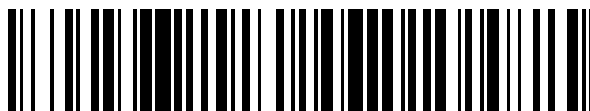


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 199**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2001 E 07123922 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1920763**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para inhalación**

30 Prioridad:

30.11.2000 GB 0029261

19.12.2000 GB 0030946

09.04.2001 WO PCT/GB01/01606

05.10.2001 GB 0124010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2014

73 Titular/es:

VECTURA LIMITED (100.0%)

1 Prospect West

Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

STANIFORTH, JOHN NICHOLAS;

HARRIS, HAGGIS;

MORTON, DAVID ALEXANDER VODDEN y

BANNISTER, ROBIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 474 199 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 farmacéuticas para inhalación

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para inhalación según se define en las reivindicaciones adjuntas.

La administración pulmonar es conocida para el suministro de fármacos para el tratamiento de afecciones respiratorias tales como asma, y está recibiendo una atención creciente como una vía para el suministro de fármacos sistémicos tales como insulina. Dispositivos conocidos para la administración de fármacos al sistema respiratorio incluyen los
10 inhaladores presurizados de dosis precisa (pMDI –siglas en inglés) y los inhaladores de polvo seco (DPI – siglas en inglés)

En la administración pulmonar, el tamaño de las partículas activas es de gran importancia en la determinación del sitio de la absorción. Con el fin de que las partículas sean transportadas profundamente a los pulmones, las partículas
15 deben ser muy finas, por ejemplo deben tener un diámetro aerodinámico mediano de la masa menor que 10 µm. Es probable que partículas con diámetros aerodinámicos superiores a 10 µm impacten en las paredes de la garganta y, por lo general, no lleguen a los pulmones. Partículas con diámetros aerodinámicos en el intervalo de 5 µm a 0,5 µm generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios. Mientras que es probable que se depositen en los
20 alvéolos partículas más pequeñas con diámetros aerodinámicos en el intervalo de 2 a 0,05 µm.

En un intento de mejorar el flujo del polvo, los polvos secos para uso en inhaladores de polvo seco incluyen a menudo partículas de un material excipiente mezcladas con las partículas finas de material activo. Tales partículas de material de excipiente pueden ser toscas, teniendo, por ejemplo, un diámetro aerodinámico mediano de masa mayor que 90 µm, (tales partículas toscas se denominan partículas portadoras) o pueden ser finas.

25 Formulaciones basadas en propelentes para uso con inhaladores de dosis precisa a presión son también conocidos y se utilizan ampliamente.

Desde hace tiempo se ha deseado desarrollar formulaciones farmacéuticas en las que la sustancia farmacéuticamente activa se libere a lo largo de un período de tiempo comparativamente largo con el fin de mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre a un nivel deseado durante un período de tiempo comparativamente más largo. Un beneficio asociado es un incremento en el cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación provocada por la reducción del número y / o la frecuencia de, las administraciones necesarias para mantener la concentración de la sustancia activa en la sangre al nivel deseado.

35 Se han desarrollado composiciones de liberación retardada para el suministro de fármaco al tracto gastrointestinal y algunas de tales composiciones están disponibles comercialmente. También se han desarrollado sistemas para la administración controlada de una sustancia activa a través de la piel.

40 Técnicas conocidas para la preparación de formulaciones de liberación controlada se pueden clasificar en uno de dos tipos. El primer tipo implica la aplicación de una sustancia de barrera, en disolución, a la sustancia activa, por ejemplo mediante secado por pulverización o precipitación. El segundo tipo implica la condensación de una sustancia de barrera, a partir de un vapor de la sustancia de barrera, sobre partículas de material activo.

45 Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de desarrollar una composición de liberación retardada para administración pulmonar que tenga propiedades satisfactorias.

El documento WO/9703649 trata de la prevención de la formación de un agregado en composiciones de polvo que comprende micropartículas de una sustancia activa y micropartículas de un material aditivo. Este último impide la formación de aglomerados estables, aumentando así la dispersión de la composición de polvo seco. El material aditivo incluye aminoácidos, péptidos y polipéptidos o derivados de los mismos, y también puede comprender lecitina.

La presente invención proporciona micropartículas para uso en una composición farmacéutica para la administración pulmonar, comprendiendo cada una de las micropartículas una partícula de sustancia activa que tiene, en su superficie, partículas de un material hidrófobo adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa, en donde el material hidrófobo comprende un estearato de metal.

El término "micropartículas", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a partículas de un tamaño adecuado para la administración pulmonar o menor, por ejemplo, con un MMAD (siglas inglesas de diámetro aerodinámico medio másico) de 10 µm o menos.

60 Las micropartículas de la invención son capaces de liberar la sustancia activa a lo largo de un período más largo que las partículas de tamaño similar de la sustancia activa por sí sola y, por lo tanto, es posible una frecuencia reducida de administración, preferiblemente sólo una vez al día o menos. Además de ello, esa liberación retardada de la sustancia

activa proporciona un pico inicial más bajo de la concentración de la sustancia activa que puede resultar en efectos secundarios reducidos asociados con la sustancia activa.

El material hidrófobo será adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa en un medio acuoso. Un método de ensayo para determinar si una sustancia hidrófoba particular es adecuada para retrasar esa disolución se proporciona más adelante. El ensayo también puede ser utilizado para determinar el grado de reducción en la velocidad de disolución, y referencias en este documento a una reducción en esa tasa se deben entender como una referencia al ensayo dado más adelante. Una medida alternativa de la hidrofobicidad es el ángulo de contacto. El ángulo de contacto de un material es el ángulo entre una gotita de líquido y la superficie del material sobre el que se propaga. El material hidrófobo tiene preferiblemente un ángulo de contacto de más de 90°, más preferiblemente más de 95° y lo más preferiblemente más de 100°. La persona experta será consciente de métodos adecuados de medir el ángulo de contacto de una sustancia particular.

El material hidrófobo será farmacológicamente aceptable para la administración a los pulmones en las cantidades requeridas de acuerdo con la invención. Preferiblemente, el material hidrófobo no será pegajoso, ya que las sustancias pegajosas tenderán a reducir la dispersabilidad del polvo. Preferiblemente, el material hidrófobo es un sólido a temperatura ambiente.

Preferiblemente, el material hidrófobo es uno que es adecuado para fomentar la dispersión de las partículas activas en el accionamiento de un inhalador.

Las partículas de material hidrófobo pueden incluir una combinación de una o más sustancias. Preferiblemente, todas esas sustancias son materiales hidrófobos, pero está dentro del alcance de la invención para las partículas hidrófobas incluir una o más sustancias que no sean por sí mismas hidrófobas, siempre y cuando las partículas también contengan materiales que sean hidrófobos en cantidad suficiente de modo que la mezcla sea hidrófoba tal como se define en esta memoria.

Preferiblemente, el material hidrófobo es una sustancia animal o vegetal de origen natural.

Ventajosamente, el material hidrófobo incluye uno o más compuestos seleccionados entre aminoácidos hidrófobos y derivados de los mismos, y péptidos hidrofóbicos y polipéptidos que tienen un peso molecular de 0,25 a 1000 Kda, y derivados de los mismos. Aminoácidos hidrófobos, péptidos o polipéptidos y derivados de péptidos o polipéptidos son a menudo fisiológicamente aceptables.

Es ventajoso que el material hidrófobo comprenda un aminoácido hidrófobo. El material aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: tirosina, triptófano, ácido glutámico, ácido aspártico, leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo aspartamo o acesulfamo K. Derivados preferidos incluyen sales, ésteres y amidas. Preferiblemente, las partículas de aditivo consisten sustancialmente en un aminoácido, más preferiblemente de leucina, ventajosamente L-leucina. Las formas D- y DL también se pueden usar.

El material hidrófobo puede tener un grado limitado de solubilidad en agua. Esto ayuda a la absorción de la sustancia hidrófoba por parte del cuerpo cuando el material hidrófobo alcanza el pulmón inferior. El material hidrófobo puede ser, sin embargo, insoluble en agua, por ejemplo el material hidrófobo puede ser estearato de magnesio.

El material hidrófobo puede comprender lecitina o un fosfolípido o un derivado del mismo tal como un éster, amida o sal. Preferiblemente, el material hidrófobo comprende o consiste de un ácido carboxílico C₁₀ a C₂₂ que puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un derivado del mismo tal como un éster, amida o una sal.

Ventajosamente, el material hidrófobo comprende un estearato de metal, o un derivado del mismo, por ejemplo, estearil-fumarato de sodio o estearil-lactilato de sodio. Preferiblemente, el material hidrófobo comprende un estearato de metal. Por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio. Preferiblemente, el material hidrófobo comprende estearato de magnesio.

El material hidrófobo puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en el estado sólido, que pueden ser solubles en agua en cierta medida, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o pueden ser sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo, ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo. Ejemplos específicos de tales materiales son: fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares sintéticos naturales; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, ésteres de sorbitán que son sólidos a temperatura ambiente, alcohol cetil-estearílico y alcohol cetílico.

El material hidrófobo comprende preferiblemente uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos hidrofóbicos, lecitinas, fosfolípidos, estearatos de metales (especialmente estearato de magnesio), estearil-fumarato de sodio, ácidos grasos en estado sólido y behenato de glicerilo.

La cantidad óptima de material hidrófobo dependerá, entre otras cosas, de la composición química y de otras propiedades del material hidrófobo y de la naturaleza y tamaño de partícula del material activo. En general, la cantidad de material hidrófobo en las partículas de material compuesto no será más de 90% en peso, basado en el peso total de las micropartículas.

Ventajosamente, las micropartículas no comprenden más de 80%, más preferiblemente no más de 60%, más preferiblemente no más de 40% en peso del material hidrófobo, basado en el peso total de las micropartículas. Las micropartículas comprenderán habitualmente al menos 0,01% en peso del material hidrófobo y preferiblemente comprenderán al menos 1%, más preferiblemente al menos 5% y opcionalmente al menos 15% en peso del material hidrófobo, basado en el peso total de las micropartículas.

Las micropartículas comprenden ventajosamente al menos 0,1% en peso, preferiblemente al menos 1%, más preferiblemente al menos 10%, más ventajosamente al menos 50% y de manera especialmente ventajosa al menos 90% en peso de la sustancia activa, basado en el peso total de las micropartículas. Las micropartículas, en general, no comprenderán más de 99,9% en peso de la sustancia activa, basado en el peso total de las micropartículas.

El diámetro aerodinámico medio másico de las micropartículas es preferiblemente no más de 10 μm , y ventajosamente no más de 5 μm , más preferiblemente no más de 3 μm , y puede ser inferior a 1 μm . Por consiguiente, ventajosamente al menos 90% en peso de las micropartículas tienen un diámetro de no más de 10 μm , ventajosamente no más de 5 μm , preferiblemente no más de 3 μm , y opcionalmente no más de 1 μm . Ventajosamente, las micropartículas serán del tamaño de un tamaño adecuado para la inhalación a la parte deseada del pulmón, por ejemplo que tiene un MMAD en el intervalo de 3 a 0,1 μm para la absorción en el pulmón profundo, de 5 a 0,5 μm para la absorción en los bronquiolos respiratorios, de 10 a 2 μm para el suministro al sistema respiratorio superior y de 2 a 0,05 μm para el suministro a los alvéolos. Por consiguiente, ventajosamente al menos el 90% en peso de las micropartículas tienen un diámetro aerodinámico en el intervalo de 3 a 0,1 μm , preferiblemente de 5 a 0,5 μm , ventajosamente de 10 a 2 μm , y de manera especialmente ventajosa de 2 a 0,05 μm . El MMAD de las micropartículas normalmente no será inferior a 0,1 μm .

Alternativamente, las micropartículas pueden tener diámetros menores que el intervalo preferido, pero pueden estar presentes en forma de micropartículas aglomeradas, teniendo las micropartículas aglomeradas diámetros aerodinámicos medios másicos en uno de los intervalos descritos anteriormente. La expresión "micropartículas aglomeradas" se refiere a partículas que consisten en más de una micropartícula, estando las micropartículas adheridas una con otra. Por ejemplo, una micropartícula aglomerada de un diámetro 5 μm puede consistir en un gran número de micropartículas que tienen cada una un diámetro de 1 μm o menos, adheridas entre sí. Las micropartículas aglomeradas serán normalmente lo suficientemente estables como para que no se rompan durante la administración al paciente. Las micropartículas también pueden tener en sus superficies un material formador de película que puede ayudar a unir las partículas para formar un aglomerado.

Ventajosamente, las micropartículas tienen por lo menos un revestimiento parcial de un material formador de película que actúa como una barrera adicional para la liberación de la sustancia activa. El material formador de película será farmacéuticamente aceptable para la administración a los pulmones en cantidades requeridas de acuerdo con la invención. Materiales formadores de película adecuados se describen en los documentos US 5.738.865 y US 5.612.053 e incluyen polisacáridos tales como goma de xantano. Otros polisacáridos preferidos incluyen derivados de goma de xantano, tales como goma de xantano desacilada, el éter carboximetílico, el éster de propilenglicol y los ésteres de polietilenglicol y gomas de galactomanano, que son polisacáridos compuestos únicamente por manosa y galactosa. La goma de algarrobo, que tiene una elevada relación de manosa a galactosa, se prefiere especialmente en comparación con otros galactomananos tales como guar e hidroxipropil guar.

Otras gomas de polisacáridos de origen natural conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas y alimentarias también son útiles como el soporte de liberación retardada de la invención. Tales polisacáridos incluyen derivados de ácido alginico, carragenanos, goma de tragacanto, acacia, karaya, los ésteres de polietilenglicol de estas gomas, quitina, quitosano, mucopolisacáridos, konjac, almidón, almidones sustituidos, fragmentos de almidón, dextrinas, gomas británicas que tienen un peso molecular de aproximadamente 10.000 dalton, dextranos y similares. Los almidones pueden estar en una forma nativa, es decir, almidones no gelificados tales como patata, maíz, arroz, plátano, etc., o almidones gelificados o almidones semi-sintéticos.

Fragmentos de almidón y almidón son polisacáridos especialmente preferidos y la combinación de goma de xantano con goma de algarrobo es una combinación de gomas especialmente preferida.

Otros materiales formadores de película incluyen compuestos farmacéuticamente aceptables sintéticos poliméricos tales como polivinilpirrolidona (PVP) y materiales de proteínas tales como albúmina y gelatina.

5 El material formador de película puede estar presente en una cantidad de desde el 99% a aproximadamente 10%, preferiblemente de 50% a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total de las micropartículas, es decir, el peso total de la sustancia activa y el material hidrófobo.

10 Preferiblemente, las micropartículas son tales que, cuando se inhalan, la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período significativamente mayor (por ejemplo, mayor en al menos un 20%, más preferiblemente en al menos un 50%) que el período durante el cual la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico cuando se inhala sola (es decir, cuando una cantidad equivalente de la sustancia activa se inhala en forma de partículas inhalables que consisten de la sustancia activa).

15 La invención será de un valor particular cuando la sustancia activa es la que ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período limitado y que, por razones terapéuticas, se desea extender ese período. Preferiblemente, las micropartículas comprenden una sustancia activa que, cuando se inhala, ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período de menos de 12 horas, siendo las micropartículas tales que la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período mayor que 12 horas. La duración del efecto farmacológico para cualquier sustancia activa particular se puede medir por métodos conocidos por la persona experta y se basará en la administración de la dosis de esa sustancia que se reconozca como óptima para esa sustancia activa bajo las circunstancias. Por ejemplo, en los casos en los que la sustancia activa sea sulfato de salbutamol, la duración del efecto farmacológico se medirá midiendo el efecto de la administración de una dosis de la cantidad médicamente recomendada de salbutamol en el volumen respiratorio de los pacientes. Los medios de medir la duración del período a lo largo del cual una determinada sustancia activa ejerce su efecto farmacológico dependerá de la naturaleza de la sustancia activa y puede incluir, por ejemplo, la vigilancia de variables relativas a la inhalación tales como el nivel de FEV₁, en que la sustancia activa es una que ejerce un efecto farmacológico sobre el sistema pulmonar, por ejemplo, salbutamol. Otros ejemplos incluyen la vigilancia de los niveles de azúcar en sangre, en los casos en los que el principio activo es insulina, o la vigilancia subjetiva de alivio del dolor por parte del paciente, en los casos en los que el principio activo sea un analgésico. En los casos en los que sea posible vigilar de forma inequívoca la duración del efecto farmacológico de la sustancia activa, por ejemplo, debido a que la duración depende de un instante a otro de factores externos que se escapan del control experimental, puede asumirse que la duración del efecto farmacológico sea la misma que la duración a lo largo de la cual la sustancia activa tiene la concentración deseada en un fluido corporal relevante. Métodos para medir tales concentraciones son conocidos por la persona experta. Ventajosamente, las micropartículas son tales que la sustancia activa ejerce su efecto farmacológico a lo largo de un período de al menos 15 horas, preferiblemente al menos 24 horas.

40 Preferiblemente, las micropartículas son tales que la velocidad de disolución de la sustancia activa (cuando se ensaya de acuerdo con el proceso dado más adelante) no es mayor que 80%, más preferiblemente no es mayor que 70%, ventajosamente no es mayor que 50% y lo más preferiblemente no es mayor que 30%, de la velocidad de disolución de las partículas de la sustancia activa.

45 Opcionalmente, las micropartículas no comprenden una cantidad eficaz de una sustancia antimuscarínica. Opcionalmente, las micropartículas no comprenden una cantidad eficaz de glicopirrolato. Opcionalmente, las micropartículas no consisten en una mezcla de glicopirrolato micronizado y estearato de magnesio en la relación de 75:25 en masa. Sustancias activas adecuadas incluyen materiales para uso terapéutico y/o profiláctico. Sustancias activas que pueden incluirse en la formulación incluyen aquellos productos que habitualmente se administran por vía oral por inhalación para el tratamiento de la enfermedad tal como la enfermedad respiratoria, por ejemplo, agonistas β .

50 La sustancia activa puede ser un agonista β_2 , por ejemplo un compuesto seleccionado entre terbutalina, salbutamol, salmeterol y formeterol. Si se desea, las micropartículas pueden comprender más de una de esas sustancias activas, siempre que sean compatibles entre sí bajo condiciones de almacenamiento y uso. Preferiblemente, la sustancia activa puede ser sulfato de salbutamol. Referencias en esta memoria a cualquier agente activo han de entenderse que incluyen cualquier derivado fisiológicamente aceptable. En el caso de los agonistas β_2 mencionados anteriormente, derivados fisiológicamente aceptables incluyen especialmente sales, incluidos sulfatos.

55 La sustancia activa puede ser un esteroide, que puede ser dipropionato de beclometasona o puede ser fluticasona. La sustancia activa puede ser una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil. La sustancia activa puede ser un antagonista del receptor de leucotrieno.

60 La sustancia activa puede ser un hidrato de carbono, por ejemplo heparina.

La sustancia activa puede comprender de manera ventajosa una sustancia farmacológicamente activa para uso sistémico y ventajosamente es capaz de ser absorbida en el sistema circulatorio a través de los pulmones. Por ejemplo, la sustancia activa puede ser un péptido o un polipéptido tal como DNasa, leucotrienos o insulina. Preferiblemente, la

- sustancia activa es una macromolécula biológica, por ejemplo, un polipéptido, una proteína, o un fragmento de ADN. La sustancia activa puede seleccionarse del grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citoquinas, ciclosporina, interferón, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas, oligonucleótidos antisentido, calcitonina, somotastatin, hormona paratiroidea, alfa-1-antitripsina, Factor 7, Factor 8, Factor 9 y estradiol. Ventajosamente, la sustancia activa se selecciona entre el grupo que consiste en insulina, hormona del crecimiento humana, citoquinas, ciclosporina, interferón, agonistas y antagonistas de gonadotropinas, eritropoyetina, leptina, anticuerpos, vacunas y oligonucleótidos antisentido. Las micropartículas de la invención pueden tener aplicación, en particular, en la administración de insulina a pacientes diabéticos, evitando preferiblemente las técnicas de administración normalmente invasivas utilizadas para ese agente. Las micropartículas también se podrían utilizar para la administración pulmonar de otros agentes, por ejemplo para el alivio del dolor (p. ej., analgésicos tales como fentanilo o dihidroergotamina que se utiliza para el tratamiento de la migraña), la actividad anti-cáncer, antivirales, antibióticos o el suministro local de vacunas al tracto respiratorio.
- La sustancia activa está presente en forma de partículas y al menos una parte del material hidrófobo está presente en las superficies de esas partículas de sustancia activa. Tales micropartículas se pueden formar mezclando en seco juntas partículas de sustancia activa y partículas de sustancia hidrófoba o combinando partículas de la sustancia hidrófoba con partículas de sustancia activa para formar, en un líquido, una suspensión, seguido de la evaporación del disolvente para dejar las partículas de material hidrófobo en la superficie de las partículas de sustancia activa.
- Las expresiones "partículas activas" y "partículas de sustancia activa" se utilizan indistintamente en esta memoria. Las partículas activas a las que se alude a lo largo de la memoria descriptiva comprenderán una o más sustancias farmacológicamente activas. Las partículas activas consistirán ventajosamente, en esencia, de una o más sustancias farmacológicamente activas.
- El material hidrófobo puede estar en forma de un revestimiento sobre las superficies de las partículas activas. El revestimiento puede ser un revestimiento discontinuo. El material hidrófobo puede estar en forma de partículas que se adhieren a las superficies de las partículas del material activo. Además, tal como se explicó anteriormente, al menos algunas de las micropartículas pueden estar en forma de aglomerados.
- La invención proporciona, además, una composición para inhalación que comprende micropartículas tal como se describe más arriba. Preferiblemente, la composición es un polvo seco y es adecuada para uso en un inhalador de polvo seco. Tales composiciones pueden comprender esencialmente sólo las micropartículas o pueden comprender ingredientes adicionales tales como partículas de soporte y agentes saborizantes. Partículas de soporte pueden ser de cualquier material excipiente aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas de soporte pueden consistir sustancialmente en uno o más materiales seleccionados de azúcar-alcoholes, poli oles y azúcares cristalinos. Otros soportes adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y carbonato cálcico, sales orgánicas tales como lactato de sodio y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. Ventajosamente, las partículas de soporte son de un poliol. En particular, las partículas de soporte pueden consistir sustancialmente en un azúcar cristalino, por ejemplo manitol, dextrosa o lactosa. Preferiblemente, las partículas de soporte son de lactosa.
- Ventajosamente, sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas de soporte tienen un diámetro que se encuentra entre 20 μm y 1000 μm , más preferiblemente entre 50 μm y 1000 μm . Preferiblemente, el diámetro de sustancialmente la totalidad (en peso) de las partículas portadoras es menor que 355 μm y se encuentra entre 20 μm y 250 μm . Preferiblemente, al menos el 90% en peso de las partículas de soporte tiene un diámetro entre 60 μm y 180 μm . El diámetro relativamente grande de las partículas de soporte mejora la oportunidad para que otras partículas más pequeñas queden unidas a las superficies de las partículas de soporte y para proporcionar un buen flujo y características de arrastre y una liberación mejorada de las partículas activas en las vías respiratorias para aumentar la deposición de las partículas activas en el pulmón inferior.
- La relación en la que las partículas de soporte (si está presente) y las micropartículas se mezclan dependerá, por supuesto, del tipo de dispositivo inhalador utilizado, de la sustancia activa utilizada y de la dosis requerida. Las partículas de soporte están presentes preferiblemente en una cantidad de al menos 50%, más preferiblemente 70%, ventajosamente 90% y lo más preferiblemente 95%, basado en el peso combinado de las micropartículas y las partículas de soporte.
- En los casos en los que las partículas de soporte estén incluidas en la composición farmacéutica, esa composición preferiblemente también incluye pequeñas partículas de excipiente que tienen, por ejemplo, un tamaño de partícula entre 5 y 20 μm . Preferiblemente, las pequeñas partículas de excipiente están presentes en una cantidad de 1% a 40%, más preferiblemente de 5% a 20% basado en el peso de las partículas de soporte.
- La composición farmacéutica puede comprender un propelente y puede ser adecuada para uso en un inhalador de dosis precisa presurizado. Las micropartículas estarán presentes en forma de una suspensión en el propelente y la composición puede incluir uno o más tensioactivos conocidos en la técnica para la estabilización de tales suspensiones.

La invención proporciona, además, un método para preparar micropartículas para uso en una composición farmacéutica para la administración pulmonar, comprendiendo cada una de las micropartículas una sustancia activa y un material hidrófobo adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa, comprendiendo el método la etapa de combinar la sustancia activa con el material hidrófobo, según se describe en las reivindicaciones 15 - 20 adjuntas.

5 Preferiblemente, como se señaló anteriormente, las partículas que comprenden la sustancia activa se combinan con partículas del material hidrófobo. Preferiblemente, la sustancia activa se muele en presencia del material hidrófobo.

10 La palabra "molienda", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a cualquier proceso mecánico que aplique una fuerza suficiente a las partículas de material activo y que sea capaz de romper partículas toscas (por ejemplo, partículas de diámetro aerodinámico medio másico superior a 100 μm) a partículas finas de un diámetro aerodinámico medio másico no mayor que 50 μm , o que aplique una fuerza de compresión relativamente controlada tal como se describe más adelante en relación con los métodos de Mechano-Fusion y Cyclomix. Se ha encontrado que procesos tales como
15 mezcladura que no aplican un alto grado de fuerza no son eficaces en el método de la invención. Se piensa que esto se debe a que se requiere un alto grado de fuerza para separar las partículas individuales de material activo y para romper los aglomerados fuertemente unidos de las partículas activas de manera que se consiga una mezcladura eficaz y una aplicación eficaz del material hidrófobo a las superficies de esas partículas. Se piensa que un aspecto especialmente deseable del proceso de molienda es que el material hidrófobo puede deformarse en la molienda y puede ser untado sobre o fusionado a las superficies de las partículas activas. Se debe entender, sin embargo, que en el caso en el que
20 las partículas de material activo ya son finas, por ejemplo que tienen un diámetro aerodinámico medio másico por debajo de 20 μ antes de la etapa de molienda, el tamaño de las partículas puede no ser reducido significativamente. Lo importante es que el proceso de molienda aplique un grado suficientemente alto de la fuerza o energía a las partículas.

25 El método de la invención implica generalmente poner las partículas de material hidrófobo en estrecho contacto con las superficies de las partículas activas. Con el fin de lograr partículas revestidas, se requiere un grado de mezcladura intensa para asegurar una suficiente desintegración de aglomerados de los dos constituyentes, dispersión y distribución uniforme del aditivo sobre las partículas activas huésped.

30 En los casos en los que las partículas de material hidrófobo son muy pequeñas (típicamente <1 micra), se requiere generalmente menos trabajo, en primer lugar ya que no se requiere romper o deformar, sino sólo desaglomerar, distribuir y embeber las partículas de aditivo sobre la partícula activa y, en segundo lugar, debido a las energías superficiales altas por naturaleza de tales partículas pequeñas de material hidrófobo. Se sabe que en los casos en los que se mezclan dos componentes en polvo y los dos componentes difieren en tamaño, existe una tendencia a que las partículas pequeñas se adhieran a las partículas grandes (para formar las denominadas 'mezclas ordenadas'). Las
35 interacciones de Van der Waals de corto intervalo para tales componentes muy finos pueden ser suficientes para asegurar la adhesión. Sin embargo, en los casos en los que tanto las partículas de material hidrófobo como las partículas activas son muy finas (por ejemplo de menos de 5 micras) se requerirá un grado sustancial de mezcladura para asegurar una suficiente desintegración de aglomerados de los dos constituyentes, dispersión y una distribución uniforme de partículas aditivas por las partículas activas tal como se señaló anteriormente. En algunos casos, puede ser
40 insuficiente una simple adherencia por contacto y se requiere una incrustación o fusión más intensa de las partículas de material hidrófobo sobre partículas activas para evitar la segregación, o para mejorar la estructura y la funcionalidad del revestimiento.

45 En los casos en los que las partículas de material hidrófobo no sean tan pequeñas como para ser quedar lo suficientemente adheridas por las fuerzas de Van der Waals solo, o en los casos en los que haya ventajas para distorsionar y/o embeber las partículas de material hidrófobo sustancialmente en la partícula activa huésped, se requiere un mayor grado de energía de la molienda. En este caso, las partículas de material hidrófobo deberían experimentar una fuerza suficiente para ablandar y/o romper, distorsionar y para aplanar las mismas. Estos procesos han sido mejorados por la presencia de las partículas activas relativamente más duras que actúan como medios de molienda, así
50 como medios de desaglomeración para tales procesos. Como consecuencia de este proceso, las partículas de material hidrófobo pueden llegar a ser envueltas alrededor de la partícula activa del núcleo para formar un revestimiento. Estos procesos también se han mejorado mediante la aplicación de una fuerza de compresión tal como se mencionó anteriormente.

55 Como consecuencia de la etapa de molienda, se pueden formar revestimientos completos o parciales, continuos o discontinuos, porosos o no porosos. Los revestimientos se originan a partir de una combinación de partículas activas y partículas de material hidrófobo. No son revestimientos tales como los formados por procesos húmedos que requieren la disolución de uno o de los dos componentes. En general, procesos de revestimiento en húmedo de este tipo tienden a ser más costosos y requieren más tiempo que el proceso de molienda y también adolecen de la desventaja de que es
60 menos fácil de controlar la localización y la estructura del revestimiento.

Una amplia gama de dispositivos y condiciones de molienda son adecuados para su uso en el método de la invención. Las condiciones de molienda, por ejemplo la intensidad de la molienda y la duración, deberían seleccionarse para proporcionar el grado requerido de fuerza. La molienda con bolas es un método preferido. La molienda de bolas

centrífuga y planetaria son métodos especialmente preferido. Alternativamente, se puede utilizar un homogeneizador de alta presión, en el que un fluido que contiene las partículas se fuerza a pasar a través de una válvula a alta presión en condiciones de producir un alto cizallamiento y turbulencia. Las fuerzas de cizalla sobre las partículas, los impactos entre las partículas y superficies de la máquina o de otras partículas y la cavitación debida a la aceleración del fluido pueden contribuir a la fractura de las partículas y también pueden proporcionar una fuerza de compresión. Tales homogeneizadores pueden ser más adecuados que los molinos de bolas para su uso en preparaciones a gran escala de las partículas activas compuestas. Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de presiones de hasta 4000 bar, homogeneizadores Niro Soavi de alta presión (capaces de presiones de hasta 2000 bar) y microfluidizadores Microfluidics (presión máxima 2750 bar). La etapa de molienda puede, alternativamente, incluir un molino de medios de alta energía o un molino de bolas agitador, por ejemplo, el molino de medios de alta energía Netzsch, o el molino Dyno (Willy A. Bachofen AG, Suiza). Alternativamente, la molienda puede ser un proceso de alta energía de revestimiento en seco tal como un sistema Mechano-Fusion (Hosokawa Micron Ltd) o una hibridizador (Nara). Otros posibles dispositivos de molienda incluyen molinos de chorro de aire, molinos de púas, molinos de martillos, molinos de cuchillas, molinos ultracentrífugos y molinos de mortero.

Métodos especialmente preferidos son aquellos que implican instrumentos de Mechano-Fusion, Hybridiser y Cyclomix.

Preferiblemente, la etapa de molienda implica la compresión de la mezcla de partículas activas y partículas de material hidrófobo en un hueco (o línea de contacto) de anchura fija y predeterminada (por ejemplo, como en los métodos de Mechano-Fusion y Cyclomix que se describen más adelante).

Se describirán ahora con mayor detalle algunos métodos de molienda preferidos.

Mechano-Fusion:

Como el nombre sugiere, este proceso de revestimiento en seco se diseña para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo. El primer material es generalmente menor y/o más blando que el segundo. Los principios de trabajo de Mechano-Fusion y Cyclomix son distintos de técnicas de molienda alternativas debido a que tienen una interacción particular entre el elemento interno y la pared del recipiente, y se basan en proporcionar energía mediante una fuerza de compresión controlada y sustancial.

Las partículas activas finas y las partículas de partículas hidrófobas se introducen en el recipiente de impulsión de Mechano-Fusion, en el que están sometidas a una fuerza centrífuga y se presionan contra la pared interna del recipiente. El polvo es comprimido entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con alta velocidad relativa entre tambor y elemento. La pared interna y el elemento curvado forman conjuntamente un hueco o línea de contacto en el que las partículas son comprimidas. Como resultado de ello las partículas experimentan fuerzas de cizallamiento muy altas y muy fuertes esfuerzos de compresión, ya que están atrapadas entre la pared interior del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared del tambor interior). Las partículas chocan violentamente unas contra otras con la energía suficiente para calentar y ablandar, romper, distorsionar, aplanar y envolver localmente las partículas de material hidrofóbico alrededor de la partícula del núcleo para formar un revestimiento. La energía es generalmente suficiente para romper los aglomerados y se puede producir un cierto grado de reducción de tamaño de los dos componentes. Puede producirse una embutición y fusión de las partículas de material hidrófobo sobre las partículas activas, facilitado por las diferencias relativas en la dureza (y opcionalmente el tamaño) de los dos componentes. El recipiente exterior o el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. El hueco entre estas superficies es relativamente pequeño, y es típicamente menor que 10 mm y es preferiblemente menor que 5 mm, más preferiblemente inferior a 3 mm. Este hueco es fijo y, por consiguiente, conduce a un mejor control de la energía de compresión que la que se proporciona en algunas otras formas de molino tales como molinos de bolas y de medios. También, preferiblemente, no está presente impactación alguna de las superficies de los medios de molienda, por lo que el desgaste y, por consiguiente, la contaminación se minimizan. La velocidad de rotación puede estar en el intervalo de 200 a 10.000 rpm. También puede estar presente un rascador para romper cualquier material apelmazado que se acumule sobre la superficie del recipiente. Esto es particularmente ventajoso cuando se usan materiales de partida cohesivos finos. La temperatura local puede controlarse mediante el uso de una camisa de calefacción/refrigeración incorporada en las paredes del recipiente del tambor. El polvo se puede hacer recircular a través del recipiente.

Método Cyclomix (Hosokawa Micron):

El Cyclomix comprende un recipiente cónico estacionario con un eje de rotación rápida con paletas que se mueven cerca de la pared. Debido a la alta velocidad de rotación de las paletas, el polvo es propulsado hacia la pared y, como resultado, la mezcla experimenta fuerzas de cizalla muy altas y tensiones de compresión entre la pared y la paleta. Tales efectos son similares a Mechano-Fusion tal como se describió anteriormente y pueden ser suficientes para calentar y ablandar romper, distorsionar, aplanar y envolver localmente las partículas de material hidrófobo alrededor de las partículas activas para formar un revestimiento. La energía es suficiente para disgregar los aglomerados y también se puede producir un cierto grado de reducción de tamaño de ambos componentes dependiendo de las condiciones y del tamaño y la naturaleza de las partículas. Método Hybridiser:

Este es un procedimiento en seco que puede describirse como un producto que embebe o forma una película de un polvo sobre otro. Las partículas activas finas y las partículas finas o ultra-finas de material hidrófobo se alimentan a un sistema de pre-mezcla mezclador de alta cizalla convencional para formar una mezcla ordenada. Este polvo se alimenta a continuación al Hybridiser. El polvo se somete a impacto de ultra-alta velocidad, compresión y cizalla, al ser impactado por paletas en un rotor de alta velocidad dentro de un vaso de estator, y se hace recircular dentro del vaso. Las partículas activas y las partículas de material hidrófobo chocan unas con otras. Las velocidades típicas de rotación están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm. Las partículas de aditivo finas relativamente suaves experimentan una fuerza de impacto suficiente para ablandar, romper, distorsionar aplanar y envolverse alrededor de la partícula activa para formar un revestimiento. También puede existir un cierto grado de incrustación en la superficie de las partículas activas.

Otros métodos preferidos incluyen molinos de bolas y de medios de alta energía que también son capaces de proporcionar la fuerza de alta cizalla deseada y tensiones de compresión entre las superficies, aunque como el espacio de separación no se controla, el proceso de revestimiento puede ser controlado peor que para la molienda de Mechano-Fusion y pueden producirse algunos problemas tales como un grado no deseado de re-aglomeración. Estos molinos de medios pueden ser de naturaleza de rotación, vibración, agitación, centrifugación o planetaria.

Se ha observado en algunos casos que, cuando se muelen con bolas partículas activas con material hidrófobo, no se produce un polvo fino. En cambio, el polvo se compactó sobre las paredes del molino por la acción de éste. Esto ha inhibido la acción de molienda y ha impedido la preparación de las micropartículas. Ese problema apareció particularmente cuando se usaron determinados materiales hidrófobos, en los casos en que el material hidrófobo estaba presente en pequeñas proporciones (normalmente <2%), en los casos en los que las bolas de molienda eran relativamente pequeñas (típicamente <3 mm), en los casos en los que la velocidad de molienda era demasiado baja y en los casos en los que las partículas de partida eran demasiado finas. Para evitar que esto ocurra, es ventajosa la molienda con bolas en un medio líquido. El medio líquido reduce la tendencia a la compactación, ayuda a la dispersión del material hidrófobo y mejora cualquier acción de molienda.

Se ha encontrado que es preferible utilizar un gran número de bolas de molienda finas, en lugar de menos bolas pesadas. Las bolas más finas realizan una acción de co-molienda más eficiente. Preferiblemente, las bolas tienen un diámetro de menos de 5 mm, ventajosamente inferior a 2 mm. Se prefieren medios líquidos que no disuelvan el material activo y que se evaporen rápidamente y por completo, por ejemplo líquidos no acuosos tales como éter dietílico, acetona, ciclohexano, etanol, isopropanol o diclorometano. Se prefieren medios líquidos que no sean inflamables, por ejemplo diclorometano e hidrocarburos fluorados, especialmente hidrocarburos fluorados que son adecuados para uso como propelentes en inhaladores.

Los molinos de mortero son otros molinos que también proporcionan una fuerza de cizalla muy alta y tensiones de compresión entre las superficies.

También se pueden utilizar molinos Mechano-Micros y Micros fabricados por Nara (en donde las partículas se comprimen mediante la rotación de anillos de molienda). También se pueden utilizar molinos a los que se conoce como mezcladores de impacto, molinos de atrición, molinos de púas y molinos de disco.

El diámetro aerodinámico medio másico de las partículas de material activo puede reducirse sustancialmente durante la etapa de molienda, especialmente cuando el material activo está en forma de partículas toscas antes de la etapa de molienda. El diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) de las partículas de material activo puede reducirse en al menos un 10%, en al menos un 50%, o en al menos un 70% durante la etapa de molienda, dependiendo de las condiciones de molienda y del MMAD de las partículas activas antes de la etapa de molienda.

Ventajosamente, después de la etapa de molienda, el MMAD de las partículas activas es menor que 9 μm , preferiblemente menor que 4 μm , y más preferiblemente menor que 2 μm .

De una manera similar, en los casos en los que el material hidrófobo está en forma de partículas toscas antes de la etapa de molienda, su MMAD se reducirá sustancialmente durante la etapa de molienda. El MMAD de las partículas de material hidrófobo se puede reducir en al menos un 10%, al menos un 50% o al menos un 70% durante la etapa de molienda, dependiendo de las condiciones de molienda y del MMAD de las partículas de material hidrófobo antes de la etapa de molienda.

El tamaño de las partículas de material hidrófobo después de la etapa de molienda es preferiblemente significativamente menor que el tamaño de las partículas activas, para permitir que los materiales hidrófobos para revistan más eficazmente las superficies de las partículas activas. En la práctica, esa diferencia de tamaño entre las partículas activas y las partículas de material hidrófobo se logrará como consecuencia de la molienda debido a que el material hidrófobo normalmente será más fácilmente roto o deformado que el material activo y, así, se romperá en partículas más pequeñas que el material activo. Como se señaló anteriormente, las partículas de material hidrófobo preferiblemente se extienden sobre o se fusionan a las superficies de las partículas de material activo, formando de este modo un

revestimiento que puede ser sustancialmente continuo o discontinuo. En los casos en los que el revestimiento es discontinuo, éste cubre preferentemente en promedio por lo menos el 50% (es decir, al menos el 50% de la superficie total de las partículas activas será cubierto por material aditivo), más ventajosamente al menos el 70% y lo más preferiblemente al menos el 90% de las superficies de las partículas activas. El revestimiento es, preferiblemente, en promedio menor que 1 μm , más preferiblemente menor que 0,5 μm y lo más preferiblemente menor que 200 nm de espesor.

La etapa de molienda puede llevarse a cabo en un recipiente cerrado, por ejemplo en un molino de bolas o un dispositivo Mechano-Fusion. El uso de un recipiente cerrado evita la pérdida de partículas ultrafinas o de vapor del material hidrófobo que se ha encontrado que se produce en molienda por chorro u otros procesos abiertos. Preferiblemente, la molienda no es una molienda de chorro (micronización).

La molienda puede ser una molienda en húmedo, es decir, la etapa de molienda puede llevarse a cabo en presencia de un líquido. Ese medio líquido puede ser de alta o baja volatilidad y puede tener cualquier contenido en sólidos con tal de que no disuelva las partículas activas en un grado significativo y su viscosidad no sea tan alta que evite una molienda eficaz. El medio líquido preferiblemente no es acuoso. El líquido es preferiblemente uno en el que el material hidrófobo es sustancialmente insoluble, pero puede ser aceptable un cierto grado de solubilidad, siempre y cuando haya suficiente material hidrófobo presente que permanezcan partículas no disueltas de material hidrófobo. La presencia de un medio líquido ayuda a evitar la compactación de las partículas de material activo en las paredes del recipiente y también puede permitir que una difusión más uniforme del material hidrófobo sobre la superficie de las partículas de material activo en comparación con la molienda en seco.

Se ha encontrado que las técnicas Mechano-Fusion y Cyclomix a las que se alude anteriormente proporcionan a menudo las micropartículas en forma de micropartículas individuales, es decir, no aglomeradas. Esto está en contraposición con métodos menos controlados tales como molienda con bolas, que se han encontrado que a menudo producen las micropartículas en forma de micropartículas aglomeradas.

Alternativamente, las partículas que comprenden la sustancia activa se combinan con las partículas de material hidrófobo en una etapa de secado por pulverización, es decir, secando por pulverización una suspensión que comprende las partículas de sustancia activa y partículas de sustancias hidrófobas. El material formador de película, si está presente, se disolverá en la suspensión. La persona experta será capaz de seleccionar las condiciones de secado por pulverización apropiadas. Se puede utilizar un cierto número de máquinas de secado por pulverización disponibles comercialmente para preparar las micropartículas de la invención, por ejemplo máquinas adecuadas son fabricadas por Buchi y Niro. En una máquina típica de secado por pulverización la suspensión a secar se bombea desde un depósito agitado a una cámara de atomización en donde se pulveriza desde una boquilla en forma de gotitas finas (preferiblemente, las gotitas están en el intervalo de 1 a 20 μm de diámetro) en una corriente de aire caliente, por ejemplo temperaturas de entrada en el intervalo de 50 a 150°C (se puede utilizar nitrógeno en lugar de aire si existe el riesgo de una oxidación no deseable de la sustancia activa). La temperatura del aire caliente debe ser suficiente como para evaporar el líquido y secar las micropartículas formando un polvo libremente fluyente, pero no debe ser tan alta como para degradar la sustancia activa. Las micropartículas pueden ser recogidos en un ciclón o un filtro o una combinación de ciclones y filtros.

La invención también proporciona un método de administración pulmonar de una sustancia activa, que comprende la etapa de administrar micropartículas según se describe anteriormente a una persona en necesidad del mismo.

La invención también proporciona el uso de un material hidrófobo en una composición farmacéutica que comprende una sustancia activa para la administración pulmonar, para retrasar la disolución de la sustancia activa en el pulmón. Preferiblemente, el uso de la sustancia hidrófoba reduce la velocidad de disolución de la sustancia activa en al menos un 20%, preferiblemente al menos un 30% y más preferiblemente en al menos un 50%.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica para la administración pulmonar comprende una sustancia activa que ejerce un efecto farmacológico a lo largo de un período de menos de 12 horas, en una formulación de liberación retardada, en donde, tras la administración, la formulación permite que la sustancia activa ejerza su efecto farmacológico a lo largo de un período mayor que 12 horas.

La formulación de liberación retardada comprenderá o consistirá preferiblemente de micropartículas tal como se describe anteriormente.

Se describirán ahora realizaciones de la invención solamente para fines de ilustración con referencia a las Figuras en las que:

La Figura 1 muestra un aparato utilizado en el ensayo de disolución;
la Figura 2 muestra los resultados del ensayo de disolución en las formulaciones del Ejemplo 3;
la Figura 3 muestra curvas de disolución para mezclas de sulfato de salbutamol y sulfato de salbutamol/estearato de magnesio;

la Figura 4 muestra curvas de disolución para mezclas tamizadas y no tamizadas de sulfato de salbutamol y estearato de magnesio;
 la Figura 5 es un dibujo esquemático de parte de una máquina de Mechano-Fusion; y
 las Figuras 6 y 7 son micrografías electrónicas de partículas activas compuestas de acuerdo con la invención
 que comprende sulfato de salbutamol y estearato de magnesio en una relación de 19:1.

Ejemplo 1a

5 g de sulfato de salbutamol micronizado (distribución del tamaño de partículas: 1 a 5 μm) y 0,5 g de estearato de magnesio se añadieron a un recipiente de molienda de acero inoxidable de 50 cm^3 junto con 20 cm^3 de diclorometano y 124 g de bolas de acero inoxidable de 3 mm. La mezcla se molió a 550 rpm en un molino centrífugo Retsch S100 durante 5 horas. El polvo se recuperó mediante secado y tamizado para separar las bolas del molino. Los polvos se examinaron utilizando un microscopio electrónico de barrido y se encontró que tenían partículas en un intervalo de tamaños de 0,1 a 0,5 μm .

Ejemplo 1b

Sulfato de salbutamol micronizado y estearato de magnesio se combinaron en forma de partículas en una suspensión en la relación 10:1 en propanol. Esta suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 mediante 5 pases secuenciales a través del sistema a 25.000 psi (1.750 kg/cm^2). Este material seco se recuperó entonces por evaporación del propanol.

Ejemplo 1c

Se encontró que, tras el secado, el polvo preparado en el Ejemplo 1a, que incluía estearato de magnesio como material aditivo, formaba conjuntos de partículas primarias que eran difíciles de desaglomerar. Una muestra de este polvo se re-dispersó por molienda con bolas durante 90 minutos a 550 rpm en una mezcla de etanol, polivinilpirrolidona (PVPK30) y propulsor líquido HFA227 para dar la siguiente composición:

0,6% p/p	de micropartículas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio
0,2% p/p	de PVPK30
5,0% p/p	de etanol
94.2% p/p	de HFA 227

(La PVP se incluyó para estabilizar la suspensión de las micropartículas en el etanol/HFA227).

La composición se pulverizó desde un bote a presión a través de un orificio de $\sim 0,4$ mm de diámetro para producir micropartículas secas de sulfato de salbutamol y estearato de magnesio con PVP. Esas partículas se recogieron y se examinaron y se encontró que estaban en el intervalo de tamaño aerodinámico de 0,1 a 4 μm .

Ejemplo 2

Se repitió el proceso del Ejemplo 1c, excepto que la composición era la siguiente:

3% p/p	de micropartículas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio
1% p/p	de PVPK30
3% p/p	de etanol
93% p/p	de HFA 227

De manera similar, una muestra se volvió a dispersar en diclorometano y se secó por pulverización.

Ejemplo 3

Una mezcla de glicopirrolato micronizado y estearato de magnesio en la relación 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) se colocó en un molino de bolas en la parte superior de 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm. El volumen del molino era de aproximadamente 58,8 cm^3 . Se añadieron 5 cm^3 de ciclohexano para humedecer la mezcla. El molino fue sellado y asegurado en una centrífuga Retsch S100. A continuación, se llevó a cabo la centrifugación a 500 rpm durante 240 minutos en total. Muestras pequeñas (de aproximadamente 5-10 mg) de polvo húmedo se retiraron entonces del molino cada 60 minutos. Las muestras se secaron en una estufa a 37°C bajo un vacío, antes de utilizar las muestras en el ensayo de disolución.

Las muestras se analizaron en un espectrofotómetro de rayos ultravioletas Cecil Aquarius CE7200 a una longitud de onda de 200 nm. La concentración de las muestras se calculó con un gráfico de calibración preparado previamente y se representó gráficamente la concentración frente al tiempo. Para establecer las características de difusión de la línea de

base del sistema, se añadió al sistema 1 cm³ de disolución acuosa que contenía 1 mg de glicopirrolato y las muestras se recogieron como antes. Los resultados se muestran en la Figura 2.

La Figura 2 muestra que la muestra que contiene sólo glicopirrolato exhibía una liberación rápida del glicopirrolato hacia el depósito, mostrando el primer punto de tiempo a los 5 minutos una concentración mayor que 10 mg/l. En contraposición, la composición de glicopirrolato/estearato de magnesio mostró las propiedades de liberación retardada, con una concentración a los 5 minutos de aproximadamente 3,7 mg/l. La concentración máxima se alcanza después de 40 minutos, en contraposición con la de sólo glicopirrolato, que alcanza la concentración máxima en sólo 10 minutos.

Ejemplo 4 Mezclas de sulfato de salbutamol/estearato de magnesio

a) Estearato de magnesio homogeneizado

240g de estearato de magnesio (Riedel de Haen, tamaño de partícula por difracción láser Malvern: d₅₀ = 9,7 µm) se suspendió en 2150 g de dicloroetano. A continuación, esa suspensión se mezcló durante 5 minutos en un mezclador de alta cizalla Silverson. Después, la suspensión se procesó en un homogeneizador de alta presión Emulsiflex C50 equipado con un intercambiador de calor a 10.000 psi (700 kg/cm²) durante 20 minutos en modo de circulación (300 cm³/min) durante 20 minutos. La suspensión se hizo circular luego a la presión atmosférica durante 20 minutos dejándola que se enfriara. Al día siguiente, la suspensión se procesó en modo de circulación (260 cm³/min) a 20.000 psi (1.400 kg/cm²) durante 30 minutos. El dicloroetano se separó mediante evaporación rotatoria, seguido de secado en una estufa de vacío a 37°C durante una noche. La torta de material resultante se disgregó mediante molienda de bolas durante 1 minuto. El estearato de magnesio homogeneizado tenía un tamaño de partícula menor que 2 µm.

b) Una mezcla 9:1 en peso de sulfato de salbutamol y estearato de magnesio homogeneizado con un tamaño de partícula de menos de 2 µm se preparó mediante la mezcladura de los dos materiales con una espátula. Una micrografía electrónica del material combinado demostró que la mezcla estaba en su mayoría en forma de partículas aglomeradas, teniendo los aglomerados diámetros de 50 µm y superiores. A continuación, la mezcla se procesó en un molino de Mechano-Fusion (Hosokawa) como sigue:

Datos de la máquina: Hosokawa Mechano-Fusion:	AMS-Mini
Potencia:	2,2 kW
Carcasa:	acero inoxidable
Rotor:	acero inoxidable
Rascador:	Ninguno
Refrigeración:	Agua
Purga de gas:	Ninguna

El dispositivo de Mechano-Fusion (véase la Figura 5) comprende un tambor cilíndrico 1 que tiene una pared interior 2. En uso, el tambor gira a alta velocidad. El polvo 3 de las partículas activas y aditivas se produce por la fuerza centrífuga contra la pared interna 2 del tambor 1. Un brazo fijo 4 se proyecta desde el interior del tambor en una dirección radial. En el extremo del brazo más cercano a la pared 2, el brazo está provisto de un miembro 5 que presenta una superficie arqueada 6, de radio de curvatura menor que el de la pared interior 2, hacia esa pared interna. A medida que el tambor 1 gira, éste porta el polvo 3 en el intersticio entre la superficie arqueada 6 y la pared interior 2, comprimiendo de este modo el polvo. El intersticio de una anchura A fija, predeterminado. Puede estar previsto un rascador (no mostrado en la Figura 5) para raspar el polvo comprimido de la pared del tambor.

Todas las muestras se mezclaron previamente durante 5 minutos haciendo funcionar la máquina a 1000 rpm. A continuación, la velocidad de la máquina se aumentó a 5050 rpm durante 30 minutos. El proceso se repitió para el sulfato de salbutamol/estearato de magnesio en las siguientes relaciones ponderales: 19:1, 3:1, 1:1.

En las Figuras 6 y 7 se muestran micrografías electrónicas del material procesado 19:1, e indican que el material estaba en su mayoría en forma de pequeñas partículas simples de un diámetro menor que 5 µm o en aglomerados muy sueltos de tales partículas, siendo visible sólo un aglomerado del tipo original.

Las mezclas 3:1 y 19:1 fueron entonces cargadas cada una en una cápsula de 20 mg y disparadas desde un impactador de doble etapa. Una muestra de sulfato de salbutamol sin procesar también fue disparada del TSI (siglas inglesas de impactador de doble etapa) para proporcionar una comparación.

Las fracciones de partículas finas se calcularon a continuación y se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la Fracción de Partícula Fina para mezclas de sulfato de salbutamol

Composición	% de Fracción de Partícula Fina
sulfato de salbutamol	28
sulfato de salbutamol/estearato de magnesio 19:1	66

sulfato de salbutamol/estearato de magnesio 3:1

66

Una muestra de 1 g de la mezcla 3:1 se suspendió mediante molienda con bolas en 10 cm³ de diclorometano durante 5 minutos. La suspensión se secó luego por pulverización en un secador por pulverización Buchi B191 utilizando las siguientes condiciones entrada T = 50°C, aspirador 100%, flujo de líquido de 10 cm³/min, flujo de aire de la boquilla 800 cm³/h. La mezcla 3:1, la mezcla secada por pulverización 3:1 y una muestra de sulfato de salbutamol se sometieron a continuación a ensayo en cada caso en cuanto a la velocidad de disolución utilizando el proceso esbozado anteriormente. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Resulta claro a partir de la Fig. 3 que la mezcla 3:1 de sulfato de salbutamol: estearato de magnesio se disuelve a una velocidad significativamente más lenta que el sulfato de salbutamol sin estearato de magnesio. Ese efecto de disolución retardada se demuestra por la muestra secada por pulverización de la mezcla 3:1. Eso contrasta con los resultados de experimentos similares llevados a cabo utilizando mezclas de estearato de fármaco y de estearato de magnesio, en donde el estearato de magnesio no ha sido homogeneizado (y no tiene un tamaño de partícula inferior a 2 µm) en el que el secado por pulverización de la mezcla ha producido una disminución significativa en el grado del efecto de disolución retardada.

Para someter a ensayo el efecto de cualquier aglomeración en la combinación sobre la velocidad de disolución del sulfato de salbutamol en las mezclas de una muestra del sulfato de salbutamol:estearato de magnesio 3:1 la mezcla se tamizó a través de un tamiz de 45 µm. La Figura 4 muestra las curvas de disolución para las mezclas tamizadas y no tamizadas y para sulfato de salbutamol. Puede observarse que las tamizadas y no tamizadas 3:1 la misma velocidad de disolución.

1) Ensayo de disolución estándar

Este ensayo se utiliza como un ensayo modelo para el periodo de tiempo que tarda una formulación particular en disolverse en la membrana del pulmón.

El aparato utilizado se muestra en la Fig. 1 y comprende un depósito (1) de 195 cm³ lleno de agua desionizada (2) y que tiene un orificio de entrada (3) y un orificio de salida (4). Un disco de vidrio sinterizado (5) de aproximadamente 50 mm de diámetro y 3 mm de profundidad ocupa una abertura en la parte superior del depósito (1) y se asienta horizontalmente en contacto con el agua (2). El agua en el depósito se agita mediante un agitador magnético (6).

Una masa conocida de aproximadamente 1 mg de la formulación (7) a ensayar se coloca en el sinterizado y se pone en marcha un cronómetro. En diversos instantes se retiran del depósito muestras de 1 cm³ del agua e inmediatamente se reemplazan por 1 cm³ de agua desionizada para mantener el volumen en el depósito. La concentración de la sustancia activa en las muestras de 1 cm³ se determina mediante un método adecuado. Naturalmente, el método particular dependerá de la naturaleza de la sustancia activa, pero este tipo de métodos serán conocidos por la persona experta.

Se representa gráficamente a continuación un gráfico de la concentración de la sustancia activa en el depósito de agua frente al tiempo.

2) Ensayo estándar de la formulación

Con el fin de determinar si o no un material hidrófobo particular es adecuado para retardar la disolución de la sustancia activa, se lleva a cabo el siguiente ensayo.

Una formulación de ensayo estándar se prepara de la siguiente manera:

Una mezcla de sulfato de salbutamol y el material a ser ensayado en la relación de 75:25 en masa (masa total de aproximadamente 1 g) se coloca en una cámara de molino de bolas en la parte superior de 100 g de bolas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro. El volumen de la cámara del molino es de aproximadamente 58,8 cm³. Se añaden 5 cm³ de un no disolvente inerte para humedecer la mezcla. El molino se sella y se asegura en una centrífuga Retsch S100. La centrifugación se lleva a cabo entonces a 500 rpm durante 240 minutos en total. Una pequeña muestra (aproximadamente 5-10 mg) de polvo húmedo se retira del molino después de 60 minutos. La muestra se seca entonces en una estufa a 37°C bajo vacío durante 2 horas o tanto como sea necesario para separar el no disolvente inerte.

En los casos en los que el material hidrófobo sea tal que no se pueda encontrar no disolvente adecuado alguno, la mezcla de sulfato de salbutamol y el material hidrófobo se combina en un aparato de Mechano-Fusion como se describe anteriormente en el ejemplo 4b).

El polvo seco se somete a continuación a ensayo, utilizando el ensayo de disolución estándar dado anteriormente.

El proceso se repite utilizando la sustancia activa en ausencia del material hidrófobo con el fin de proporcionar una base para la comparación. La sustancia activa seca resultante se somete a continuación a ensayo, utilizando el ensayo de disolución estándar.

- 5 Si la gráfica de concentración frente al tiempo para la sustancia activa, combinada con el material hidrófobo, demuestra que dicha sustancia activa en esa combinación se ha disuelto más lentamente que la sustancia activa por sí sola, el material hidrófobo es considerado como adecuado para retrasar la disolución de la sustancia activa.

- 10 El grado al que el material hidrófobo retrasa la disolución de la sustancia activa es una medida de la eficacia del material hidrófobo. En particular, cuando se desea medir el comportamiento de liberación retardada de una formulación particular, eso puede hacerse llevando a cabo el ensayo de disolución estándar dado anteriormente sobre una muestra de las micropartículas a ser sometida a ensayo y sobre una muestra (control) de la activa sustancia. Para una comparación verdadera, la distribución del tamaño de partícula de las partículas de la sustancia activa debe ser la misma o similar a la de la muestra de formulación a someter a ensayo como en la muestra (control) de sustancia activa.
- 15 La velocidad de disolución de la sustancia activa en las micropartículas a ser sometida a ensayo como un porcentaje de la velocidad de disolución de la sustancia activa sola puede entonces ser calculada por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de velocidad de disolución} = \frac{TA}{TF} \times 100$$

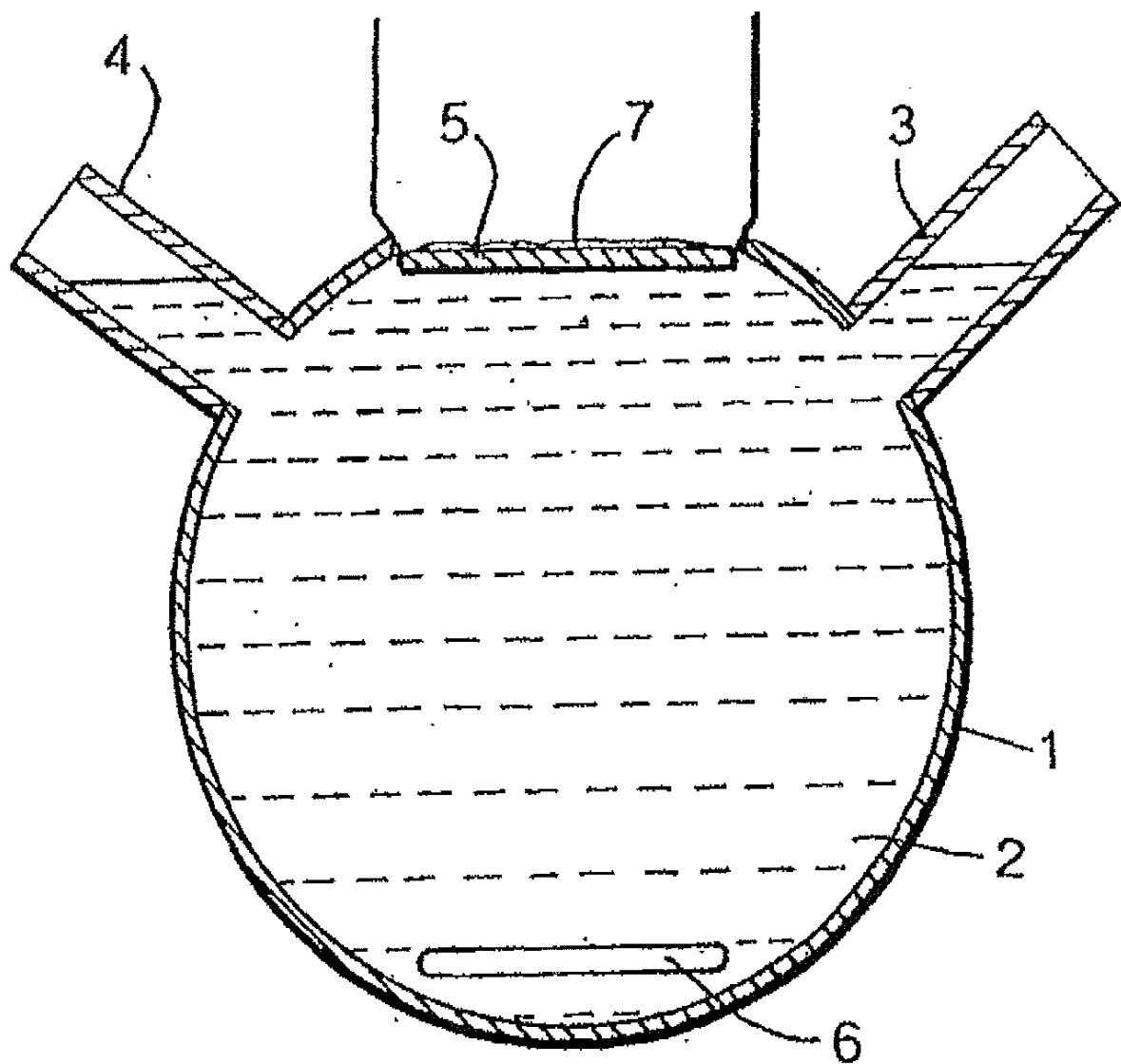
- 20 en que TA = tiempo transcurrido para que la concentración de la sustancia activa alcance un máximo para la muestra de sustancia activa sola.
 en que TF = tiempo transcurrido para que la concentración de la sustancia activa alcance un máximo para la muestra de la formulación a ser ensayada.
- 25 Así, por ejemplo, si la concentración de la sustancia activa en el ensayo de disolución en la formulación alcanzó un máximo a los 40 minutos y la concentración de la sustancia activa sola alcanzó un máximo a los 10 minutos, el % de velocidad de disolución para la formulación sería $10/40 \times 100 = 25\%$, correspondiente a una disminución en la velocidad de disolución de 75%.
- 30 Un método alternativo es medir el ángulo de contacto. Materiales aditivos que tienen ángulos de contacto mayores que 90° también se consideran materiales aditivos hidrófobos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Micropartículas para uso en una composición farmacéutica para la administración pulmonar, que comprenden partículas de una sustancia activa que tienen, en sus superficies, partículas de un material hidrófobo adecuado para fomentar la dispersión de las partículas activas tras el accionamiento de un inhalador, y adecuadas para retardar la disolución de la sustancia activa, en donde el material hidrófobo comprende un estearato de metal.
- 10 2. Micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el material hidrófobo comprende estearato de magnesio.
3. Micropartículas de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprenden no más de 90% del material hidrófobo basado en el peso total de las micropartículas.
- 15 4. Micropartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tienen un diámetro aerodinámico medio másico de no más de 10 μm .
5. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que están en forma de micropartículas aglomeradas.
- 20 6. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tienen al menos un revestimiento parcial de un material formador de película.
- 25 7. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que son tales que, tras la inhalación de las micropartículas, la sustancia activa ejerce su efecto farmacéutico a lo largo de un periodo significativamente mayor que el periodo a lo largo del cual la sustancia activa ejerce su efecto farmacéutico cuando es inhalada sola.
8. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprenden una sustancia activa que se disuelve rápidamente bajo las condiciones obtenidas en el pulmón.
- 30 9. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tienen una velocidad de disolución no mayor que 80% la velocidad de disolución de partículas de la sustancia activa.
10. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprenden una cantidad eficaz de un agente antimuscarínico, un agonista β , un antagonista del receptor de leucotrieno o esteroide.
- 35 11. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprenden una cantidad eficaz de glicopirrolato.
- 40 12. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en que las partículas de material hidrófobo están presentes en forma de un revestimiento sobre la superficie de las partículas de sustancia activa.
13. Micropartículas según la reivindicación 12, en que el revestimiento es un revestimiento discontinuo.
- 45 14. Micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que son adecuadas para uso en un polvo para uso en un inhalador de polvo seco.
- 50 15. Un método para preparar micropartículas que exhiben una disolución retardada para uso en una composición farmacéutica para la administración pulmonar, que comprende la etapa de combinar partículas de una sustancia activa con partículas de un material hidrófobo en una etapa de secado por pulverización, en que el material hidrófobo comprende un estearato de metal.
16. Un método según la reivindicación 15, en el que la etapa de secado por pulverización implica secar por pulverización una suspensión que comprende las partículas de sustancia activa y las partículas de material hidrófobo.
- 55 17. Un método según una de las reivindicaciones 15 ó 16, en el que la sustancia activa comprende una cantidad eficaz de glicopirrolato.
18. Un método según la reivindicación 16, en el que un material formador de película se disuelve en la suspensión.
- 60 19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que las gotitas formadas durante el proceso de secado por pulverización están en el intervalo de 1-20 μm de diámetro.
20. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en el que la temperatura de entrada en la etapa de secado por pulverización está en el intervalo de 50-150 $^{\circ}\text{C}$.

21. Una composición para inhalación, que comprende micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
22. Una composición según la reivindicación 21, que es un polvo seco y es adecuada para uso en un inhalador de polvo seco.
- 5 23. Una composición según la reivindicación 21 ó 22, que comprende partículas de soporte.
24. Una composición según la reivindicación 23, en donde la composición incluye también pequeñas partículas de excipiente que tienen un tamaño de partícula entre 5 y 20 μm .
- 10 25. Una composición según la reivindicación 24, en donde las pequeñas partículas de excipiente están presentes en una cantidad de 1% a 40%, basado en el peso de las partículas de soporte.
- 15 26. Una composición según la reivindicación 21, que comprende un propelente y es adecuada para uso en un inhalador presurizado de dosis precisa.

Fig.1.



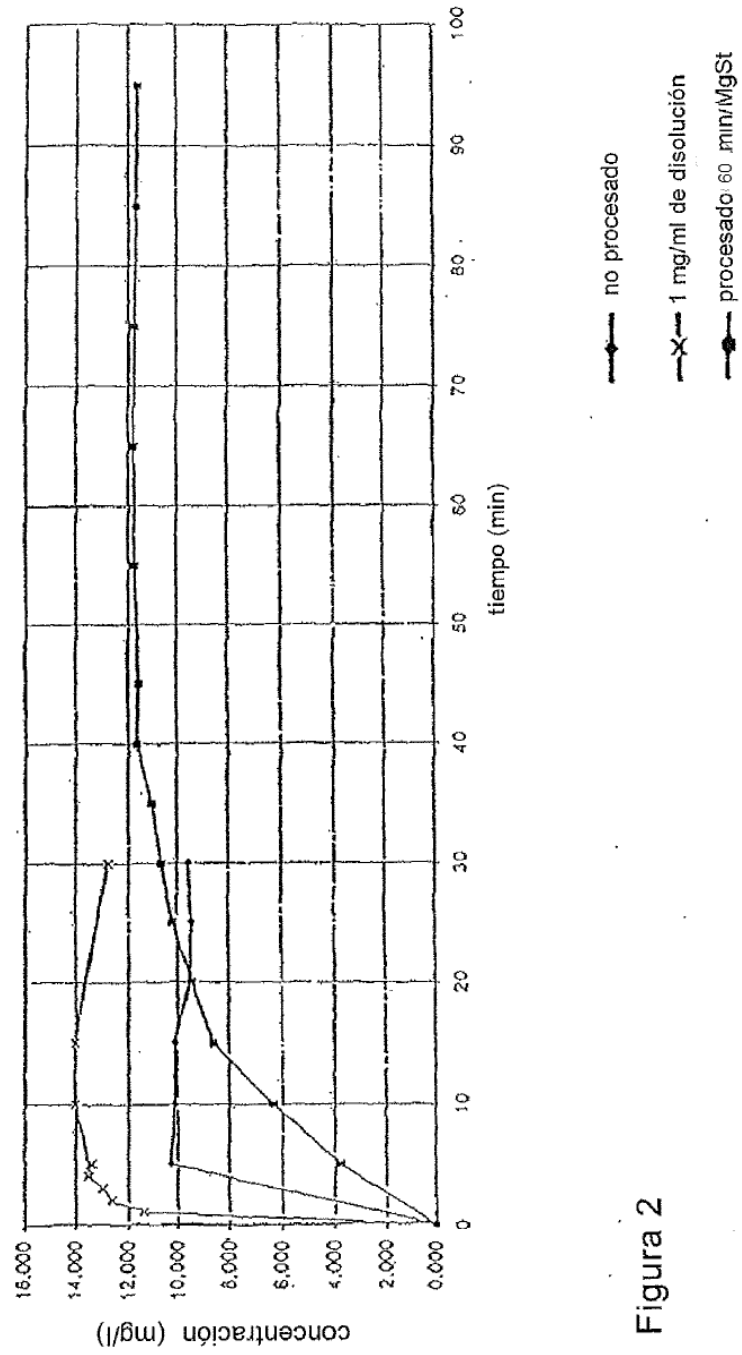


Figura 2

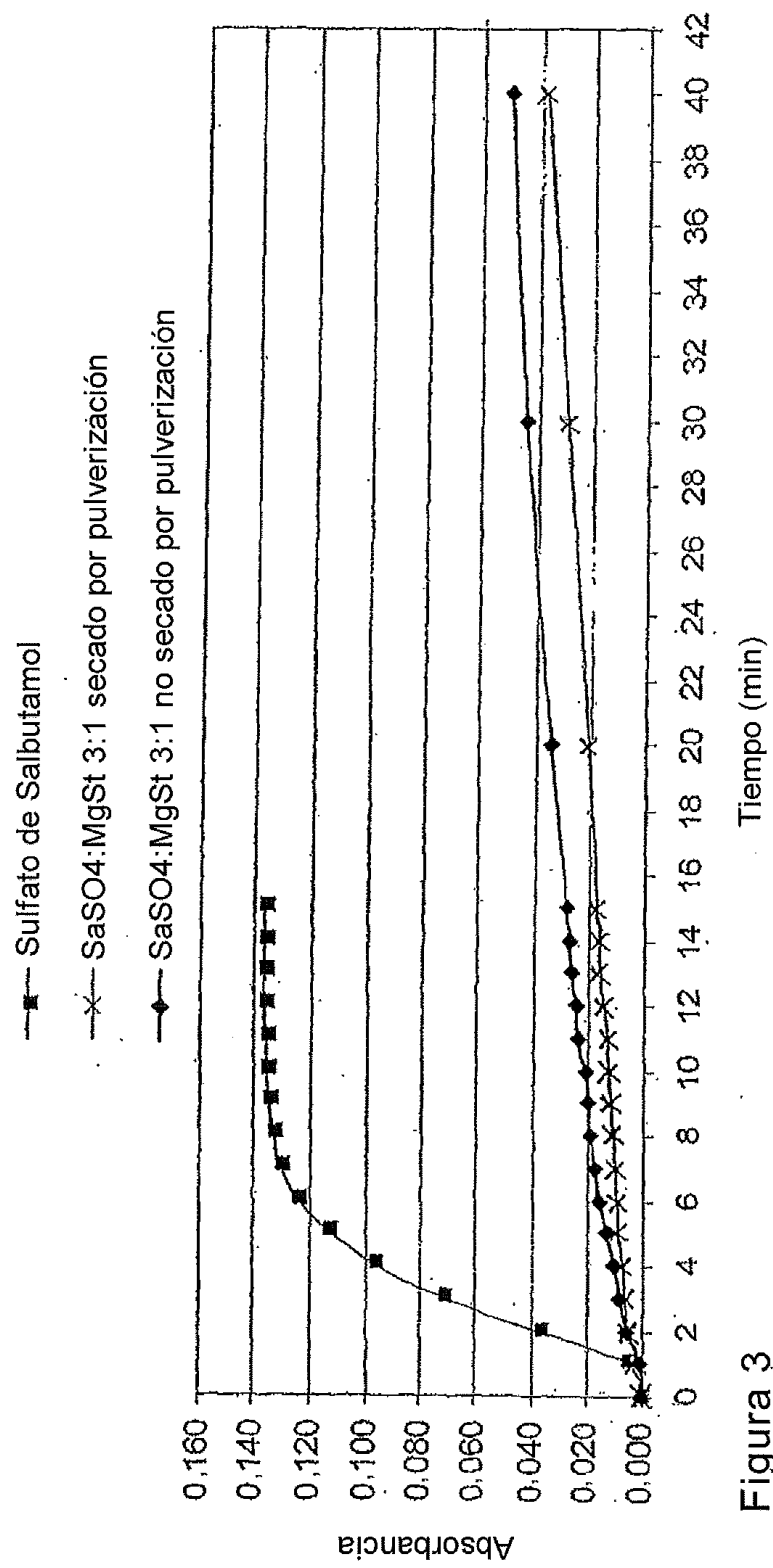


Figura 3

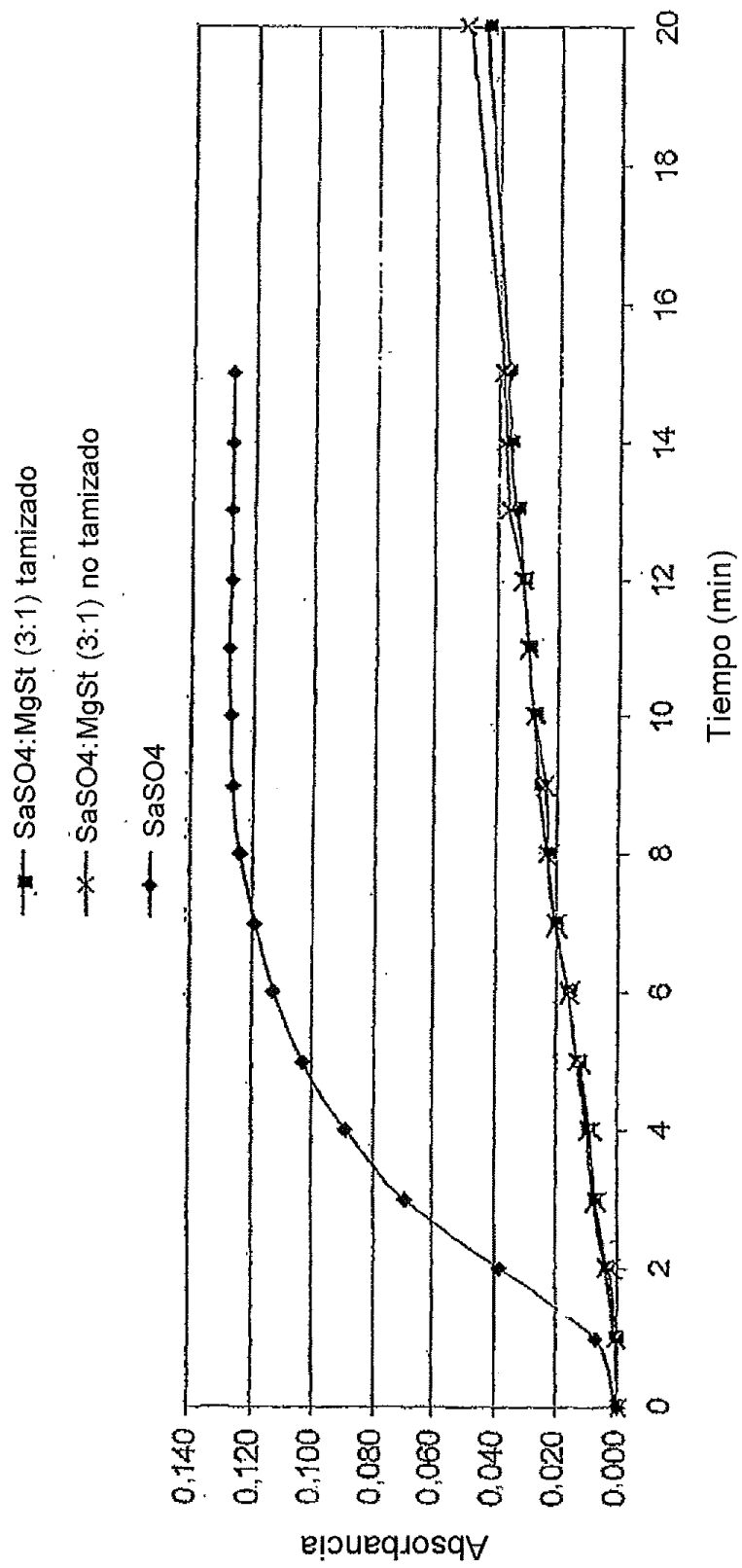


Figura 4

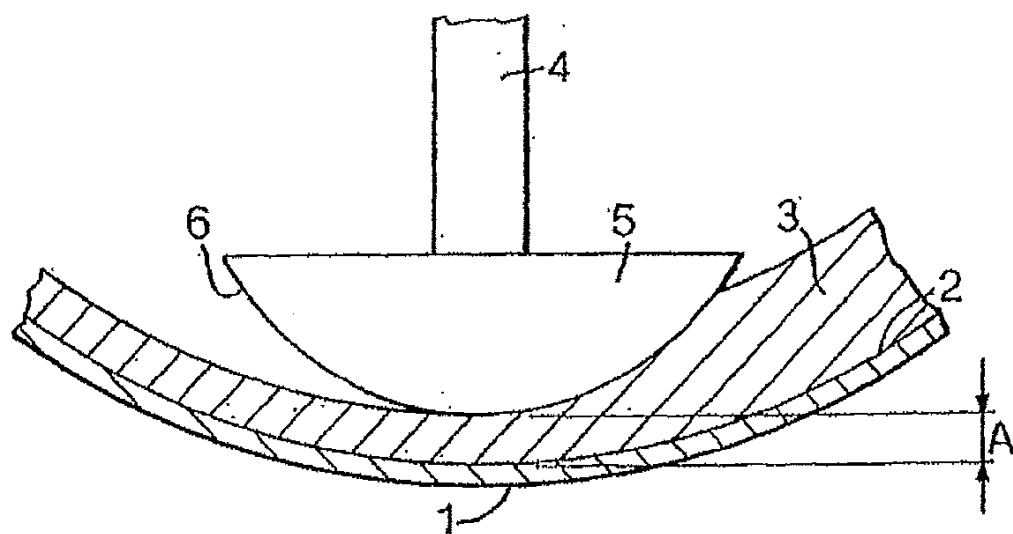


Figura 5

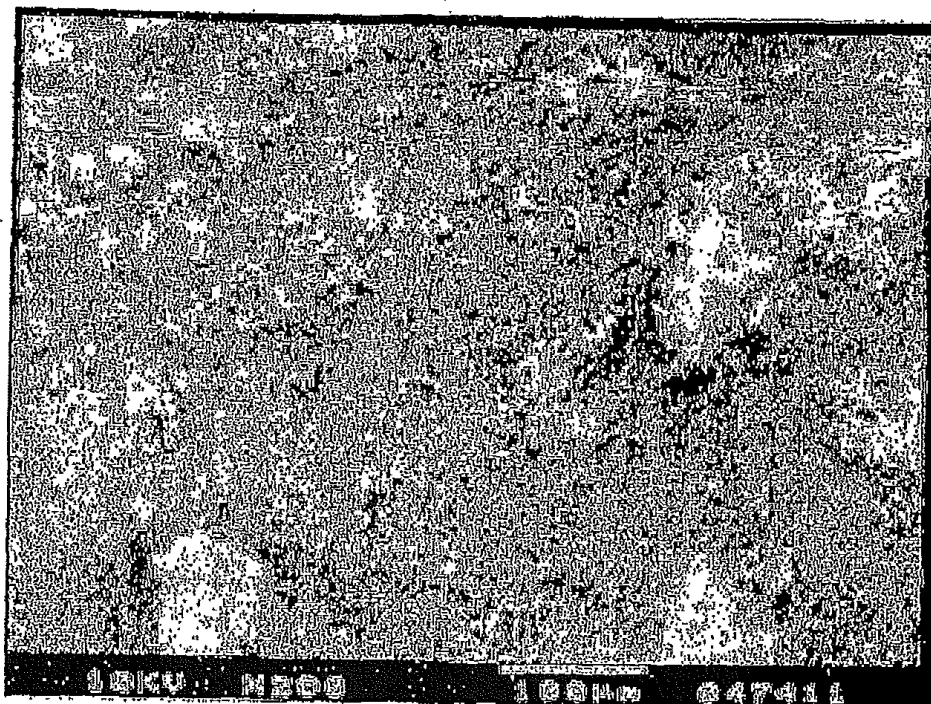


Fig 6

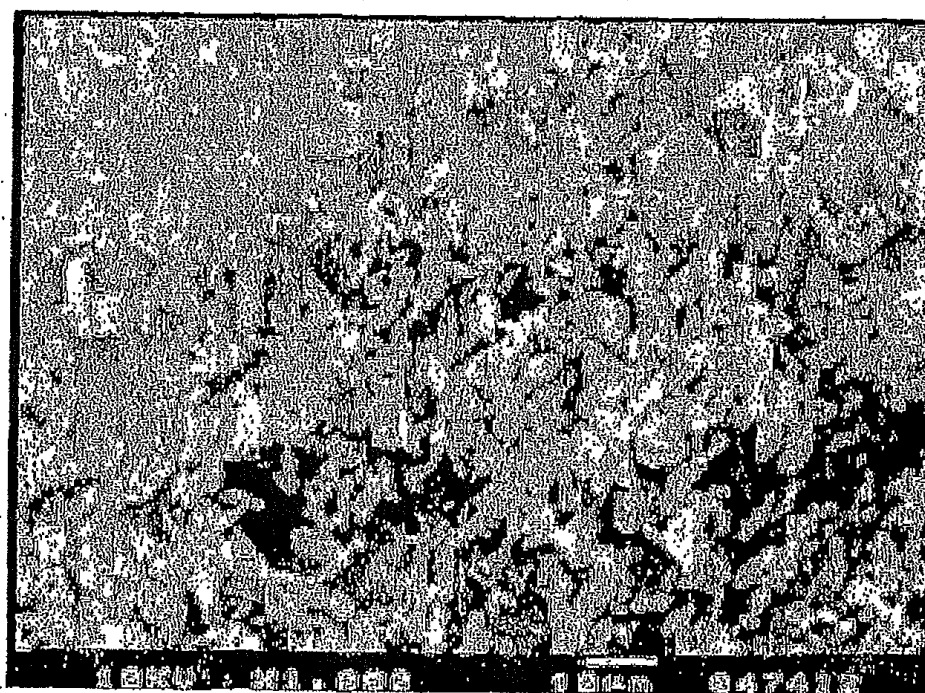


Fig 7