grados centígrados por debajo de su punto triple, o al menos 40 grados centígrados por debajo de su punto triple, o en un intervalo de 20 a 60 grados centígrados por debajo de su punto triple, o en un intervalo de 30 a 50 grados centígrados por debajo de su punto triple, o aproximadamente 40 grados centígrados por debajo de su punto triple.

El intervalo de secado primario puede ser de 1 hora a 15 horas. El intervalo de secado primario puede ser de 2 horas a 10 horas. El intervalo de secado primario puede ser de 4 horas a 8 horas. El intervalo de secado primario puede ser de aproximadamente 6 horas.

El intervalo de secado primario puede estar en un intervalo de 30 a 50 grados centígrados por debajo de su punto triple durante un intervalo de tiempo de 2 horas a 10 horas. El intervalo de secado primario puede ser de aproximadamente 40 grados centígrados por debajo de su punto triple durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 6 horas.

El intervalo de secado secundario elimina el portador líquido congelado restante de la composición, lo que da como resultado la composición seca cristalina. El intervalo de secado secundario puede aumentar lentamente la temperatura de secado primario a lo largo del intervalo de tiempo. La presión durante el intervalo de secado secundario puede variar de 0,5 mbar a 100 mbar, o de 0,5 mbar a 50 mbar, o de 0,5 mbar a 10 mbar, o de 0,5 mbar a 1 mbar, o de 0,5 mbar a 0,7 mbar.

La temperatura de secado secundario puede aumentar a una velocidad de 1 o 2 o 3 o 4 grados centígrados por hora de intervalo de secado secundario. La temperatura de secado secundario puede comenzar a la temperatura de secado primario y terminar en el punto triple a 40 grados centígrados por encima del punto triple, o de 10 a 30 grados centígrados por encima de su punto triple, o de 15 a 25 grados centígrados por encima de su punto triple, o aproximadamente 20 grados centígrados por encima de su punto triple. Alternativamente, la temperatura de secado secundario puede comenzar a la temperatura de secado primario y terminar a aproximadamente 25 grados centígrados.

El intervalo de secado secundario puede ser de 15 horas a 50 horas. El intervalo de secado secundario puede ser de 20 horas a 40 horas. El intervalo de secado secundario puede ser de 25 horas a 35 horas. El intervalo de secado secundario puede ser de aproximadamente 30 horas.

Cuando el portador líquido es agua, el intervalo de secado secundario puede estar en una rampa de -30 grados centígrados a -50 grados centígrados a una temperatura de 10 grados centígrados a 30 grados centígrados durante un intervalo de tiempo de 20 horas a 40 horas. El intervalo de secado secundario puede estar en una rampa de -30 grados centígrados a -50 grados centígrados a una temperatura de 15 grados centígrados a 25 grados centígrados durante un intervalo de tiempo de 25 horas a 35 horas.

A continuación, la composición seca cristalina puede mantenerse durante un intervalo de retención a una temperatura de 10 grados centígrados a 30 grados centígrados durante un intervalo de tiempo de 20 horas a 40 horas. El intervalo de retención puede tener una presión que es aproximadamente la presión estándar o la presión atmosférica. Alternativamente, el intervalo de retención puede tener una presión que está en el intervalo de 0,5 mbar a 100 mbar, o de 0,5 mbar a 50 mbar, o de 0,5 mbar a 10 mbar, o de 0,5 mbar a 1 mbar, o de 0,5 mbar a 0,7 mbar.

A continuación, la composición seca cristalina puede molerse para formar las partículas de polvo seco cristalinas descritas en la presente descripción.

Como resultado de haberse liofilizado a partir de una mezcla líquida del alcaloide y alcohol de azúcar y luego molerse, las partículas de polvo seco cristalinas contienen alcaloide que está disperso por toda la partícula en una matriz de alcohol de azúcar. La matriz de alcohol de azúcar cristalino puede ayudar a proteger el alcaloide de factores ambientales, tales como la alta temperatura y la humedad. La matriz de alcohol de azúcar cristalino también ayuda a minimizar la aglomeración y mantener una buena fluidez y propiedades aerodinámicas de las partículas de polvo seco cristalinas. Sin embargo, una vez que las partículas de polvo seco cristalinas alcanzan los pulmones de un usuario, las partículas de polvo seco cristalinas se disuelven rápidamente, lo que ayuda a proporcionar una captación rápida del alcaloide.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden tener un tamaño de partícula de 5 µm o menos, o en el intervalo de 0,5 µm a 5 µm, o de 0,75 µm a 5 µm, o de 1 µm a 5 µm, o de 1 µm a 3 µm, o de 1,5 µm a 2,5 µm. El intervalo de tamaño de partícula deseado puede lograrse mediante liofilización, molienda, tamizado, o una de sus combinaciones.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden tener un pH (en solución) en un intervalo recomendado para el consumo humano. En algunas modalidades, las partículas de polvo seco cristalinas tienen un pH de 6 o menos, 7 o menos, u 8 o menos, o entre 3 y 8, o entre 3 y 6, o entre 6 y 8 cuando se disuelven en agua. El pH de las partículas de polvo seco cristalinas puede medirse al reconstituir el polvo en agua desionizada a una concentración de 1 mg/ml y medir el pH de la solución resultante a temperatura y presión estándar. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden formularse sin el uso de un tampón adicional. Pueden considerarse agentes tamponadores adicionales los compuestos capaces de tamponar (por ejemplo, sales, ácidos, bases y sus combinaciones) distintos del ácido utilizado para formar la sal con el alcaloide, o el aminoácido incluido en las partículas de polvo seco cristalinas. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden estar libres de surfactantes.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden mezclarse adicionalmente con una segunda población de partículas para formar un sistema de polvos. Preferentemente, la segunda población de partículas tiene un tamaño de partícula diferente o un tamaño de partícula mayor que las partículas de polvo seco cristalinas. Por ejemplo, la segunda población de partículas puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 20 μm o mayor, o aproximadamente 50 μm o mayor, 200 μm o menor, 150 μm o menor, o en un intervalo de 50 μm a 200 μm , o de 50 μm a 150 μm . La segunda población de partículas puede tener cualquier distribución de tamaño útil para su suministro por inhalación selectiva en la boca o cavidad bucal de un usuario. La segunda población más grande de partículas saborizantes puede ayudar en el suministro de las partículas de polvo seco cristalinas al flujo de aire de inhalación al usuario.

Las partículas de polvo seco cristalinas y la segunda población de partículas pueden combinarse en cualquier cantidad relativa útil de manera que la segunda población de partículas sea detectada por el usuario cuando se consuma con las partículas de polvo seco cristalinas. Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas y la segunda población de partículas forman al menos aproximadamente 90 % en peso, al menos aproximadamente 95 % en peso o al menos aproximadamente 99 % en peso o 100 % en peso del peso total del sistema de polvos.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden mezclarse adicionalmente con una segunda población de partículas saborizantes para formar un sistema de polvos. Preferentemente, la segunda población de partículas saborizantes tiene un tamaño de partícula diferente o un tamaño de partícula mayor que las partículas de polvo seco cristalinas. Por ejemplo, las partículas saborizantes pueden tener un tamaño de partícula de aproximadamente 20 μm o mayor, o aproximadamente 50 μm o mayor, 200 μm o menor, 150 μm o menor, o en un intervalo de 50 μm a 200 μm , o de 50 μm a 150 μm . La segunda población de partículas saborizantes puede tener cualquier distribución de tamaño útil para su suministro por inhalación selectiva en la boca o cavidad bucal de un usuario. La segunda población más grande de partículas saborizantes puede ayudar en el suministro de las partículas de polvo seco cristalinas al flujo de aire de inhalación al usuario.

Las partículas de polvo seco cristalinas y la segunda población de partículas saborizantes pueden combinarse en cualquier cantidad relativa útil de manera que el usuario detecte la segunda población de partículas saborizantes cuando se consuman con las partículas de polvo seco cristalinas. Preferentemente, las partículas de polvo seco cristalinas y la segunda población de partículas saborizantes forman al menos aproximadamente 90 % en peso, o al menos aproximadamente 95 % en peso o al menos aproximadamente 99 % en peso o 100 % en peso del peso total del sistema de polvos.

Las partículas de polvo seco cristalinas o el sistema de polvos pueden proporcionarse en una forma de dosificación adecuada. Por ejemplo, las partículas de polvo seco cristalinas o el sistema de polvos pueden proporcionarse en una cápsula. La forma de dosificación (por ejemplo, cápsula) puede configurarse para su uso en un inhalador adecuado. Por ejemplo, la cápsula puede utilizarse en un dispositivo inhalador que tiene una cavidad de la cápsula. La gestión del flujo de aire a través de una cavidad de la cápsula del dispositivo inhalador puede hacer que una cápsula contenida en el mismo gire durante la inhalación y el consumo. La cápsula puede contener partículas de polvo seco cristalinas o sistema de polvos.

De conformidad con una modalidad, las partículas de polvo seco cristalinas o el sistema de polvos se formulan para tener una higroscopicidad reducida y una tendencia reducida a aglomerarse o agruparse si el agua o la humedad entra en contacto con las partículas de polvo seco cristalinas. La rotación de una cápsula perforada puede suspender y aerosolizar las partículas de polvo seco cristalinas o el sistema de polvo liberado de la cápsula perforada en el aire de inhalación que se mueve a través del dispositivo inhalador. Las partículas saborizantes opcionales pueden ser más grandes que las partículas de polvo seco cristalinas y pueden ayudar a la transportación de las partículas de polvo seco cristalinas al usuario, mientras que las partículas saborizantes se depositan preferentemente en la boca o cavidad bucal del usuario. Las partículas de polvo seco cristalinas y las partículas saborizantes opcionales pueden suministrarse con el dispositivo inhalador a velocidades de flujo de aire o de inhalación que estén dentro de las velocidades de flujo de inhalación o de aire del régimen convencional para fumadores.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender una dosis terapéuticamente efectiva del alcaloide, tal como glutarato de anatabina. La anatabina (por ejemplo, glutarato de anatabina) puede administrarse a un individuo para reducir un síntoma o un trastorno que comprende un componente inflamatorio mediado por NF κ B y/o para reducir el riesgo de desarrollar tal trastorno. El componente inflamatorio mediado por NF κ B puede estar asociado con una inflamación crónica que se produce, por ejemplo, en la tiroiditis, el cáncer, la artritis, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. Las partículas de polvo seco cristalinas que comprenden anatabina pueden tener un efecto

inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). Alternativa o adicionalmente, las partículas de polvo seco cristalinas que comprenden anatabina pueden tener un efecto de inhibición de la fosforilación de STAT3.

El alcohol de azúcar se selecciona de eritritol, mioinositol, adonitol, manitol y xilitol, o una de sus combinaciones.

5 Preferentemente, el alcohol de azúcar se selecciona de eritritol, mioinositol y manitol. Preferentemente el alcohol de azúcar es eritritol o mioinositol.

El alcohol de azúcar puede tener una solubilidad de 75 g o menos, 60 g o menos, 50 g o menos, o 30 g o menos en 100 g de agua a 25 °C.

10 Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 5 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 4 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 3 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 2,5 % o menos. 15 Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 2 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 1,5 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad de aproximadamente 1 % o menos. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden presentar una higroscopicidad en un intervalo de 0 % a aproximadamente 5 %, o de 0 % a aproximadamente 4 %, o de 0 % a aproximadamente 3 %, o de 0 % a aproximadamente 2 %. 20

La higroscopicidad puede medirse midiendo la captación o absorción de agua (% en peso de aumento) de la muestra en condiciones tropicales (75 % de humedad relativa y 30 grados centígrados de atmósfera) durante un tiempo de duración de 20 minutos. Antes de la exposición a una condición tropical, la muestra se equilibra a 0 % de humedad 25 relativa y 25 grados centígrados de atmósfera durante 24 horas para reducir o remover el agua no unida de la muestra. El valor de higroscopicidad se mide mediante el uso de un "Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High Load" fabricado por ProUmid GmbH & Co. KG, como se describe en los Ejemplos a continuación.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden fabricarse mediante la mezcla del alcaloide con un ácido o base, el alcohol de azúcar y el portador líquido en una mezcla líquida fluida, y liofilizando la mezcla fluida. El uso de un ácido 30 o base puede conducir a la formación de una sal del alcaloide que es sólida a temperatura ambiente. Esto puede ser ventajoso ya que permite la incorporación de alcaloides que no son sólidos a temperatura ambiente o puede proporcionar un sólido con propiedades físicas preferibles. El método puede comprender además añadir un aminoácido a las partículas de polvo seco cristalinas o mezcla líquida fluida. El método puede comprender además 35 combinar un aminoácido con el azúcar, alcaloide y ácido para formar la mezcla. El método puede comprender además añadir un aminoácido tanto a la mezcla líquida como a las partículas.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden fabricarse mediante la mezcla del alcaloide con un ácido, el alcohol de azúcar y el portador líquido en una mezcla líquida fluida, y liofilizando la mezcla fluida. El uso de un ácido puede 40 conducir a la formación de una sal del alcaloide que es sólida a temperatura ambiente. Esto puede ser ventajoso ya que permite la incorporación de alcaloides que no son sólidos a temperatura ambiente o puede proporcionar un sólido con propiedades físicas preferibles. Se encontró que esto es particularmente útil cuando el alcaloide es nicotina o anatabina o anabasina. El método puede comprender además añadir un aminoácido a las partículas de polvo seco cristalinas. El método puede comprender además combinar un aminoácido con el azúcar, alcaloide y ácido para formar 45 la mezcla. El método puede comprender además añadir un aminoácido tanto a la mezcla líquida como a las partículas de polvo seco cristalinas.

Preferentemente, el método comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con un alcaloide y agua para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida y luego moler la composición seca cristalina para formar partículas de 50 polvo seco cristalinas.

Preferentemente, el método comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con nicotina y agua para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida y luego moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo 55 seco cristalinas.

Preferentemente, el método comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con anatabina y agua para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida y luego moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo 60 seco cristalinas.

Preferentemente, el método comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con anabasina y agua para formar una mezcla líquida, y liofilizar la mezcla líquida y luego moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo 65 seco cristalinas.

Preferentemente, al menos las partículas de polvo seco cristalinas seleccionadas comprenden cada una sal de alcaloide sólida dispersa dentro de una matriz cristalina de manitol, una matriz de eritritol cristalina o una matriz de mioinositol cristalina.

Preferentemente, al menos las partículas de polvo seco cristalinas seleccionadas comprenden cada una sal de nicotina sólida dispersa dentro de una matriz cristalina de manitol, una matriz de eritritol cristalina o una matriz de mioinositol cristalina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender aspartato de nicotina; manitol, mioinositol, o eritritol; y leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 8 % en peso de aspartato de nicotina, de 70 % en peso a 99 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 0 % en peso a 29 % en peso de leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 8 % en peso de aspartato de nicotina, de 70 % en peso a 80 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 15 % en peso a 25 % en peso de leucina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender bitartrato de nicotina; manitol, mioinositol, o eritritol; y leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 8 % en peso de bitartrato de nicotina, de 70 % en peso a 80 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 15 % en peso a 25 % en peso de leucina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender glutarato de nicotina; manitol, mioinositol, o eritritol; y leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 8 % en peso de glutarato de nicotina, de 70 % en peso a 80 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 15 % en peso a 25 % en peso de leucina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender malato de nicotina; manitol, mioinositol, o eritritol; y leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 8 % en peso de malato de nicotina, de 70 % en peso a 80 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 15 % en peso a 25 % en peso de leucina.

Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender glutarato de anatabina; manitol, mioinositol o eritritol; y leucina. Las partículas de polvo seco cristalinas pueden comprender de 1 % en peso a 10 % en peso de glutarato de anatabina, de 70 % en peso a 80 % en peso de manitol, mioinositol o eritritol, y de 15 % en peso a 25 % en peso de leucina.

En algunas modalidades, las partículas de polvo seco cristalinas pueden estar libres de manitol cuando el alcaloide es aspartato.

El método de la presente descripción resulta en una matriz de azúcar cristalina que ayuda a proteger al alcaloide de factores ambientales, tales como alta temperatura y humedad. La matriz de azúcar cristalina también ayuda a minimizar la aglomeración y mantener una buena fluidez y propiedades aerodinámicas del polvo inhalable. Sin embargo, una vez que el polvo inhalable alcanza los pulmones del usuario, las partículas se disuelven rápidamente, lo que ayuda a proporcionar una rápida captación del alcaloide.

El método también permite una fabricación de alto rendimiento del polvo inhalable sin comprometer las propiedades físicas y químicas de las partículas de polvo seco cristalinas o del alcaloide.

La menor higroscopicidad de las partículas de polvo seco cristalinas puede ayudar a minimizar las pérdidas de la composición debido a la aglomeración, pegajosidad o licuefacción. Esto puede proporcionar un mejor control del tamaño de partícula de las partículas de polvo seco cristalinas, el tamaño de la dosis y la composición química de las partículas de polvo seco cristalinas suministradas al consumidor. Además de tener una menor higroscopicidad y, por lo tanto, una vida útil mayor, las partículas de polvo seco cristalinas pueden tener ventajosamente propiedades aerodinámicas mejoradas. Por ejemplo, un consumidor puede ser capaz de consumir más de la mitad de las partículas de polvo seco cristalinas contenidas en un cartucho o cápsula. Debido a que las partículas de polvo seco cristalinas no absorben fácilmente agua, un consumidor puede ser capaz de obtener más sesiones de uso o bocanadas de un único cartucho o cápsula. Las partículas de polvo seco cristalinas también pueden proporcionarse en formas de dosificación más grandes, tales como cartuchos o cápsulas, debido al hecho de que la calidad de las partículas de polvo seco cristalinas no se ve comprometida poco después de la abertura del empaque.

El término "tamaño de partículas" se usa aquí para referirse al diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de la partícula o conjunto de partículas, a menos que se indique de cualquier otra manera. Tales valores se basan en la distribución de los diámetros de partículas aerodinámicos definidos como el diámetro de una esfera con una densidad de 1 g/cm³ que tiene el mismo comportamiento aerodinámico que la partícula que se caracteriza.

En particular, para un sistema de polvos se hace comúnmente referencia al diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD), una de las métricas más ampliamente adoptadas como un descriptor de número único de la distribución aerodinámica del tamaño de las partículas. El MMAD es una Figura derivada estadísticamente para una muestra de partículas: a manera de ejemplo, un MMAD de 5 micrómetros significa que el 50 por ciento de la masa total de la muestra estará presente en partículas que tienen diámetros aerodinámicos de menos de 5 micrómetros, y que el 50 por ciento restante de la masa total de la muestra estará presente en partículas que tienen un diámetro aerodinámico

mayor que 5 micrómetros. En el contexto de la presente invención, cuando se describe un sistema de polvos, el término "tamaño de partícula" se refiere al MMAD del sistema de polvos.

El MMAD de un sistema de polvos se mide con un impactador en cascada. Los impactadores en cascada son instrumentos que se han usado ampliamente para el muestreo y la separación de partículas en el aire para determinar la clasificación por tamaño aerodinámico de las partículas de aerosol. En la práctica, los impactadores en cascada separan una muestra entrante en fracciones discretas sobre la base de la inercia de las partículas, que es una función del tamaño, la densidad y la velocidad de las partículas. Un impactador en cascada típicamente comprende una serie de etapas, cada una de las cuales comprende una placa con una disposición de toberas específica y una superficie de recolección. A medida que tanto el tamaño de la tobera como el área total de la tobera disminuyen con el aumento del número de etapas, la velocidad del aire cargado de muestra aumenta a medida que avanza a través del instrumento. En cada etapa, las partículas con suficiente inercia se liberan de la corriente de aire predominante para impactar en la superficie de recolección. Por lo tanto, a cualquier velocidad de flujo dada, cada etapa se asocia con un diámetro de corte, una Figura que define el tamaño de las partículas recogidas. Con el aumento del número de etapas, la velocidad aumenta y, por lo tanto, el diámetro de corte de la etapa disminuye. Por lo tanto, el diámetro de corte asociado con una etapa dada es una función de la velocidad de flujo de aire usada para la prueba. Para reflejar el rendimiento durante el uso, los nebulizadores se prueban habitualmente a 15 l/min y los inhaladores de polvo seco pueden probarse a velocidades de flujo de hasta 100 l/min.

Preferentemente, en el contexto de la presente invención, el MMAD de un sistema de polvos se mide con un Impactador de próxima generación (NGI) 170 (disponible en Copley Scientific AG). El NGI es un impactador en cascada clasificador de partículas de alto rendimiento y precisión que tiene siete etapas más un colector de microorificio (MOC). Las características y el principio de operación de un NGI se describen, por ejemplo, en *Marple y otros*, Journal of Aerosol Medicine – Volumen 16, Número 3 (2003). Con mayor preferencia, las mediciones se llevan a cabo a 20 ± 3 grados centígrados y humedad relativa de 35 ± 5 por ciento.

Una formulación de polvo seco típicamente contiene menos de o igual a aproximadamente 15 por ciento en peso de humedad, preferentemente menos de o igual a aproximadamente 10 por ciento de humedad, incluso con mayor preferencia menos de o igual a aproximadamente 6 por ciento en peso de humedad. Con la máxima preferencia, una formulación de polvo seco contiene menos de o igual a aproximadamente 5 por ciento en peso de humedad o incluso menos de o igual a aproximadamente 3 por ciento en peso de humedad o incluso menos de o igual a aproximadamente 1 por ciento en peso de humedad.

Todos los valores indicados como porcentaje se suponen por ciento en peso basados en el peso total.

Todos los términos científicos y técnicos usados en la presente descripción tienen significados que se usan comúnmente en la técnica a menos que se especifique de cualquier otra manera. Las definiciones proporcionadas en la presente descripción son para facilitar el entendimiento de ciertos términos usados frecuentemente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, los formas en singular "un", "uno", y "el" abarcan modalidades que tienen referentes en plural, a menos que el contenido dicte claramente de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, "o" se emplea generalmente en un sentido que incluye "y/o" a menos que el contenido claramente indique de cualquier otra manera. El término "y/o" implica uno o todos los elementos enumerados o una combinación de cualquiera de dos o más elementos enumerados.

Como se usa en la presente descripción, "tiene", "que tiene", "incluye", "que incluye", "comprende", "que comprende" o similares se usan en su sentido amplio, y generalmente implican "que incluyen, pero no se limitan a". Se entenderá que la expresión "que consiste esencialmente en", "consiste en" y similares se incluyen en "que comprende" y similares.

Las palabras "preferido" y "preferentemente" se refieren a modalidades de la invención que pueden lograr ciertos beneficios, bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, otras modalidades pueden preferirse además, bajo la misma u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más modalidades preferidas no implica que otras modalidades no sean útiles y no pretende excluir otras modalidades del alcance de la descripción, que incluye las reivindicaciones.

El término "esencialmente" tal como se usa aquí tiene el mismo significado que "significativamente" y puede entenderse que modifica el término pertinente en al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 % o al menos aproximadamente 98 %. El término "no esencialmente" tal como se usa aquí tiene el mismo significado que "no significativamente", y puede entenderse que tiene el significado inverso de "esencialmente", es decir, modificando el término pertinente en no más del 10 %, no más del 5 %, o no más del 2 %.

La invención se define en las reivindicaciones.

Los ejemplos se describirán ahora con más detalle con referencia a las figuras en las que:

La Figura 1 es un Patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha$) del polimorfo preferido de glutarato de anatabina.

La Figura 2 es un diagrama esquemático de un artículo inhalador ilustrativo.

El artículo inhalador ilustrativo 10 de la Figura 2 incluye un cuerpo cilíndrico alargado que se extiende desde un extremo de boquilla 11 hasta un extremo distal 12. Una cavidad de la cápsula 20 se define dentro del cuerpo cilíndrico alargado. Una cápsula 30 está contenida dentro de la cavidad de la cápsula 20. Las partículas de polvo seco cristalino descritas en la presente descripción pueden contenerse dentro de la cápsula 30. La cápsula 30 puede perforarse para formar una abertura a través del cuerpo de la cápsula 30 y el aire de inhalación puede fluir a través del artículo inhalador 10 para liberar partículas de polvo seco cristalinas de la cápsula 30 perforada y hacia el flujo de aire de inhalación y fuera del extremo de boquilla 11.

Los dibujos esquemáticos no están necesariamente a escala y se presentan con fines ilustrativos y no taxativos. Los dibujos representan uno o más aspectos descritos en esta descripción. Sin embargo, se entenderá que otros aspectos no representados en el dibujo caen dentro del alcance de esta descripción.

Ejemplos

Una primera mezcla líquida se formó al combinar 2,5 % de nicotina de base libre, 20 % de leucina, 73,4 % de eritritol y 4,1 % de ácido aspártico en agua.

Una segunda mezcla líquida se formó al combinar 7,7 % de bitartrato de nicotina (2,5 % de contenido de nicotina), 20 % de leucina y 73,4 % de eritritol en agua.

Una tercera mezcla líquida se formó al combinar 2,5 % de nicotina de base libre, 20 % de leucina, 73,4 % de eritritol y 2,1 % de ácido glutárico en agua.

A continuación, las mezclas líquidas primera y segunda se liofilizaron de conformidad con la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Parámetro	Equipamiento	Configuración	Duración
Congelación inicial	Congelador de laboratorio	-20 °C	~21 horas
Secado primario	Liofilizador Edwards Supermodulyo	-40 °C	~6 horas
Secado secundario		-40 °C hasta 20 °C +2 °C por hora	~30 horas
Retención		20 °C	~36 horas

Se aplicó una presión de vacío de aproximadamente 0,625–0,650 mbar a los intervalos de secado. La cámara de liofilización se presurizó purgándola con gas nitrógeno y formando la composición seca cristalina. A continuación, la composición seca cristalina se molió mediante el uso de un molino de energía fluida Atritor M3. Las partículas secas cristalinas resultantes produjeron un polvo blanco fino que fluye libremente.

Las partículas secas cristalinas (Muestra A) producidas a partir de la primera mezcla líquida tenían una distribución de tamaño de partícula de: $X_{10}=0,71$ micrómetros, $X_{50}=1,73$ micrómetros, $X_{90}=3,60$ micrómetros y un VMD=1,98.

Las partículas secas cristalinas (Muestra B) producidas a partir de la segunda mezcla líquida tenían una distribución de tamaño de partícula de: $X_{10}=0,72$ micrómetros, $X_{50}=1,75$ micrómetros, $X_{90}=3,68$ micrómetros y un VMD=2,02.

Se produce una primera muestra comparativa "Ej Comp1" utilizando un azúcar amorfo trehalosa (solubilidad 69 g/100 ml de agua a 25 °C) utilizando una mezcla líquida comparativa formada al combinar 2,5 % de nicotina de base libre, 10 % de leucina, 86,25 % de trehalosa, 1,25 % de ácido láctico en agua. La mezcla líquida comparativa se alimentó a un secador por atomizado (Buchi B-290) que operaba con una primera condición establecida (5,5 bar, 70 °C y velocidad de alimentación de 3 g/min) para formar partículas de polvo seco amorfas.

Una segunda muestra comparativa "Ej Comp2" se produce mediante el uso de la primera mezcla líquida anterior, pero se seca por pulverización y se muele para formar las partículas de polvo seco cristalinas. La primera mezcla líquida se alimentó a un secador por atomizado (Buchi B-290) que operaba con una primera condición establecida (3,0 bar, 50 °C y velocidad de alimentación de 2,5 g/min) para formar partículas de polvo seco cristalinas.

Las partículas secas cristalinas (Muestra A) producidas a partir de la primera mezcla líquida, y la primera muestra comparativa "Ej Comp1", y la segunda muestra comparativa "Ej Comp2" se prueban mediante el uso de una prueba de generación de aerosol en condiciones tropicales.

Aproximadamente 50 gramos de cada muestra de polvo se cargó en una cápsula y la cápsula se colocó en un dispositivo inhalador y se perforó. El aire de inhalación (75 % de humedad relativa y 30 grados centígrados) se pasó a través del inhalador a una velocidad de bocanada de 80 ml por cada dos segundos para un total de 20 bocanadas. El dispositivo de inhalación se pesó antes y después de la prueba de generación de aerosol para determinar la cantidad de cada muestra que se liberó de la cápsula.

- La muestra A liberó 29 gramos.
- La muestra comparativa "Ej Comp2" liberó 26 gramos.
- En realidad, la muestra comparativa "Ej Comp1" aumentó su peso en 0,1 gramos, lo que indica que se absorbió más agua que la muestra liberada.

Se forman partículas de polvo seco cristalinas adicionales (mediante el uso de las formulaciones enumeradas en la Tabla 2 más abajo) mediante el uso de los parámetros de liofilización y molienda expuestos en el ejemplo anterior.

Tabla 2

Muestra	Nicotina %	Ácido aspártico %	Leucina %	% de azúcar o alcohol de azúcar
A	2,5	4,1	20	73,4 – Manitol
B	2,5	4,1	20	73,4 – Mioinositol
C	2,5	4,1	20	73,4 – Adonitol
D	2,5	4,1	20	73,4 – Monohidrato de lactosa
E	2,5	4,1	20	73,4 – Xilitol

El método para preparar la muestra D está fuera del alcance de la invención. Las muestras de polvo A-E presentan estructura cristalina.

A los efectos de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas, excepto cuando se indique de cualquier otra manera, todos los números que expresan cantidades, cifras, porcentajes, etc., deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Dentro de este contexto, puede considerarse que un número A incluye valores numéricos que están dentro del error estándar general para la medición de la propiedad que el número A modifica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una composición de polvo inhalable que comprende:
 - 5 combinar un alcohol de azúcar con un alcaloide y un portador líquido para formar una mezcla líquida, el alcohol de azúcar comprende eritritol, mioinositol, adonitol, manitol y xilitol, o una de sus combinaciones; liofilizar la mezcla líquida para formar una composición seca cristalina; y moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo seco cristalinas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de aproximadamente 5
10 micrómetros o menos cuando se mide con un impactador en cascada.
 2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la etapa de combinación comprende combinar el alcohol de azúcar con un alcaloide y un aminoácido y un portador líquido para formar una mezcla líquida.
 - 15 3. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de molienda comprende la molienda por chorro de la composición seca cristalina para formar partículas de polvo seco cristalinas.
 4. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de molienda comprende moler la composición seca cristalina para formar partículas de polvo seco cristalinas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) en un intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3 micrómetros, o de 1,5
20 micrómetros a 2,5 micrómetros cuando se mide con un impactador en cascada.
 5. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el alcaloide comprende una sal de un alcaloide.
 - 25 6. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el alcaloide comprende bitartrato de nicotina, o aspartato de nicotina, malato de nicotina, o glutarato de nicotina.
 7. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el alcaloide comprende una sal de anatabina.
 - 30 8. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde las partículas de polvo seco cristalinas comprenden aproximadamente 60 % en peso o más de alcohol de azúcar, y 10 % en peso o más de aminoácidos y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de sal de alcaloide sólida.
 9. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de combinación comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con un compuesto alcaloide y agua para formar una mezcla líquida.
 - 35 10. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de combinación comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con un compuesto de nicotina y agua para formar una mezcla líquida.
 - 40 11. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de combinación comprende combinar manitol, eritritol o mioinositol con un compuesto de anatabina y agua para formar una mezcla líquida.
 12. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde las partículas de polvo seco cristalinas presentan una higroscopicidad de aproximadamente 5 % o menos, o de 4 % o menos, o de 3 % o menos, o de 2 % o menos, o
45 de 1 % o menos.
 13. El método de cualquier reivindicación anterior en donde se añade un aminoácido a las partículas de polvo seco cristalinas después de la etapa de liofilización.
 - 50 14. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde la etapa de molienda comprende moler juntas las partículas de polvo seco cristalinas con partículas de aminoácidos.
 15. El método de conformidad con la reivindicación 2, 8, 13 o 14, en donde el aminoácido comprende leucina.

55

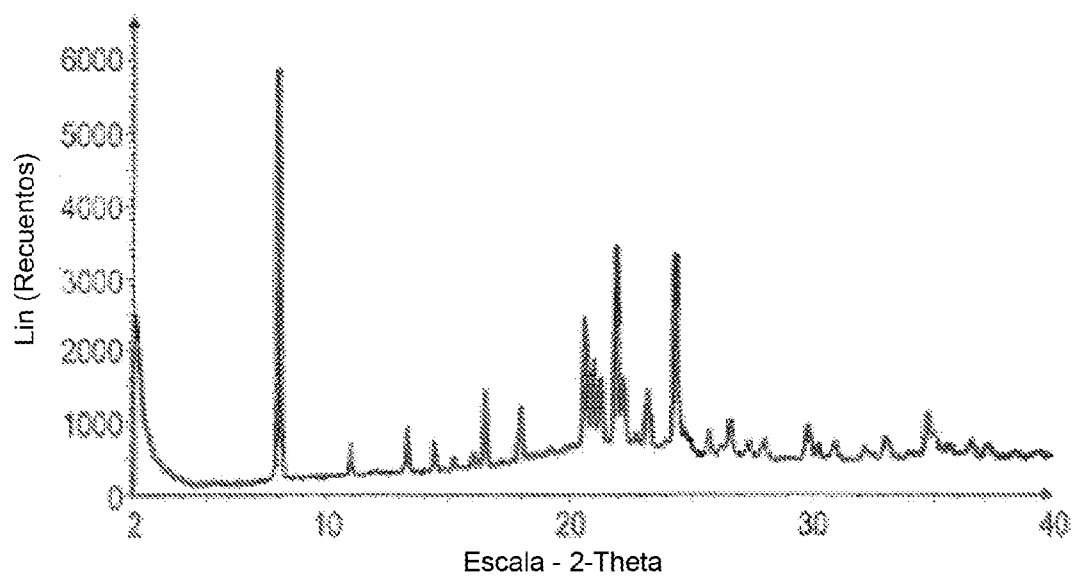


Figura 1

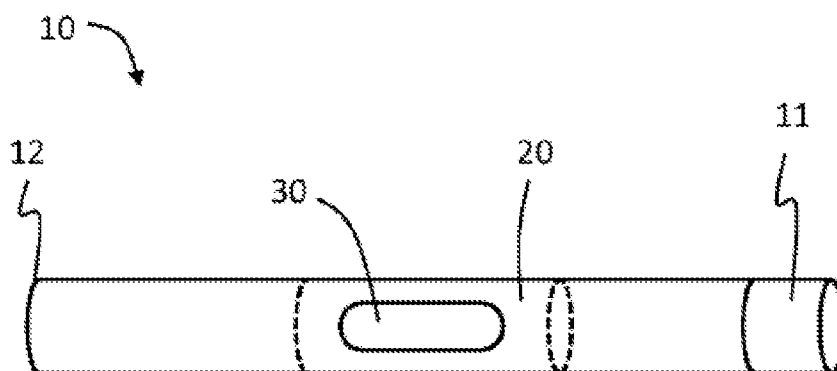


Figura 2