

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 376**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

B01D 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2003** **E 14195896 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021** **EP 2893921**

54 Título: **Método y aparato para producir partículas secas**

30 Prioridad:

20.03.2002 US 101563

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

21.02.2022

73 Titular/es:

CIVITAS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
420 Saw Mill River Road
Ardsley, NY 10502, US

72 Inventor/es:

BATYCKY, RICHARD P.;
JACKSON, BLAIR C.;
JOHNSTON, LLOYD P.;
MINTZES, JEFFREY D.;
PENACHIO, ERNEST E.;
SUNG, JEAN C.;
BLIZZARD, CHARLES D. y
CHUNG, MARIE ELIZABETH

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 895 376 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

Método y aparato para producir partículas secas

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para preparar una composición en polvo seca. Más concretamente, la presente invención se refiere a un método para producir partículas secas que contienen un agente activo.

Técnica relacionada

10 El suministro de fármacos y otros agentes activos se puede conseguir mediante el uso de composiciones en polvo secas hechas de partículas que contienen el fármaco o agente activo. En la producción de este tipo de partículas, a menudo es deseable combinar sustancias con propiedades físicas significativamente diferentes para lograr el efecto farmacéutico deseado en los pacientes. Además, a menudo es deseable producir partículas que son una combinación de sustancias diferentes. Una manera de producir partículas que contienen una combinación de diferentes sustancias es disolver las sustancias en disolventes adecuados y a continuación eliminar los disolventes, por ejemplo, mediante evaporación o secado, para generar las partículas deseadas. Una dificultad sería de esta estrategia es que sustancias
15 con propiedades físicas que difieren tienen a menudo solubilidades muy diferentes en los disolventes. En consecuencia, pueden ser necesarios codisolventes, o una mezcla mayor de disolventes, para formar la solución a partir de la cual se producen las partículas. Sin embargo, la utilización de codisolventes puede provocar la degradación de uno de los componentes, debido a la incompatibilidad química o física de los componentes en solución.

20 Un ejemplo de la incompatibilidad de los componentes es la producción de partículas que contienen un componente hidrófobo y un componente hidrófilo. La producción de este tipo de partículas se describe en la patente de EE. UU. N.º 6.077.543 de Gordon *et al.* ("la patente de Gordon"). Tal y como se describe en la patente de Gordon, una solución del fármaco hidrófobo y una solución del excipiente hidrófila se secan por pulverización juntas para formar polvos secos que contengan el fármaco y el excipiente. Para solucionar la incompatibilidad entre los componentes hidrófobo e hidrófilo, los componentes hidrófilo e hidrófobo se disuelven por separado en disolventes diferentes y se dirigen por separado simultáneamente a un secador por pulverización a través de una boquilla. En este método, los dos
25 componentes líquidos se suministran por separado a la boquilla que atomiza los dos componentes líquidos en microgotas que se secan en un secador por pulverización para formar partículas secas.

30 Uno de los inconvenientes del método y aparato de la patente de Gordon es que no hay una mezcla completa de los dos componentes líquidos antes de que sean atomizados para formar microgotas. Por lo tanto, es poco probable que las microgotas que se producen sean una mezcla homogénea de los dos componentes líquidos y tampoco es probable que haya uniformidad entre las microgotas. Por consiguiente, es poco probable que las partículas que se producen contengan una mezcla homogénea del fármaco y los excipientes, y es poco probable que haya uniformidad entre las propias partículas. Por lo tanto, en la técnica se necesitan un método y aparato mejorados para producir partículas secas que contengan una mezcla homogénea de los componentes constituidos por el fármaco y el excipiente, con
35 una uniformidad mejor entre las partículas. Existe una necesidad especial en la técnica de un método y aparato de este tipo cuando el componente constituido por el fármaco y el componente constituido por el excipiente son física o químicamente incompatibles en estado líquido.

40 Una aplicación importante de las composiciones en polvo secas es el suministro pulmonar de fármacos. Se han identificado varias propiedades de las partículas secas que se correlacionan con un suministro mejor en el sistema pulmonar. Por ejemplo, se ha observado que las partículas que tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema inferior a 0,4 g/cm³ y un diámetro aerodinámico que está comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 micras (µm) son muy adecuadas para su suministro en los alveolos o el pulmón profundo. Si se desea el suministro a las vías respiratorias centrales o superiores, se prefieren partículas con diámetros aerodinámicos mayores comprendidos, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 micras. Además,
45 se cree que las partículas que tienen un diámetro geométrico mayor de aproximadamente 5 micras evitan con más éxito la fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares y el aclaramiento en los pulmones.

50 Se necesitan en la técnica métodos mejorados para producir partículas que tengan tamaños geométricos y aerodinámicos seleccionados optimizados para el suministro en sitios diana del sistema pulmonar. Existe una necesidad especial de un aparato y método que permitan la optimización del tamaño de partículas en tiempo real, durante el proceso de producción de partículas.

El documento WO 01/95874 divulga un método de preparación de partículas para inhalación que comprende L-DOPA.

El método de la presente invención, cuya descripción se expone en su totalidad a continuación, resuelve los problemas y dificultades mencionados anteriormente con los enfoques convencionales para producir composiciones de polvo seco.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un método para preparar una composición en polvo seca, que comprende:

- 5 combinar un primer componente y un segundo componente en una mezcladora estática para formar una combinación, donde el primer componente comprende un agente activo disuelto en un disolvente acuoso y el segundo componente comprende un excipiente disuelto en un disolvente orgánico;
- atomizar la combinación para producir microgotas; y
- secar las microgotas para formar partículas secas.

La presente invención se refiere a un método para producir partículas secas. Las partículas secas se forman convenientemente en composiciones en polvo secas que se pueden administrar a un paciente, tal como un paciente humano, con propósitos terapéuticos. Las composiciones en polvo secas se pueden formular para la inhalación por parte del paciente para el suministro de un agente activo a través del sistema pulmonar.

En la presente invención, el agente activo puede seleccionarse entre la hormona de crecimiento humano, insulina, calcitonina, anticuerpo monoclonal humanizado (opcionalmente IgG1), bromuro de ipatropio monohidratado, hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), factor estimulante de colonias de granulocitos ("G-CSF", por sus siglas en inglés), hormona paratiroidea y péptido relacionado con la PTH, somatostatina, escopolamina, salicilato, cromolino sódico, sulfato de albuterol, epinefrina y L-DOPA.

El primer componente puede ser hidrófilo y el segundo componente puede ser hidrófobo. El segundo componente puede ser una solución orgánica que comprende aproximadamente un 60-70% de agua en volumen, y el fluido mixto comprende aproximadamente un 20% de fase orgánica en volumen. El método puede producir partículas secas con menos de aproximadamente un 6%, y preferiblemente menos de aproximadamente un 3%, de una proteína con peso molecular elevado ("HMWP", por sus siglas en inglés) y más de aproximadamente un 90% de producto proteico fácilmente extraíble ("RE", por sus siglas en inglés).

El disolvente acuoso puede ser agua. El excipiente puede comprender 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC). La etapa de atomización puede realizarse inmediatamente después de la etapa de combinación. La etapa de atomización puede realizarse utilizando un atomizador rotatorio, una boquilla de mezcla interna o una boquilla de mezcla externa. La etapa de secado puede realizarse utilizando un secador por pulverización. En realizaciones alternativas del método de la presente invención, el método comprende atomizar el fluido mezclado con una boquilla de mezcla interna, p. ej., una boquilla de un único orificio o una boquilla con seis orificios. En otras realizaciones, se pueden utilizar otros tipos de boquillas.

En algunas realizaciones del método de la presente invención, el método comprende además añadir un surfactante, por ejemplo, un surfactante no iónico o DPPC o Tween 80, al primer componente del fluido, el segundo componente del fluido o el fluido mixto. En algunas realizaciones, se añade al menos un 0,2% en peso de Tween 80. En otras realizaciones, se añade un 0,2-2,8% en peso de Tween 80.

En otras realizaciones más del método de la presente invención, el método comprende utilizar una concentración de sólidos total para el fluido mixto de aproximadamente 1-60 g/l.

En otras realizaciones más del método de la presente invención, el método comprende añadir aproximadamente 5-40 g/l de bicarbonato de amonio al primer componente del fluido, el segundo componente del fluido o el fluido mixto.

En otra realización del método de la presente invención, el método comprende realizar el paso de secado en un secador con una temperatura de salida de 35-70 °C. En realizaciones alternativas, se utiliza una tasa de gas de secado de aproximadamente 80-125 kg/h.

Las realizaciones alternativas del método de la presente invención comprenden determinar la cantidad de ingredientes sólidos y líquidos necesarios para lograr la concentración de la primera solución y combinar los ingredientes líquidos y sólidos para formar el primer componente del fluido.

En otras realizaciones alternativas más del método de la presente invención, el método comprende utilizar una tasa de gas de atomización de aproximadamente 35-120 g/min.

En otras realizaciones del método de la presente invención, el método comprende utilizar una tasa de la corriente de alimentación del líquido de aproximadamente 10-75 ml/min durante el paso de atomización.

Se divulga en la presente un aparato para preparar una composición en polvo seca. El aparato de la presente invención puede comprender una mezcladora estática operativo para combinar un primer componente del fluido con un segundo componente del fluido para formar un fluido mixto, donde el primer componente del fluido comprende un agente activo que es incompatible con el segundo componente del fluido. El aparato puede comprender además un atomizador en comunicación fluida con el mezclador estático, por lo que el fluido mixto se atomiza para formar microgotas, y un secador donde las microgotas se secan para formar partículas secas. El atomizador puede comprender una boquilla de mezcla interna, por ejemplo, una boquilla de un único orificio o una boquilla de seis orificios. También puede utilizarse una boquilla de acción de laminación o una boquilla de presión.

También se divulga en la presente un aparato para preparar una composición en polvo seca. El aparato puede incluir una mezcladora estática que tenga un extremo de entrada y un extremo de salida. La mezcladora estática es operativa para combinar un componente acuoso con un componente orgánico para formar una combinación. Se proporcionan medios para transportar el componente acuoso y el componente orgánico al extremo de entrada de la mezcladora estática. Un atomizador está en comunicación fluida con el extremo de salida de la mezcladora estática para atomizar la combinación y generar microgotas. Las microgotas se secan en un secador para formar partículas secas. El atomizador puede ser un atomizador rotatorio. Un atomizador rotatorio de este tipo puede carecer de álabes o puede contener varios álabes. El atomizador puede ser una boquilla de mezcla de doble fluido. Una boquilla de mezcla de doble fluido de este tipo puede ser una boquilla de mezcla interna o una boquilla de mezcla externa. Los medios para transportar los componentes acuoso y orgánico pueden ser dos bombas separadas. Como alternativa, se puede utilizar una única bomba. El aparato también puede incluir un clasificador por tamaño de partículas geométrico que determina un diámetro geométrico de las partículas secas y un clasificador por tamaño de partículas aerodinámico que determina un diámetro aerodinámico de las partículas secas.

Características y ventajas

Es una característica de la presente invención la utilización de una mezcladora estática para combinar dos componentes líquidos con el objetivo de formar una combinación que se atomiza en microgotas que se secan para formar partículas. La mezcladora estática proporciona convenientemente una mezcla rápida y homogénea de los dos componentes líquidos. Esto es particularmente conveniente cuando los dos componentes líquidos son física o químicamente incompatibles entre sí. Debido al mezclado homogéneo que proporciona la mezcladora estática, las partículas que son el resultado de utilizar el método de la presente invención tienen de manera conveniente sustancialmente la misma composición a la escala de partícula. Cuando los dos componentes líquidos son física y/o químicamente incompatibles entre sí, la mezcla debe retirarse de la mezcladora no estática lo más rápidamente posible para minimizar la degradación del producto y atomizarse inmediatamente.

Es una característica adicional de la presente invención que la solución de alimentación líquida que se va a atomizar se mezcla totalmente antes de la atomización. La presente invención también minimiza convenientemente el tiempo que la solución de alimentación líquida que se va a atomizar permanece en su estado combinado antes de la atomización.

Otra característica de la presente invención es que se puede utilizar para producir partículas que contienen un agente activo hidrófilo y excipientes hidrófilos o hidrófobos.

Otra característica de la presente invención es que se puede utilizar para producir partículas secas que se adapten especialmente bien a la inhalación en el pulmón, especialmente en el pulmón profundo. Como un ejemplo, la presente invención optimiza convenientemente las condiciones del proceso para incrementar y controlar la porosidad de las partículas. Como otro ejemplo, las formulaciones de la presente invención incluyen convenientemente bicarbonato de amonio que incrementa la porosidad de las partículas. Como otro ejemplo más, la presente invención proporciona un método que se puede utilizar para optimizar el tamaño de las partículas en tiempo real durante el proceso de producción de partículas. De este modo, las condiciones del proceso para las partículas con un tamaño geométrico y/o aerodinámico seleccionado se pueden optimizar convenientemente utilizando una cantidad mínima de material.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La presente invención se describe haciendo referencia a los dibujos adjuntos. En los dibujos, los números de referencia idénticas indican elementos idénticos o funcionalmente similares. El dígito o los dígitos más a la izquierda de un número de referencia indican la figura en la que el número de referencia aparece por primera vez.

La FIG. 1A ilustra un flujo a través de una mezcladora estática;

la FIG. 1B muestra una mezcladora estática adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 2 ilustra una realización de un sistema adecuado para utilizar con la presente invención para producir partículas secas;

la FIG. 3 muestra un atomizador rotatorio con álabes adecuado para utilizar con la presente invención;

la FIG. 4A ilustra una realización de una boquilla de mezcla interna adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 4B ilustra otra realización de una boquilla de mezcla interna adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 4C ilustra otra realización más de una boquilla de mezcla interna adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 4D ilustra otra realización adicional más de una boquilla de mezcla interna adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 4E ilustra otra realización de una boquilla adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 5 ilustra una realización de una boquilla de mezcla externa adecuada para utilizar con la presente invención;

la FIG. 6 ilustra una realización alternativa de un sistema adecuado para utilizar con la presente invención para producir partículas secas;

5 la FIG. 7 muestra un diagrama de flujo de una realización de un proceso de la presente invención para optimizar el tamaño de las partículas;

la FIG. 8 ilustra una realización de un sistema informático adecuado para utilizar con la presente invención;

la FIG. 9 muestra un gráfico del diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD, por sus siglas en inglés) medido según el método de la presente invención respecto al MMAD medido utilizando un percutor de líquido multietapa (MSLI, por sus siglas en inglés); y

la FIG. 10 muestra un gráfico que ilustra el efecto del orden de adición sobre los niveles de un agregado soluble (dímero) como una función de la concentración de etanol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Visión de conjunto

15 La presente invención se refiere a métodos para preparar partículas secas. La presente invención tiene una aplicabilidad particular para preparar partículas secas, y composiciones en polvo secas, para la inhalación en el pulmón con efectos terapéuticos. Concretamente, las partículas secas preferidas incluyen aquellas descritas y divulgadas en las siguientes once solicitudes: "Inhalable Sustained Therapeutic Formulations", n.º de solicitud 60/366.479 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Salmeterol and Ipratropium Compositions", n.º de solicitud 60/366.449 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Salmeterol and Ipratropium Compositions", n.º de solicitud 60/366.354 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Salmeterol and Ipratropium Compositions", n.º de solicitud 60/366.470 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Salmeterol and Ipratropium Compositions", n.º de solicitud 60/366.487 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Salmeterol and Ipratropium Compositions", n.º de solicitud 60/366.440 (presentada el 20 de marzo de 2002); "hGH (Human Growth Hormone) Formulations for Pulmonary Administration", n.º de solicitud 60/366.488 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Pulmonary Delivery for LevoDOPA", n.º de solicitud 60/366.471 (presentada el 20 de marzo de 2002); "Inhalable Sustained Therapeutic Formulations", n.º de solicitud XX/XXX.XXX, n.º de expediente 2685.2034-001 US (presentado el 19 de marzo de 2003); "hGH (Human Growth Hormone) Formulations for Pulmonary Administration", n.º de solicitud XX/XXX.XXX, n.º de expediente 2685.2040-001 US (presentada el 19 de marzo de 2003); y "Pulmonary Delivery for LevoDOPA", n.º de solicitud XX/XXX.XXX, n.º de expediente 2685.2044-001 US (presentada el 19 de marzo de 2003). La siguiente descripción proporcionará ejemplos de preparación de tales partículas secas. Sin embargo, el experto en la técnica debe sobreentender que la presente invención no se limita a la preparación de partículas secas, o composiciones en polvo secas, adecuadas para la inhalación en el pulmón y se pueden preparar partículas secas para otros propósitos. Tal y como se emplea en la presente, el término "seco" se refiere a partículas que tienen un contenido en humedad y/o disolvente residual tal que el polvo es física y químicamente estable al almacenarse a temperatura ambiente y se dispersa fácilmente en un dispositivo de inhalación para formar un aerosol. El contenido en humedad y/o disolvente residual de las partículas puede estar por debajo de un 10% en peso, puede estar por debajo de un 7% en peso o puede ser más bajo.

La presente invención resuelve los problemas asociados con la preparación de partículas secas que contienen componentes incompatibles proporcionando un método que garantiza una mezcla homogénea de los componentes en el producto en partículas secas acabado y mejora la uniformidad entre las propias partículas. Tal y como se emplea en la presente, la expresión "componentes incompatibles" se refiere a componentes que pueden ser química o físicamente incompatibles entre sí cuando están en contacto. Un ejemplo de componentes incompatibles es el constituido por una proteína en solución acuosa en la cual la proteína es estable y una solución orgánica que contiene sustancias hidrófobas. La solución proteica acuosa es incompatible con la solución orgánica hidrófoba ya que la solución orgánica provocará la degradación de la proteína. En el método de la presente invención, los componentes incompatibles, tales como un componente hidrófilo y un componente hidrófobo, se preparan por separado y se mantienen separados hasta justo antes del proceso de producción de partículas. El término "componente hidrófobo" se refiere a materiales que son insolubles o poco o nada solubles en agua. Estas composiciones suelen tener una solubilidad inferior a 5 mg/ml, normalmente inferior a 1 mg/ml, en agua. El término "componente hidrófilo" se refiere a materiales que son altamente solubles en agua. Las solubilidades acuosas típicas de los componentes hidrófilos serán superiores a 5 mg/ml, normalmente superiores a 50 mg/ml, y pueden ser superiores a 100 mg/ml. Los componentes hidrófobos e hidrófilos incompatibles se combinan en una mezcladora estática para formar una combinación que es una mezcla homogénea de los componentes incompatibles. Inmediatamente después, se atomiza la combinación en microgotas que se secan para formar las partículas secas. Mediante la utilización de la mezcladora estática, los componentes incompatibles se pueden combinar muy rápidamente en una mezcla homogénea. La utilización de la mezcladora estática reduce significativamente la cantidad de tiempo que los componentes incompatibles están en contacto entre sí, y de esta manera se minimizan o eliminan los efectos de degradación que provoca tal contacto. La utilización de la mezcladora estática también garantiza una mezcla completa de los componentes incompatibles antes

de la atomización de modo que cada microgota, y por lo tanto cada partícula seca acabada, tenga sustancialmente la misma composición. La uniformidad en la composición de las partículas a la escala de partícula es un factor significativo en la eficacia de las partículas secas cuando se utiliza con efectos terapéuticos.

Cuando se preparan partículas secas y composiciones en polvo secas para la inhalación, es deseable incrementar la porosidad de las partículas de modo que las partículas se puedan inhalar en el pulmón, preferentemente en el pulmón profundo. La presente invención optimiza convenientemente las condiciones del proceso para incrementar y controlar la porosidad de las partículas. En una realización preferida de la presente invención, se utiliza una boquilla de doble fluido de mezcla interna para atomizar una corriente de alimentación líquida con el fin de formar microgotas atomizadas. En una boquilla de doble fluido de mezcla interna, una o más corrientes inciden sobre una corriente de alimentación líquida con el fin de atomizar la corriente de alimentación líquida en microgotas atomizadas que abandonan la boquilla. Una boquilla de este tipo permite un contacto íntimo entre el gas (tal como nitrógeno) y la corriente de alimentación líquida. Esto incrementa la cantidad de gas en la corriente de alimentación líquida y las microgotas resultantes. Cuando se secan las microgotas, el gas de salida contribuye a la porosidad de las partículas secas acabadas. También se puede conseguir un incremento en el gas en las microgotas mediante la utilización de bicarbonato de amonio, y otras sales volátiles, en la corriente de alimentación líquida. En realizaciones alternativas de la presente invención, se pueden utilizar diversos tipos de boquilla que incluyen, sin carácter limitante, una boquilla con un único orificio, una boquilla con seis orificios y una boquilla a presión.

Si se están produciendo partículas secas para la inhalación en el pulmón, entonces es importante controlar el tamaño de las partículas durante el proceso de producción. Las partículas se pueden caracterizar por el diámetro aerodinámico (d_a) y el diámetro geométrico (d_g). El diámetro aerodinámico se puede determinar utilizando un sistema de medida de "tiempo de vuelo" que acelera las partículas que se están midiendo pasados dos puntos. Se mide el tiempo de

desplazamiento y se correlaciona con el tamaño aerodinámico mediante la siguiente relación: $d_a = d_g \sqrt{\rho}$, donde ρ es la densidad de las partículas. Un dispositivo adecuado para determinar el diámetro aerodinámico es un clasificador por tamaño aerodinámico, tal como el APS modelo 3321, disponible de TSI Inc., St. Paul, MN. Un dispositivo de este tipo mide el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) de las partículas, así como también distribuciones del tamaño de las partículas (PSD, por sus siglas en inglés) completas.

Se pueden utilizar técnicas de difracción láser para determinar el diámetro geométrico de las partículas. Un dispositivo de este tipo es el clasificador de partículas en línea Insitac, disponible de Malvern Instruments Ltd. El dispositivo Insitac está constituido por un cabezal sensor óptico, una unidad de procesamiento de señales y un ordenador para el control del instrumento y la recogida y análisis de datos. El dispositivo Insitac mide el diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD, por sus siglas en inglés) de las partículas en tiempo real según se producen. Además del VMGD, el dispositivo Insitac genera distribuciones del tamaño de las partículas (PSD) completas, lo que permite al técnico determinar visualmente la polidispersidad de las partículas que se están generando.

Mediante el método de la presente invención, se puede lograr la optimización del tamaño de las partículas en tiempo real durante la producción de las partículas. Se utiliza la densidad (ρ) de las partículas como una variable de optimización. Se ajusta la densidad de las partículas hasta que el diámetro geométrico medido es igual al diámetro

geométrico calculado a partir de la ecuación $d_a = d_g \sqrt{\rho}$. Una ventaja significativa de este método es que la corriente líquida que se va a atomizar y secar para generar partículas necesita ser pulverizada durante únicamente aproximadamente tres minutos para recoger suficientes datos para optimizar las variables del proceso. Esto permite el cribado rápido de múltiples condiciones del proceso utilizando una cantidad mínima de material. Además, la duración total del tiempo de pulverización y el material requerido se reducen significativamente.

La distribución del tamaño de las partículas transportadas por el aire se puede medir mediante análisis gravimétricos mediante la utilización de, por ejemplo, un Impactador en cascada Andersen (ACI, por sus siglas en inglés), Anderson Instruments, Smyrna, GA. El ACI es un dispositivo multietapa que separa aerosoles en diferentes fracciones en función de su tamaño aerodinámico. Los valores de corte del tamaño de cada etapa dependen del caudal al cual se opera el ACI. Para los ejemplos y la discusión de la presente, se utiliza un caudal de 60 l/min, a menos que se indique lo contrario.

En cada etapa del ACI, una corriente de aerosol pasa a través de una serie de boquillas e incide sobre una placa de impacto. Las partículas con suficiente inercia golpean contra la placa, mientras que aquellas con una inercia insuficiente para golpear contra la placa permanecen en la corriente de aerosol y son transportadas a la siguiente etapa. Cada etapa sucesiva tiene una velocidad aerósolica diferente en la boquilla, de modo que las partículas con un diámetro menor se recogen en cada etapa sucesiva. Las partículas demasiado pequeñas para ser recogidas en la última etapa se recogen sobre un filtro de recogida.

Un ACI de dos etapas (ACI-2) es particularmente conveniente para caracterizar y optimizar partículas secas para la inhalación. La primera fracción se denomina "FPF(5,6)" o fracción de partículas finas (5,6). Esta fracción corresponde al porcentaje de partículas que tienen un diámetro aerodinámico inferior a 5,6 μm . La fracción de las partículas que pasan esta etapa y se deposita en el filtro de recogida se denomina "FPF(3,4)" o fracción de partículas finas (3,4). Esta fracción corresponde al porcentaje de partículas que tienen un diámetro aerodinámico inferior a 3,4 μm . Se ha

demostrado que FPF(5,6) se correlaciona con la fracción de partículas secas susceptibles de ser inhaladas en el pulmón de un paciente. Se ha demostrado que FPF(3,4) se correlaciona con la fracción que es capaz de alcanzar el pulmón profundo de un paciente. Las correlaciones anteriores proporcionan un indicador cuantitativo que se puede utilizar con el proceso de la presente invención para optimizar el proceso de producción y las partículas secas finales resultantes para la inhalación en el pulmón.

Se puede utilizar un ACI de tres etapas (ACI-3) para la caracterización y optimización de las partículas. El ACI-3 está constituido únicamente por las tres etapas superiores de un ACI de ocho etapas y permite la recogida de tres fracciones en polvo separadas. Por ejemplo, la configuración ACI-3 puede estar constituida por tamices de acero inoxidable con un poro de 20 μm (etapas -1 y 1) y un poro de 150 μm (etapa 2) que se pueden saturar con metanol. La fracción del polvo que pasa la etapa final de ACI-3 se denomina FPF(3,3).

Métodos de la presente invención

Los métodos de la presente invención se describirán a continuación haciendo referencia a las figuras que la acompañan. Como se describirá a continuación más detalladamente con respecto a la FIG.2, se utiliza una mezcladora estática para combinar dos componentes líquidos para formar una combinación. La combinación se atomiza para producir microgotas que se secan para formar partículas secas. En una realización de la presente invención, los dos componentes líquidos son un componente hidrófilo y un componente hidrófobo. También se describen dos componentes de tal manera que la combinación de ambos provoca la degradación de uno de los componentes. En otra realización, un componente es un componente hidrófobo y el otro componente es un disolvente orgánico.

Las mezcladoras estáticas o inmóviles están constituidas por un tubo o conducto en el que se reciben varios elementos de mezcla estáticos. Las mezcladoras estáticas proporcionan una mezcla uniforme en una longitud del conducto relativamente corta y en un periodo de tiempo relativamente corto. Con las mezcladoras estáticas, el fluido se mueve a través de la mezcladora en lugar de ser alguna parte de la mezcladora, tal como una pala, la que se mueva a través del fluido. El flujo a través de una realización de una mezcladora estática se ilustra en la FIG. 1A. Una bomba (no se muestra) introduce una corriente de uno o más fluidos en un extremo de entrada de una mezcladora estática **10** tal y como se muestra de manera general en **1**. La corriente se divide y se fuerza contra paredes externas opuestas tal como se muestra de manera general en **2**. Se crea un vórtice axial respecto a la línea central de una mezcladora estática **10**, tal y como se muestra de manera general en **3**. El vórtice se desvía y el proceso se repite, pero con la rotación opuesta, tal y como se muestra de manera general en **4**. El movimiento en sentido horario/sentido antihorario asegura un producto homogéneo que abandona el extremo de salida de la mezcladora estática **10**.

Una realización de una mezcladora estática se muestra en la FIG. 1B. La mezcladora estática **10** incluye varios elementos de mezcla estáticos o estacionarios **14** dispuestos en serie dentro de un conducto o tubería **12**. Los diferentes elementos pueden variar, por ejemplo, entre **4** y **32** o más. El conducto **12** tiene una sección transversal circular y se abre en los extremos opuestos para introducir (extremo de entrada **18**) y retirar (extremo de salida **16**) fluidos. El elemento de mezcla **14** comprende segmentos **142**. Cada segmento **142** está constituido por varios álabes o placas **144** generalmente planos. Los dos segmentos **142** sustancialmente idénticos se disponen preferentemente en zigzag el uno respecto al otro. Una mezcladora estática, tal y como se muestra en la FIG. **1B** se describe de manera más completa en la patente de EE. UU. N.º 4.511.258.

Volviendo ahora a la FIG. 2, se muestra una realización de un sistema para producir partículas secas. El sistema incluye un primer recipiente de alimentación **210** y un segundo recipiente de alimentación **220**. Como se explicará más detalladamente a continuación con respecto a los diversos ejemplos, el recipiente de alimentación **210** puede contener, por ejemplo, un componente hidrófilo, una solución acuosa u otro componente líquido adecuado. El recipiente de alimentación **220** puede contener, por ejemplo, un componente hidrófobo, una solución orgánica u otro componente líquido adecuado. Los contenidos del recipiente de alimentación **210** y el recipiente de alimentación **220** se transportan, mediante un medio adecuado, a un extremo de entrada de una mezcladora estática **230**. En una realización de la presente invención, el medio de transporte es una primera bomba **212** para los contenidos del recipiente de alimentación **210**, y una segunda bomba **222** para los contenidos del recipiente de alimentación **220**. Como alternativa, se podría utilizar una única bomba para transportar los contenidos de los recipientes de alimentación **210** y **220** al extremo de entrada de la mezcladora estática **230**. Como será evidente para el experto en la técnica, se podrían utilizar otros medios para transportar los contenidos de los recipientes de alimentación **210** y **220**. En una realización de la presente invención, los recipientes de alimentación **210** y **220** contienen el mismo volumen de líquido y las bombas **212** y **222** se operan a sustancialmente la misma tasa. En otras realizaciones, las bombas **212** y **222** se operan a tasas diferentes. Las bombas **212** y **222** pueden ser bombas de engranajes u otros tipos de bombas tal como sería aparente para el experto en la técnica.

Los contenidos de los recipientes de alimentación **210** y **220** se combinan en una mezcladora estática **230** para formar una combinación. La combinación es una mezcla homogénea de los componentes líquidos que entran en el extremo de entrada de una mezcladora estática **230**. Tal y como se ilustra en la FIG. 2, una mezcladora estática **230** se puede orientar en una configuración horizontal, es decir, un eje central de una mezcladora estática **230** es perpendicular al eje central de un secador por pulverización **250**. Preferentemente, se orienta una mezcladora estática **230** en una configuración vertical, tal y como se muestra, por ejemplo, en la FIG. 6 (discutida en más detalle posteriormente). Las mezcladoras estáticas adecuadas para utilizar con la presente invención se ilustran en las FIGS. 1A y 1B, e incluyen

el modelo 1/4-21 fabricado por Koflo Corporation y la mezcladora ISG (siglas en inglés de generador superficial interfacial) (ref. de catálogo S01-012) fabricado por Ross Engineering, Inc., Savannah, Georgia. La mezcladora ISG comprende elementos de mezcla encerrados en una carcasa para una tubería y a los que se les da forma de manera que los elementos adyacentes formen una cámara tetraédrica. Los agujeros a través de los elementos proporcionan la vía de circulación.

Un extremo de salida de una mezcladora estática **230** está en comunicación fluida con un atomizador **240**. El atomizador **240** atomiza la combinación que fluye desde la mezcladora estática **230** en microgotas. Debido a que la combinación que fluye de la mezcladora estática **230** es una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada, la microgotas formadas por el atomizador **240** también contendrán una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada. Los atomizadores adecuados para utilizar con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, atomizadores rotatorios, boquillas de mezcla de doble fluido y placa de vibración, ultrasónica, a presión y boquillas electrostáticas y combinaciones de los anteriores. Los atomizadores adecuados para utilizar con la presente invención se describirán más detalladamente a continuación con respecto a las FIGS. 3-5.

En una realización preferida de la presente invención, la combinación formada en la mezcladora estática **230** se atomiza inmediatamente después de que se forme la combinación. Es decir, el flujo de salida de la mezcladora estática **230** fluye al interior del atomizador **240** para la atomización. Esto es particularmente conveniente cuando el primer recipiente de alimentación **210** y el segundo recipiente de alimentación **220** contienen componentes incompatibles ya que se minimizará el contacto entre los componentes incompatibles.

Las microgotas formadas por el atomizador **240** se secan en un secador por pulverización **250** para formar partículas secas. Debido a que las microgotas formadas por el atomizador **240** contienen una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada, las partículas secas formadas por el secador por pulverización **250** también contendrán una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada. Los secadores por pulverización adecuados para utilizar en la presente invención incluyen un Mobile Minor, EX Model producido por Niro, Columbia, MD. Otros secadores por pulverización comercializados por proveedores tales como Niro, APV Systems, Dinamarca (p. ej., APV Anhydro Model) y Swenson, Harvey, IL, también se pueden emplear, al igual que pueden emplearse secadores por pulverización adecuados para líneas de producción de capacidad industrial.

En el secador por pulverización **250** se utiliza un gas de secado para secar las microgotas con el fin de formar partículas secas. Los ejemplos de gases adecuados para utilizar en la presente invención, incluyen, sin carácter limitante, aire, nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio y combinaciones o mezclas de estos. En una realización preferida, se utiliza nitrógeno gaseoso. Tal como se ilustra en la FIG. 2, un suministro de nitrógeno gaseoso **252** se acopla al secador por pulverización **250**, mediante válvulas adecuadas y reguladores como sería evidente para un experto en la técnica.

Se acopla una cámara de filtros de bolsas **260** a un extremo de salida **254** de un secador por pulverización **250**. Dentro de la cámara de filtros de bolsas **260** se dispone un filtro de bolsa **262**. Una corriente de gas-sólido, constituida por el gas de secado y las partículas secas, abandona el extremo de salida **254**. Las líneas de escape **266** proporcionan un escape para el secador por pulverización **250** y la cámara de filtros de bolsas **260**. La corriente gas-sólido que abandona el secador por pulverización **250** entra en la cámara de filtros de bolsas **260**. El filtro de bolsa **262** retiene las partículas secas y permite que pase la corriente de gas caliente, que contiene el gas de secado y el agua y disolventes evaporados. Preferentemente, el filtro de bolsa **262** se fabrica a partir de un material tal como Gore-Tex®, que puede adquirirse de W.L. Gore & Associate, Inc., Newark, DE. Se recogen las partículas secas en un punto de recogida del producto **264** aplicando un pulso invertido de nitrógeno a través del filtro de bolsas **262**.

Las partículas recogidas se pueden cribar a continuación, por ejemplo, utilizando métodos de cribado por tamaño conocidos por el experto en la técnica. En una realización de la presente invención, se miden dosis únicas de las partículas secas recogidas y a continuación se empaquetan las dosis únicas utilizando técnicas muy conocidas por el experto en la técnica. De esta manera, se puede generar una dosis unitaria de una composición en polvo seco colocando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición en polvo seco constituida por partículas en un receptáculo para una dosis unitaria.

Una realización de un atomizador adecuado para utilizar con el sistema representado en la FIG. 2 es un atomizador rotatorio con álabes, tal como un atomizador rotatorio **300** ilustrado en la FIG. 3. El atomizador rotatorio **300** incluye una rueda giratoria **320** que gira alrededor de un eje **330**. La alimentación líquida entra en el atomizador rotatorio **300** en un punto de entrada **302** y se distribuye a lo largo de la rueda **320**, tal como se representa de manera general en **304**. La rueda **320** dispersa la alimentación líquida en un pulverizado de microgotas finas. La velocidad de giro de la rueda está controlada, como lo está la tasa de la alimentación líquida. Controlando la velocidad de giro y la tasa de alimentación líquida, se pueden controlar las características del pulverizado, tales como el tamaño de la microgota. El atomizador rotatorio **300** está configurado con 24 álabes **310**. Debería ser claramente evidente para el experto en la técnica que los atomizadores rotatorios con otro número de álabes **310** pueden utilizarse en la presente invención. Por ejemplo, también podría utilizarse un atomizador rotatorio que tenga 4 álabes o un atomizador rotatorio que carezca de álabes.

En las FIGS. 4A, 4B, 4C, 4D, 4E y 5 se muestran realizaciones alternativas de un atomizador adecuado para utilizar

con el sistema mostrado en la FIG. 2. Las **FIGS. 4A, 4B, 4C, 4D y 5** muestran boquillas de doble fluido que atomizan una corriente de alimentación líquida mediante la utilización de una o más corrientes de gas que inciden sobre la corriente de alimentación líquida. En la **FIG. 4A** se ilustra un ejemplo de una boquilla de mezcla interna **400**. En la boquilla de mezcla interna **400**, el gas **420** incide sobre una corriente de alimentación líquida **410** en una cámara de mezcla **430** que está dentro de la boquilla de mezcla interna **400**. Un pulverizado de microgotas atomizadas **440** abandona la boquilla de mezcla interna **400** a través de un único orificio. Como sería evidente para el experto en la técnica, se podrían utilizar cualquier número de corrientes gaseosas, incluida una única corriente gaseosa.

La **FIG. 4B** ilustra otro ejemplo de una boquilla de mezcla interna, una boquilla con un único orificio **450**. La boquilla con un único orificio **450** opera bajo los mismos principios que la boquilla de mezcla interna **400** representada en la **FIG. 4A**. El gas se suministra a través de la entrada **451** y el líquido se suministra a través de la entrada **452**. El gas incide sobre el líquido en una cámara de mezcla **458** en la válvula de aire **453**. Un pulverizado de microgotas atomizadas **457** abandona la boquilla con un único orificio **450** a través de un único orificio. La boquilla con un único orificio comprende una válvula de aire **453**, una válvula de fluido **453**, un anillo de retención **455** y una junta plana **456**.

La **FIG. 4C** ilustra otro ejemplo de una boquilla de mezcla interna, una boquilla con seis orificios **460**. La boquilla con seis orificios opera bajo los mismos principios que la boquilla con un único orificio, excepto que la válvula de aire **461** de la boquilla con seis orificios tiene seis orificios **462**. El gas se suministra mediante la entrada **463** y el líquido se suministra mediante la entrada **464**. El gas incide sobre el líquido en una cámara de mezcla **468** en una válvula de aire **461**. Los pulverizados de microgotas atomizadas **469** abandonan la boquilla con seis orificios **460** a través de los orificios **462**. La boquilla con seis orificios comprende una válvula de aire **461**, una válvula de fluido **465**, un anillo de retención **466** y una junta plana **467**.

La **FIG. 4D** ilustra otro ejemplo más de una boquilla de mezcla interna, una boquilla de acción laminadora **470**. Aunque esta boquilla opera bajo principios similares a los de las boquillas con un único orificio y con seis orificios, la configuración diferente de la boquilla representada en la **FIG. 4D** da como resultado un efecto atomizador diferente. En la boquilla **470**, la corriente de alimentación líquida **471** entra en la cámara de mezcla **472** en una dirección angular, y preferentemente lateral, respecto al eje longitudinal de la boquilla. La corriente de alimentación líquida **471** entra en la cámara de mezcla **472** a través de una entrada de la alimentación líquida **476**, que está dispuesta en ángulo respecto al eje longitudinal de la boquilla **470**. El líquido fluye hacia los laterales de la cámara de mezcla **472** en una lámina delgada y desciende por ellos. El gas **473** incide sobre la lámina delgada del líquido en el orificio de la boquilla **474**. Un pulverizado de microgotas atomizadas **475** abandona la boquilla **470**. Un ejemplo de una boquilla con un diseño similar a la boquilla representada en la **FIG. 4D** es la serie Flomax de boquillas (ref. catálogo FM1) producida por Spraying Systems Co., Wheaton, Illinois.

La **FIG. 4E** ilustra otro ejemplo más de una boquilla, una boquilla a presión **480**, adecuada para utilizar con el sistema mostrado en la **FIG. 2**. La boquilla a presión **480** no necesita una corriente gaseosa para atomizar microgotas. En su lugar, utiliza la presión del líquido para pulverizar microgotas atomizadas desde la boquilla **480**. La presión aplicada al líquido dentro de la boquilla **480** fuerza la salida del líquido del orificio de la boquilla **481**. Se confiere al líquido una fuerza rotacional antes de que alcance el orificio de la boquilla **481**. Esta fuerza rotacional se puede aplicar, por ejemplo, mediante un elemento añadido con ranuras **482** que presente múltiples elementos añadidos de alimentación transversales **483** pequeños que conducen al orificio de la boquilla **481**. En el ejemplo representado en la **FIG. 4E**, los elementos añadidos de alimentación transversales **483** se alinean sobre una diagonal respecto al orificio de la boquilla **481**. Por lo tanto, el pulverizado de microgotas atomizadas procedentes de cada uno de los elementos añadidos de alimentación transversales **483** abandona el orificio de la boquilla **481** con un momento angular. Globalmente, el momento angular en los pulverizados procedentes de cada uno de los elementos añadidos de alimentación transversales **483** genera un pulverizado cónico de microgotas atomizadas.

La **FIG. 5** representa una boquilla de mezcla externa **500**. En la boquilla de mezcla externa **500**, dos corrientes gaseosas **520** inciden sobre una corriente de alimentación líquida **510** en una zona de mezcla **530** que es adyacente al borde externo de la boquilla de mezcla externa **500**. Un pulverizado de microgotas atomizadas **540** se forma en el exterior de la boquilla de mezcla externa **500**. Como sería evidente para un experto en la técnica, se podría utilizar otro número de corrientes gaseosas, incluida una única corriente gaseosa.

Con el fin de producir partículas optimizadas para la inhalación y el suministro pulmonar de fármacos, se llevaron a cabo experimentos de optimización para mejorar la porosidad durante el paso de atomización del proceso de producción de partículas secas. Mediante estos experimentos se demostró que el cambio del modo de atomización afecta a la porosidad y que la porosidad se puede controlar mediante la selección del tipo de atomizador.

Se estudiaron tres atomizadores rotatorios, todos los cuales tenían una configuración sustancialmente como se muestra en la **FIG. 3**. Los tres atomizadores diferían en el número de álabes **310** de la rueda **320**. Uno tenía cuatro álabes ("V4"), otro tenía 24 álabes ("V24") y otro carecía de álabes. Las ruedas V4 y V24 se operaron utilizando condiciones del proceso similares, tal y como se muestra a continuación en la Tabla 1, para obtener partículas con tamaños geométricos similares, tal y como se muestra a continuación en la Tabla 2. Debido al mayor número de álabes, la rueda V24 no pudo operarse a una velocidad en rpm tan alta como la rueda V4.

TABLA 1

Rueda de atomización	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Velocidad de atomización (rpm)	Presión del gas de secado (mmH ₂ O)	Tasa de alimentación (ml/min)
V4	120	55	50 000	98	63
V24	120	62	34 000	110	60

TABLA 2

Número de ciclo	Tipo de rueda	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
		0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μ m	< 3,4 μ m
294053	V4	9,5	8,9	8	6,7	72	56
294054	V24	9,2	7,5	6,5	5,3	65	48

Los datos en la Tabla 2 sugieren que las partículas producidas utilizando la rueda V4 son mayores y más porosas (p. ej., tienen una FPF(5,6) y una FPF (3,4) más altas) que las partículas producidas utilizando la rueda V24. Una razón para esta diferencia podrían ser las diferencias en el “bombeo de aire” entre los dos atomizadores. El “bombeo de aire” ocurre con los atomizadores rotatorios debido a que, al girar las ruedas, las ruedas actúan como un ventilador, haciendo pasar aire a través de la rueda. Con la tasa de alimentación o los caudales a los atomizadores normalmente utilizados con la presente invención, los álabes V24 no se llenan completamente con líquido. En consecuencia, existe una vía para que el aire fluya sobre el líquido en el álabe, donde únicamente una porción está ocluida en el líquido que se va a atomizar. Los álabes V4 operan de manera similar, pero debido a que los álabes son físicamente más pequeños, los álabes V4 normalmente se llenan con líquido durante el funcionamiento. En consecuencia, el aire y el gas de atomización deben pasar ambos simultáneamente a través del álabe, más que sobre el álabe. Esto permite un contacto más íntimo entre el aire y el líquido que se va a atomizar. Este contacto íntimo entre el gas y el líquido induce más porosidad en la partícula seca resultante.

El aumento de porosidad en las partículas que resulta del contacto gas/líquido se puede apreciar comparando las partículas producidas con atomizadores con álabes y las partículas producidas utilizando un atomizador que carece de álabes. Los atomizadores que carecen de álabes no generan un efecto de bombeo del aire fuerte. Se operaron un atomizador V4 y uno que carece de álabes utilizando condiciones del proceso similares, tal y como se muestra a continuación en la Tabla 3. Tal y como se puede apreciar de la Tabla 4, las partículas producidas utilizando el atomizador que carece de álabes fueron tanto más pequeñas como más densas (menor FPF(5,6) y FPF(3,4)) que las partículas producidas utilizando el atomizador V4.

TABLA 3

Rueda de atomización	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Velocidad de atomización (rpm)	Presión del gas de secado (mmH ₂ O)	Tasa de alimentación (ml/min)
V4	155	63	60 000	98	52,5
Sin álabes	155	63	50 000	98	52,5

TABLA 4

Número de ciclo	Tipo de rueda	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
		0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μ m	< 3,4 μ m
294088	V4	14,2	12,5	11,2	9,9	70	55
294089	Sin álabes	5,4	5	4,8	4,2	63	40

En una realización preferida de la presente invención, se utilizó una boquilla de doble fluido para incrementar el contacto entre el gas y el líquido durante el paso de atomización con el fin de incrementar la porosidad de las partículas secas resultantes. Tal y como se ha descrito anteriormente, se configura una boquilla de doble fluido para permitir la mezcla de dos fluidos, tal como un gas y un líquido, durante la atomización. La mezcla puede ocurrir tanto externa (utilizando, por ejemplo, una boquilla tal como la que se muestra en la FIG. 5) o internamente (utilizando, por ejemplo, una boquilla tal como la que se muestra en las FIGS. 4A, 4B, 4C o 4D) con respecto a la propia boquilla. Algunos ejemplos que utilizan las boquillas de mezcla que se muestran en las FIGS. 4A, 4B, 4C, 4D o 4E se describen a continuación en relación con las Tablas 14-25.

Los experimentos se llevaron a cabo con una boquilla de mezcla externa sustancialmente como la mostrada en la FIG. 5 con presiones del sistema o boquilla comprendidas entre 15 y 40 psi (1 psi = 0,069 bar). Tal y como se muestra a continuación en la Tabla 5, la FPF(5,6) estuvo comprendida entre un 76 y un 81% y la FPF(3,4) estuvo comprendida entre un 59 y un 63%. No se observaron cambios en la porosidad como una función de tasas de gas crecientes con las boquillas de mezcla externa.

TABLA 5

Número de ciclo	Presión de la boquilla del sistema (psi)	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
		0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μm	< 3,4 μm
294141	15	9,4	8,4	7,3	5,3	81	63
294132C	20	9,5	7,5	6,7	4,9	77	61
294132B	40	8,4	9,4	7,1	6,4	76	59

Se llevaron a cabo experimentos utilizando una boquilla de mezcla interna sustancialmente tal como se muestra en la FIG. 4A. La utilización de boquillas de mezcla interna permite probablemente un contacto más íntimo entre el líquido y el gas, lo que de este modo da como resultado partículas secas que tienen una porosidad mayor, tal como lo evidencian unas mayores FPF(5,6) y FPF(3,4). Se realizaron experimentos para estudiar el efecto de la presión de la boquilla y el efecto sobre la relación del flujo másico del gas respecto al líquido. Tal y como lo evidencian los datos de la siguiente Tabla 6, se pueden obtener partículas más porosas con presiones de funcionamiento mayores con una boquilla de mezcla interna. El efecto de la presión puede ser un reflejo de la relación gas/líquido más alta del ciclo 294152A (1,8) en comparación con el del ciclo 294151 (1,3). Tal y como lo evidencian los datos de la siguiente Tabla 7, se pueden obtener partículas más porosas con caudales gas/líquido más altos con una boquilla de mezcla interna. Las condiciones de funcionamiento para utilizar con una boquilla de mezcla interna que optimizó el tamaño geométrico y la porosidad/fracción de partículas finas se muestran en la siguiente Tabla 8.

TABLA 6

Número de ciclo	Presión de la boquilla del sistema (psi)	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
		0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μm	< 3,4 μm
294151	68	12	10,3	8,8	7,2	76	64
294152A	100	11,5	8,8	8,3	7,4	86	79

TABLA 7

Número de ciclo	Relación gas/líquido	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
		0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μm	< 3,4 μm
294150A	1	12,9	12,3	10,1	8,1	76	64
294150C	1,5	14	11,8	9,8	7,8	82	70

TABLA 8

Número de ciclo	Relación gas/líquido	Presión de la boquilla del sistema (psi)	Tamaño geométrico medido a				Fracción de partículas finas (%)	
			0,5 bar	2 bar	3 bar	4 bar	< 5,6 μm	< 3,4 μm
342012B	1,9	58	10,8	10,4	8	6,5	90	81

Tal como se ha señalado anteriormente, la presente invención optimiza convenientemente las condiciones del proceso para incrementar y controlar la porosidad de las partículas secas mediante la utilización de una boquilla de doble fluido de mezcla interna. La porosidad de las partículas se puede incrementar mediante la utilización de sales volátiles. La carbonatación de uno de los componentes líquidos utilizados para formar las partículas secas induce porosidad en las partículas secas resultantes mediante la nucleación de dióxido de carbono (CO_2). La nucleación del CO_2 induce múltiples fases (gas y líquido) en la microgota atomizada, siendo la fase gaseosa inaccesible a los excipientes. Esta naturaleza heterogénea de la microgota atomizada conlleva un aumento en la porosidad en la partícula seca resultante una vez que el secado es completo. La densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema de las partículas secas se puede utilizar como una medida de la porosidad. Cuanto más porosas son las partículas secas, menor es la densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema. Se ha observado que las partículas secadas por pulverización a partir de una solución de una formulación carbonatada tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema mucho menor que las partículas secadas por pulverización a partir de una solución por lo demás idéntica.

Se llevó a cabo un experimento utilizando una formulación de 60/18/18/4 (DPPC/lactosa/albúmina/sulfato de albuterol). Se prepararon cuatro lotes. Se burbujeó CO_2 a través de la fase acuosa de dos lotes, los otros dos no se trataron con CO_2 . Las condiciones de secado por pulverización estuvieron bien controladas para los cuatro lotes de modo que se operaron con la misma condición del proceso. Se utilizó un atomizador rotatorio con álabes (V24) en este experimento. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 9.

TABLA 9

Lote N.º	Burbujeo con CO ₂	Tª entrada (°C)	Tª salida (°C)	Tasa de alimentación (ml/min)	Velocidad de atomización (rpm)	Densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema (g/cc)
1	No	110	56-57	40	18 000	0,09
2	Sí	110	56-57	40	18 000	0,065
3	No	110	56-57	40	18 000	0,091
4	Sí	110	56-57	40	18 000	0,059

A partir de los datos que se muestran en la siguiente Tabla 9, está bastante claro que las partículas producidas con la solución a través de la cual se ha burbujeado CO₂ tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema menor, y una estructura más porosa. Por lo tanto, burbujear CO₂ a través de las soluciones de secado por pulverización ayuda a aumentar la porosidad de las partículas.

Un aumento de la porosidad, y por lo tanto una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema menor, se podría lograr mediante la utilización de bicarbonato de amonio (NH₄HCO₃) en uno de los componentes líquidos utilizados para formar las partículas secas. La carbonatación de uno de los componentes líquidos, o de la solución combinada, se puede lograr burbujeando con CO₂ a una temperatura reducida (4 °C) o presurizando con CO₂, también preferentemente a una presión reducida. Los componentes de tipo carbonato (HCO₃/CO₃²⁻/CO₂) no permanecerán en las partículas secas finales ya que son especies volátiles. Se eliminarán durante el proceso de secado. La utilización de componentes de tipo carbonato u otras sales volátiles tiene la ventaja de evitar la utilización de temperaturas más elevadas para inducir la porosidad. Además, los componentes de tipo carbonato se pueden utilizar convenientemente a lo largo de intervalos de pH suave donde la estabilidad proteica se maximiza. Es más, el pH de las partículas secas resultantes se puede ajustar mediante la adición de contraiones apropiados.

Tal como se ha descrito anteriormente, la adición de sales volátiles a la solución utilizada para formar las partículas secas aumenta la porosidad de las partículas. La adición de sales volátiles también aumenta la producción de complejos insolubles, y dicha producción se puede utilizar para controlar la tasa de liberación del agente activo en las partículas, tanto en proteínas como moléculas de bajo peso molecular. La formación de un complejo insoluble comienza con la interacción entre, por ejemplo, dos especies cuando se disuelven juntas. En la solución, las moléculas de carga opuesta se atraen entre sí mediante fuerzas electrostáticas. Cuando las especies iónicas se limitan a formas A y B cargadas de manera opuesta, entonces A y B se atraerán entre sí. Si A y B interaccionan de una manera lo suficientemente fuerte, es probable que formen un complejo insoluble A_xB_y, donde x e y son los coeficientes estequiométricos que describen la relación o las relaciones con las cuales A y B tienden a asociarse. Este complejo puede permanecer en suspensión o puede formar un precipitado que sedimentará o floculará. Si están presentes especies iónicas adicionales, las especies adicionales competirán con A y B en función de la carga y tenderán a reducir la fuerza de la interacción entre A y B, y de este modo disminuirá la tendencia de A y B a formar un complejo insoluble. Si las especies iónicas adicionales se pueden eliminar de manera selectiva, A y B formarán entonces un complejo insoluble.

El material insoluble puede interferir con la producción de partículas porosas grandes que son particularmente útiles para el suministro pulmonar de fármacos. A menudo se desea tener partículas porosas grandes que contengan las especies A y B, donde A y B tienen tendencia a formar un complejo insoluble A_xB_y. Una fuerza iónica mayor disminuye la fuerza de la interacción entre A y B, lo que hace que A y B sean más solubles en la solución del proceso. Como el material se seca por pulverización, la sal volátil se elimina preferentemente de las microgotas según se forman las partículas secas. El complejo insoluble A_xB_y se podrá formar posteriormente en las partículas casi secas, pero la estructura porosa ya se ha formado en esas partículas.

Los siguientes ejemplos de referencia ilustran la utilización de bicarbonato de amonio para producir partículas que tienen un diámetro aerodinámico bajo, lo que da como resultado una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema baja y una porosidad elevada. Se podrían utilizar también otras sales volátiles adecuadas.

Ejemplos de referencia

Partículas de albúmina bovina porosa

Se disolvieron 350 mg de albúmina de suero bovina, 100 mg de citrato de sodio anhidro, 66 mg de cloruro de calcio dihidratado y 10 g de bicarbonato de amonio en 500 ml de agua estéril. La solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 100 kg/h con una temperatura de entrada de 170 °C y una temperatura de salida de 61 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 60 ml/min. Se operó el atomizador a 29 000 rpm, con una presión de -5 mbar (-2 pulgadas de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 4,03 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 7,76 µm a 1 bar.

Se disolvieron 48 mg de albúmina de suero bovina, 20 mg de citrato de sodio anhidro, 13 mg de cloruro de calcio dihidratado, 28 mg de maltodextrina (M100) y 10 g de bicarbonato de amonio en 1000 ml de agua estéril. La solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 100 kg/h con una temperatura de entrada de 170 °C y una temperatura de salida de 56 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 60 ml/min. Se operó el atomizador a 29 000 rpm, con una presión de -5 mbar (-2 pulgadas de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 3,97 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 15,01 µm a 1 bar.

Partículas porosas con anticuerpos IgG humanizados

Se añadieron 47,35 ml de una solución de 50,7 mg/ml de anticuerpos IgG monoclonales humanizados a 1000 ml de agua (pH=6,4). Se añadieron 1,6 g de DPPC a 1000 ml de alcohol isopropílico. Se mezclaron las dos soluciones añadiendo lentamente la solución etanólica a la solución acuosa justo antes del secado por pulverización. La solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 110 kg/h con una temperatura de entrada de 100 °C y una temperatura de salida de 45 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 50 ml/min. Se operó el atomizador a 34 500 rpm, con una presión de -5 mbar (-2 pulgadas de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 3,01 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 9,17 µm a 1 bar.

Partículas porosas con hormona del crecimiento humano

Se añadieron 2,63 g de hGH, 1,03 g de sacarosa, 1,58 g de leucina, 368 mg de fosfato de sodio, 26,25 mg de Tween-20 y 52,5 g de bicarbonato de amonio a 3675 ml de agua (pH=7,4). Se añadieron lentamente 1575 ml de etanol a la solución acuosa justo antes de secar por pulverización. La solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 110 kg/h con una temperatura de entrada de 139 °C y una temperatura de salida de 62 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 60 ml/min. Se operó el atomizador a 34 000 rpm, con una presión de -12 mbar (-5 pulgadas de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 1,94 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 5,8 µm a 1 bar.

Las partículas que contenían un 93% en peso de hGH y un 7% en peso de fosfato de sodio se prepararon de la siguiente manera. La solución acuosa se preparó añadiendo 328 mg de fosfato de sodio monobásico a 400 ml de agua para irrigación (Braun). Se ajustó el pH a 7,4 utilizando NaOH 1,0 N. Se añadieron 15 g de bicarbonato de amonio (Spectrum Chemicals) al tampón de fosfato de sodio. Se añadieron 200 ml de etanol (Pharmco) para completar la solución acuosa. La solución acuosa se combinó en una mezcladora estática con 400 ml de una solución de 14 g/l de hGH (se disolvieron 5,6 g de hGH en tampón de fosfato de sodio a pH =7,4). La solución combinada se secó por pulverización en las siguientes condiciones de proceso:

Temperatura de entrada ~ 115 °C

Temperatura de salida del tambor de secado ~ 70 °C

Gas de secado nitrógeno = 110 kg/h

Gas de atomización nitrógeno = 46 g/min

Atomizador de boquilla de mezcla interna de doble fluido

Presión de atomización nitrógeno ~ 4,5 bar (~ 65 psi)

Tasa de alimentación líquida = 25 ml/min

Temperatura de la alimentación líquida ~ 22 °C

Presión en la cámara de secado = -5 mbar (-2,0 en agua)

Las partículas resultantes tuvieron una FPF(5,6) de un 84% y una FPF(3,4) de un 77%, medidas ambas utilizando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio volumétrico fue de 8,9 µm a 1,0 bar.

Partículas porosas con sulfato de albuterol

Se disolvieron 80 mg de sulfato de albuterol, 460 mg de maltodextrina, 350 mg de leucina, 110 mg de Pluronic F68 y 10 g de bicarbonato de amonio en 500 ml de agua estéril. La solución acuosa se mezcló con 500 ml de etanol. La

solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 100 kg/h con una temperatura de entrada de 150 °C y una temperatura de salida de 62 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 65 ml/min. Se operó el atomizador a 22 000 rpm, con una presión de 3,8 mbar (39 mm de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 3,33 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 11,5 µm a 4 bar.

Partículas porosas con danazol

Se disolvieron 800 mg de danazol, 1,6 g de maltodextrina, 1,2 g de leucina, 400 mg de polietilenglicol (PEG) 1500 y 40 g de bicarbonato de amonio en 2 l de agua estéril. Se mezcló la solución acuosa con 2 l de etanol. La solución de alimentación resultante se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización Niro equipado con un atomizador rotatorio. El gas de secado (nitrógeno seco) se suministró con un caudal de aproximadamente 100 kg/h con una temperatura de entrada de 155 °C y una temperatura de salida de 64 °C. La solución de alimentación se suministró al atomizador/secador por pulverización con un caudal líquido de 70 ml/min. Se operó el atomizador a 22 000 rpm, con una presión de 3,8 mbar (39 mm de agua) en la cámara de pulverización del secador por pulverización. Las partículas secas resultantes tuvieron un diámetro aerodinámico medio másico de 2,69 µm y un diámetro geométrico medio volumétrico de 10,6 µm a 4 bar.

Tal como se ilustra en la FIG. 6, se muestra una realización alternativa de un sistema 600 para producir partículas secas. Se explicará el sistema 600, para la situación ilustrativa de combinar una solución acuosa 610 con una solución etanólica 620 para formar partículas secas. Como será evidente para el experto en la técnica, el sistema 600 no se limita a la utilización de una solución acuosa y una solución etanólica. Por ejemplo, el sistema 600 se podría utilizar para combinar otros componentes hidrófilos e hidrófobos, otros componentes acuosos y orgánicos o un componente hidrófilo y un disolvente orgánico para formar partículas secas. El sistema 600 también se podría utilizar para combinar dos componentes para formar partículas secas cuando la combinación de los dos componentes provoca la degradación de uno de los componentes.

Tal como se ilustra en la FIG. 6, se transporta una solución acuosa 600 mediante una bomba de engranajes 614 y un medidor de flujo 612 a una mezcladora estática 630. La solución etanólica (EtOH) 620 se transporta mediante una bomba de engranajes 624 y un medido de flujo 622 a una mezcladora estática 630. En una realización de la presente invención, se utiliza el mismo volumen de la solución acuosa 610 y de la solución etanólica 620, y las bombas 614 y 624 se operan con sustancialmente la misma tasa para suministrar las soluciones respectivas a la mezcladora estática 630 con sustancialmente la misma tasa. En otras realizaciones, las bombas 614 y 624 se operan con tasas diferentes. Como será evidente para el experto en la técnica, la concentración de los componentes en las partículas secas finales se puede utilizar para determinar las tasas de las bombas para las bombas 614 y 624. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, los volúmenes de la solución acuosa 610 y de la solución etanólica 620 se seleccionan de modo que cada uno de ellos se consuma completamente durante el proceso de secado por pulverización. En una realización de este tipo, las tasas de las bombas para las bombas 614 y 624 se seleccionan de modo que ambas soluciones 610 y 620 se consuman. Como apreciará el experto en la técnica, se podrán utilizar otros tipos de bombas u otros medios para transportar las soluciones a la mezcladora estática 630. Como alternativa, se podrá utilizar una única bomba para suministrar ambas soluciones a la mezcladora estática 630. En la realización que se muestra en la FIG. 6, se orienta una mezcladora estática 630 con una configuración vertical, es decir, un eje central de una mezcladora estática 630 está paralelo respecto a un eje central de un secador por pulverización 650. Como alternativa, la mezcladora estática 630 podría configurarse con una configuración inclinada, con un ángulo agudo respecto al eje central del secador por pulverización 650. La configuración inclinada o vertical de la mezcladora estática 630 ayuda a garantizar un flujo laminar, con cualquier formación de burbujas o de gas en la parte superior. Preferentemente, las entradas a la mezcladora estática fluyen hacia arriba para proporcionar una mezcla más homogénea y evitar la formación de túneles. En las FIGS. 1A y 1B se ilustran mezcladoras estáticas adecuadas para utilizar con la presente invención, e incluyen el modelo 1/4-21, fabricado por Koflo Corporation.

Un extremo de salida de la mezcladora estática 630 está en comunicación fluida con una boquilla de doble fluido 640 que se utiliza para atomizar la combinación que abandona la mezcladora estática 630 en microgotas. En una realización alternativa del sistema 600, se utiliza un atomizador rotatorio, tal como un atomizador rotatorio 300 representado en la FIG. 3, en lugar de la boquilla 640. Debido a que la combinación que abandona la mezcladora estática 630 es una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada (solución acuosa y solución etanólica), las microgotas formadas por la boquilla 640 también contendrán una mezcla homogénea de los componentes líquidos de entrada. La boquilla 640 puede ser una boquilla de mezcla interna tal como la que se muestra en la FIG. 4, o una boquilla de mezcla externa tal como la que se muestra en la FIG. 5. Preferentemente, la boquilla 640 es una boquilla de mezcla interna.

En la realización que se muestra en la FIG. 6, una corriente gaseosa de nitrógeno 642 entra en la boquilla 640 para atomizar la combinación que abandona la mezcladora estática 630. Tal y como se ha discutido anteriormente con respecto a las FIGS. 4 y 5, la corriente gaseosa de nitrógeno 642 puede ser una corriente gaseosa única, o dividida en varias corrientes gaseosas, para que incida sobre la combinación líquida para atomizarla en microgotas. Tal y como será claramente evidente para el experto en la técnica, se podrán utilizar otros gases para atomizar la combinación

líquida en microgotas y la presente invención no se limita a la utilización de nitrógeno como la corriente gaseosa de atomización.

Las microgotas atomizadas procedentes de la boquilla **640** se secan en un secador por pulverización **650**. El nitrógeno procedente de un suministro de nitrógeno gaseoso **652** se calienta en un calentador **654** y entra en el secador por pulverización **650**. Se utilizan un medidor del flujo **656** y un punto para medir la temperatura **658** para monitorizar el flujo y la temperatura del nitrógeno gaseoso que entra en el secador por pulverización **650**. Tal y como será claramente evidente para el experto en la técnica, se pueden utilizar otros gases de secado en el secador por pulverización **650** tales como, sin carácter limitante, aire, argón, dióxido de carbono, helio y combinaciones o mezclas de estos. En una realización alternativa de la presente invención, el gas de secado que entra en el secador por pulverización **650** es la misma entrada utilizada para atomizar la combinación líquida en la boquilla **640**. Una mezcla de gas y polvo o partículas secas abandona el secador por pulverización **650** en una salida **659**. Se utilizan un acondicionador del flujo **660** y un punto para medir la temperatura **662** para acondicionar y monitorizar las características de la mezcla gas-polvo que abandona el secador por pulverización **650**. Un acondicionador del flujo adecuado para utilizar con la presente invención está fabricado por Vortab, San Marcos, CA.

El acondicionador de flujo **660** acondiciona la mezcla gas-polvo que abandona el secador por pulverización **650** de modo que las partículas contenidas en la corriente gaseosa se pueden caracterizar midiendo el diámetro geométrico y el diámetro aerodinámico de las partículas. El acondicionador de flujo **660** proporciona una distribución del polvo más homogénea en las tuberías al conferir condiciones turbulentas a la corriente gaseosa. La distribución más homogénea del polvo evita un muestreo selectivo o sesgado en los clasificadores por tamaño posteriores. Tras el acondicionamiento mediante el acondicionador de flujo **660**, una muestra de la mezcla gas-polvo fluye a través de un clasificador por tamaño geométrico **670** y un clasificador por tamaño aerodinámico **672**, cuya operación se discutirá en más detalle posteriormente. La muestra de la mezcla gas-polvo se utiliza para determinar el tamaño geométrico y aerodinámico. Tras clasificar por tamaños, la muestra se deposita en un filtro (no se muestra) para disponer de ella más adelante. El volumen de la mezcla gas-polvo fluye directamente fuera del acondicionador de flujo **660** y las partículas secas se recogen en un filtro de bolsas **680** que retiene el producto de partículas secas a la vez que permite que el gas pase a su través y hacia un escape **684** y para purificar el disolvente. El producto de partículas secas se retira del filtro de bolsas **680**, por ejemplo, aplicando un pulso invertido de nitrógeno a través del filtro de bolsas **680** y se recoge en un recipiente de recogida del producto **682**.

El clasificador por tamaño geométrico **670** mide preferentemente el diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD) de las partículas. Un clasificador por tamaño geométrico ilustrativo es el clasificador por tamaño de partículas en línea Insitac, que se puede adquirir de Malvern Instruments Ltd. El dispositivo Insitac está constituido por un cabezal sensor óptico, una unidad de procesamiento de señales y un ordenador para el control del instrumento y la recogida y análisis de los datos. El clasificador por tamaño aerodinámico **672** mide preferentemente el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) de las partículas. Un clasificador por tamaño aerodinámico ilustrativo es el PS Model 3321, que se puede adquirir de TSI, Inc., St. Paul, MN. En una realización de la presente invención, un ordenador **674** se acopla al clasificador por tamaño geométrico **670** y al clasificador por tamaño aerodinámico **672**. El ordenador **674** se utiliza para llevar a cabo el proceso de optimización de la presente invención, descrito con más detalle posteriormente haciendo referencia a la FIG. 7. En una realización alternativa de la presente invención, un ordenador o procesador que es parte de un clasificador por tamaño aerodinámico **672** o un clasificador por tamaño geométrico **670** se utiliza para llevar a cabo el proceso de optimización de la presente invención.

La optimización convencional de un proceso de secado por pulverización es un proceso que demanda tiempo y una gran cantidad de material, que requiere la manipulación de múltiples variables del proceso tales como la temperatura de entrada, la temperatura de salida, la velocidad del atomizador, la presión del tambor, el caudal del gas, la tasa de alimentación líquida y múltiples formulaciones del producto. Un ciclo de optimización típico conllevaría seleccionar una formulación y un conjunto de condiciones del proceso, pulverizar el material en las condiciones seleccionadas, recoger el polvo de las partículas secas acabadas y caracterizar las partículas secas utilizando diversas técnicas *in vitro* tales como técnicas de difracción láser (difractómetro HELOS y dispersor RODOS) para medir el diámetro geométrico, un aeroclasificador por tamaño para medir el diámetro aerodinámico, un ACI para medir la distribución del tamaño y la medida de la densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema. Una vez que los resultados de los estudios de caracterización estén completos, los parámetros del proceso podrían ajustarse a continuación para optimizar las características de las partículas. Aproximadamente 2-3 g de material, y aproximadamente dos horas, se requieren para cada ciclo de optimización de este tipo. Para optimizar completamente las condiciones del proceso para obtener las características finales del polvo deseadas, puede que se requieran cientos de ciclos. Por lo tanto, la optimización convencional del proceso de secado por pulverización es ineficaz, requiere gran cantidad de tiempo y es caro.

El método de la presente invención disminuye significativamente el tiempo y el material requerido para optimizar el proceso de secado por pulverización. Utilizando el método de la presente invención, un operario puede evaluar las características de las partículas en tiempo real durante el proceso de secado por pulverización sin tener que llevar a cabo los ensayos de caracterización *in vitro* tradicionales después de este. Utilizando el método de la presente invención, se pueden modificar las condiciones del proceso en tiempo real para optimizar el tamaño de las partículas para producir partículas que tienen un diámetro geométrico y/o aerodinámico deseado.

El clasificador por tamaño geométrico **670** se puede utilizar para medir el diámetro geométrico de las partículas y el clasificador por tamaño aerodinámico **672** se puede utilizar para medir el diámetro aerodinámico de las partículas. Sin embargo, con el fin de que se pueda realizar la medida aerodinámica, debe conocerse la densidad de las partículas antes de la medida. La densidad (ρ), el diámetro geométrico (d_g) y el diámetro aerodinámico (d_a) están relacionados

- 5 por la siguiente ecuación: $d_a = d_g \sqrt{\rho}$. El proceso puede utilizar la densidad como la variable de optimización para lograr que las partículas tengan los diámetros aerodinámico y/o geométrico deseados.

- Una realización de un proceso para optimizar el tamaño de las partículas se ilustra en la FIG. 7. En un paso **710**, se selecciona una densidad de partícula inicial y se proporciona un clasificador por tamaño aerodinámico **672**. En una realización preferida de la presente invención para preparar partículas secas adecuadas para la inhalación en el pulmón, preferentemente en el pulmón profundo, se utiliza una densidad de partícula inicial de 0,06 g/cm³. Deberá ser evidente para el experto en la técnica que se pueden seleccionar otras densidades de partículas iniciales, dependiendo de la partícula concreta que se va a producir. En un paso **720**, se obtienen un diámetro aerodinámico medido (d_a^m) y un diámetro geométrico medido (d_g^m) utilizando un clasificador por tamaño aerodinámico **672** y un clasificador por tamaño geométrico **670**, respectivamente. En un paso **730**, se calcula un diámetro geométrico calculado (d_g^c) a partir de la densidad de partícula inicial y el diámetro aerodinámico medido utilizando la ecuación:

$$d_a^m = d_g^c \sqrt{\rho};$$

- Si la densidad de partícula inicial estimada (p. ej., 0,06 g/cm³) fuera correcta para las partículas que se están produciendo, entonces el diámetro geométrico calculado debería ser sustancialmente igual al diámetro geométrico medido mediante el clasificador por tamaño geométrico **670**. Si el diámetro geométrico calculado y el diámetro geométrico medido no coinciden, entonces se introduce una nueva densidad en el clasificador por tamaño aerodinámico **672** y el procesamiento vuelve al paso **730** para recalcular el diámetro geométrico. Este proceso continúa hasta que el diámetro geométrico calculado y el diámetro geométrico medido coinciden. Este proceso iterativo se

- ilustra en la FIG. 7. En el paso **740**, se determina si $d_g^c = d_g^m$. El diámetro geométrico calculado se compara con el diámetro geométrico medido para determinar la diferencia. Si hay una diferencia entonces, en un paso **760**, se ajusta la densidad de partícula y el procesamiento vuelve al paso **730** para calcular de nuevo el diámetro geométrico calculado utilizando el valor ajustado para la densidad de partícula. Aumentar la densidad disminuye el diámetro geométrico. Disminuir la densidad aumenta el diámetro geométrico. El diámetro geométrico se calcula de nuevo en el paso **730** y se compara con el diámetro geométrico medido en el paso **740**. Este proceso se repite hasta que en el paso **740** se determina que el diámetro geométrico calculado es sustancialmente igual al diámetro geométrico medido, punto en el cual el proceso de producción de partícula continúa tal y como se muestra en un paso **750**.

- Cuando se utiliza el proceso de la presente invención tal como se muestra en la FIG. 7, se secan por pulverización las soluciones para formar partículas secas y se miden los diámetros aerodinámico y geométrico. Las condiciones del proceso (caudales, temperaturas, etc.) se mantienen constantes durante la medida de los diámetros aerodinámico y geométrico. Una vez que se realizan las medidas, se pueden circular disolventes a través del sistema de secado por pulverización mientras se calcula la iteración de la densidad (pasos **730**, **740** y **760** en la FIG. 7). Esto representa un ahorro significativo de materiales costosos, tales como la solución acuosa que contiene el agente activo.

- Como alternativa, la iteración de la densidad se puede realizar con un diámetro aerodinámico como variable fija. En un método de este tipo, se cambia la densidad hasta que el diámetro geométrico calculado es sustancialmente igual al diámetro geométrico medido. Una vez que la iteración de la densidad se completa, se conocen entonces la densidad, diámetro aerodinámico y diámetro geométrico de las partículas. En este punto, las condiciones del proceso (caudales del gas y/o líquido, temperaturas y soluciones del proceso) se pueden cambiar para lograr una densidad o diámetro aerodinámico o geométrico diferentes. Como alternativa, se puede modificar una condición del proceso o una solución del proceso para determinar su efecto sobre la densidad, diámetro aerodinámico y diámetro geométrico.

- Como alternativa, la iteración de la densidad se realiza con el diámetro geométrico como variable fija. En un método de este tipo, las condiciones del proceso, tales como el caudal del gas, se ajustan para lograr el diámetro geométrico medido deseado. Se mide el diámetro aerodinámico. A continuación se cambia la densidad hasta que el diámetro geométrico calculado es sustancialmente igual al diámetro geométrico medido. Una vez que la iteración de la densidad se completa, se conocen entonces la densidad, diámetro aerodinámico y diámetro geométrico de las partículas. Fijando el diámetro geométrico en el proceso de optimización de la densidad, se pueden producir partículas que tienen el mismo diámetro geométrico en diferentes condiciones del proceso para facilitar comparaciones entre partículas del mismo diámetro geométrico.

Una vez que el proceso alcanza el paso **750**, un operario tiene tres valores para utilizar en las decisiones acerca de las partículas secas que se han producido hasta ese punto: diámetro geométrico; diámetro aerodinámico y densidad. Una ventaja del método de la presente invención es que la combinación líquida procedente de la mezcladora estática

630 necesita ser atomizada en un secador por pulverización **650** durante tan solo tres minutos aproximadamente para que se recojan los datos y se alcance el paso **750** para un conjunto concreto de condiciones del proceso. De este modo, se pueden cribar rápidamente múltiples conjuntos de condiciones del proceso utilizando una cantidad mínima de material. Por ejemplo, una vez que se alcanza el paso **750**, se conocen la densidad, diámetro geométrico y diámetro aerodinámico de las partículas para un conjunto dado de condiciones del proceso y soluciones del proceso. Si no se han logrado la densidad, diámetro geométrico o diámetro aerodinámico deseados, se pueden modificar a continuación las condiciones del proceso y se repite el proceso de iteración de la densidad. Como alternativa, se puede cambiar una condición del proceso o un material del proceso particular y determinar su efecto en la densidad, diámetro aerodinámico y diámetro geométrico.

Para producir partículas secas que puedan penetrar de manera profunda en el pulmón, el diámetro geométrico deseado está comprendido en el intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 μm . Utilizando el método de la presente invención tal como se representa en las FIGS. 6 y 7, se ajusta la densidad utilizada por el clasificador por tamaño aerodinámico **672** para minimizar la densidad de la partícula, a la vez que el diámetro geométrico medido se mantiene constante en el intervalo de 7-10 μm . Por ejemplo, las partículas secas que contienen hGH se producen utilizando el aparato sustancialmente como se muestra en la FIG. 6 seleccionando una densidad de partícula inicial de 0,06 g/cm³. El tamaño del diámetro geométrico deseado está comprendido, para alcanzar el pulmón profundo, en el intervalo comprendido entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 μm y el tamaño del diámetro aerodinámico está comprendido en el intervalo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 μm . Se midió el diámetro aerodinámico utilizando una densidad de partícula inicial de 0,06 g/cm³ y se midió el diámetro geométrico. Se calculó el diámetro geométrico y se comparó con el diámetro geométrico medido. Para alcanzar el pulmón profundo, el diámetro geométrico medido, y en consecuencia el diámetro geométrico calculado, debería estar comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10 μm . Si el diámetro geométrico calculado no fue el mismo que el diámetro geométrico medido, se redujo el valor de la densidad utilizado en el clasificador por tamaño aerodinámico y se repitió el proceso. Minimizando la densidad de la partícula y manteniendo constante el diámetro geométrico en el intervalo deseado, se produjeron partículas que tienen el diámetro geométrico deseado, así como también el diámetro aerodinámico bajo deseado.

La utilización de la densidad como una variable de optimización válida para producir partículas con el diámetro aerodinámico deseado se demuestra mediante el gráfico que se muestra en la FIG. 9. La FIG. 9 muestra un gráfico del diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) en μm , según se mide utilizando el método de la presente invención descritos anteriormente haciendo referencia a las FIGS. 6 y 7, frente al MMAD medido utilizando un percutor de líquido multietapa (MSLI) convencional. Un MSLI funciona según los mismos principios básicos que un dispositivo ACI descrito anteriormente. Sin embargo, en lugar de tener placas metálicas secas para las etapas como un ACI, un MSLI tiene etapas que contienen líquido. Cada etapa de un MSLI consiste en un vidrio fritado humedecido con etanol. La etapa humedecida también se utiliza para evitar el rebote o el arrastre por la corriente, que puede ocurrir utilizando el ACI. El objetivo del líquido es eliminar la presencia de rebote en el sistema, lo que normalmente conlleva una mayor exactitud que un ACI. El MSLI utilizado para los datos que se ilustran en la FIG. 9 incluyó 5 etapas. Tal y como se puede apreciar a partir de la FIG. 9, el MMAD medido utilizando el proceso de iteración de la densidad de la presente invención (eje y) se correlaciona bien con el MMAD medido utilizando un MSLI (eje x), donde el MMAD medido utilizando el proceso de iteración de la densidad es un predictor fiable de las tendencias en el MMAD medido utilizando el MSLI.

Tal y como se ha señalado anteriormente con respecto a las FIGS. 6 y 7, se puede utilizar un ordenador o un sistema informático para controlar los clasificadores por tamaño aerodinámico y/o geométrico y para llevar a cabo el proceso de optimización del tamaño de partícula. En la Figura 8 se muestra un sistema informático ilustrativo adecuado para utilizar con la presente invención. El sistema informático **802** incluye uno o más procesadores, tal como un procesador **804**. El procesador **804** está conectado a un bus de comunicación **806**. Después de leer esta descripción, será evidente para el experto en la técnica relevante cómo implementar la invención utilizando otros sistemas informáticos y/o arquitecturas informáticas.

El sistema informático **802** también incluye una memoria principal **808**, preferentemente una memoria de acceso aleatorio (RAM) y también puede incluir una memoria secundaria **810**. La memoria secundaria **810** puede incluir, por ejemplo, una unidad de disco duro **812** y/o una unidad de almacenamiento extraíble **814**, que representa una unidad de disquete, una unidad de cinta magnética, una unidad de disco óptico, etc. La unidad de almacenamiento extraíble **814** lee la unidad de almacenamiento extraíble **818** y/o escribe en ella de una manera muy conocida. La unidad de almacenamiento extraíble **818** representa un disquete, una cinta magnética, un disco óptico, etc. el cual es leído y sobre el cual escribe la unidad de almacenamiento extraíble **814**. Como se apreciará, la unidad de almacenamiento extraíble **818** incluye un medio de almacenamiento utilizable por un ordenador que ha almacenado en él datos y/o software informáticos.

En realizaciones alternativas, la memoria secundaria **810** puede incluir otro medio similar para permitir que se carguen en el sistema informático **802** programas informáticos u otras instrucciones. Un medio de este tipo puede incluir, por ejemplo, una unidad de almacenamiento extraíble **822** y una interfaz **820**. Los ejemplos de este tipo pueden incluir un cartucho de un programa y una interfaz para el cartucho (tal como las que se observan en los dispositivos de videojuegos), un chip de memoria extraíble (tal como un EPROM o PROM) y la conexión asociada y otras unidades de almacenamiento extraíble **822** e interfaces **820** que pueden permitir que se transfieran software y datos desde la

unidad de almacenamiento extraíble **822** al sistema informático **802**.

El sistema informático **802** también puede incluir una interfaz de comunicaciones **824**. La interfaz de comunicaciones **824** permite que se transfieran el software y los datos entre el sistema informático **802** y los dispositivos externos. Los ejemplos de la interfaz de comunicaciones **824** pueden incluir un módem, una interfaz de red (tal como una tarjeta Ethernet), un puerto de comunicaciones, una tarjeta y zócalo PCMCIA, etc. El software y los datos transferidos mediante la interfaz de comunicaciones **824** están en forma de señales **826** que pueden ser electrónicas, electromagnéticas, ópticas u otras señales que la interfaz de comunicaciones **824** puede recibir. Se proporcionan las señales **826** a la interfaz de comunicaciones mediante un canal **828**. Un canal **828** porta las señales **826** y se puede implementar utilizando un cable o alambre, fibra óptica, una línea telefónica, un puente de conexión de telefonía móvil, un puente de conexión RF y otros canales de comunicaciones.

En este documento, las expresiones “medio de programa informático” y “medio utilizable por un ordenador” se utilizan para referirse generalmente a un medio tal como el dispositivo de almacenamiento extraíble **818**, un disco duro instalado en una unidad de disco duro **812** y señales **826**. Estos productos de tipo programas informáticos son un medio para proporcionar el software al sistema informático **802**.

Los programas informáticos (también denominados de control lógico del ordenador) se almacenan en la memoria principal **808** y/o la memoria secundaria **810**. Los programas informáticos también pueden recibirse mediante la interfaz de comunicaciones **824**. Este tipo de programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el sistema informático **802** realice las características de la presente invención tal como se discute en la presente. En particular, los programas informáticos, cuando se ejecutan, permiten que el procesador **804** realice las características de la presente invención. En consecuencia, este tipo de programas informáticos representan controladores del sistema informático **802**.

En una realización donde se implementa la invención utilizando software, el software se puede almacenar en un producto de tipo programa informático y cargarse en el sistema informático **802** utilizando la unidad de almacenamiento extraíble **814**, el disco duro **812** o la interfaz de comunicaciones **824**. El (software de) control lógico, cuando es ejecutado por el **procesador 804**, provoca que el procesador **804** realice las funciones de la invención tal y como se describen en la presente.

En otra realización, la invención se implementa principalmente en el hardware utilizando, por ejemplo, componentes de hardware tales como circuitos integrados de aplicación específica (ASIC). La implementación de una máquina de estados de hardware de este tipo de manera que realice las funciones descritas en la presente será evidente para las personas expertas en la técnica o las técnicas relevantes. En otra realización más, la invención se implementa utilizando una combinación de hardware y software.

En una realización preferida, las partículas secadas por pulverización producidas por un método de la invención tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema inferior a aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$. Las partículas que tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema inferior a aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$ se denominan en la presente “partículas aerodinámicamente ligeras”. Se prefieren más las partículas que tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema inferior a aproximadamente $0,1 \text{ g/cm}^3$. La densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema se puede determinar utilizando instrumentos conocidos por los expertos en la técnica tales como, sin carácter limitante, el Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel Technology, Cary, MC) o un instrumento GeoPyc™ (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA 30093). La densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema es una medida estándar de la densidad másica de la envoltura. La densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema puede determinarse utilizando el método USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopoeia convention, Rockville, MD, 10º suplemento, 4950-4951, 1999. Las características que pueden contribuir a una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema baja incluyen una estructura porosa y una textura de la superficie irregular.

La densidad másica de la envoltura de una partícula isotrópica se define como la masa de la partícula dividida por el volumen de la envoltura de la esfera mínimo dentro del cual puede estar envuelta. En una realización de la invención, las partículas pueden tener una densidad másica de la envoltura inferior a aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$.

Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen un tamaño preferido, p. ej., un diámetro geométrico mediano volumétrico (VMGD) de al menos aproximadamente $5 \text{ }\mu\text{m}$. En una realización, el VMGD está comprendido entre aproximadamente $5 \text{ }\mu\text{m}$ y aproximadamente $30 \text{ }\mu\text{m}$. En otra realización de la invención, las partículas tienen un VMGD comprendido entre aproximadamente $10 \text{ }\mu\text{m}$ y aproximadamente $30 \text{ }\mu\text{m}$. En otras realizaciones, las partículas tienen un diámetro mediano, un diámetro mediano másico (MMD) y un diámetro de la envoltura mediano másico (MMED) o un diámetro geométrico mediano másico (MMGD) de al menos $5 \text{ }\mu\text{m}$, por ejemplo, entre aproximadamente $5 \text{ }\mu\text{m}$ y aproximadamente $30 \text{ }\mu\text{m}$.

El diámetro de las partículas secadas por pulverización, por ejemplo, el VMGD, se puede medir utilizando un instrumento de difracción láser (por ejemplo, Helos, fabricado por Sympatec, Princeton, MJ). Otros instrumentos para medir el diámetro de las partículas son muy conocidos en la técnica. El diámetro de las partículas en una muestra

variará dependiendo de factores tales como la composición de las partículas o los métodos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas en una muestra se puede seleccionar para permitir una deposición óptima en los sitios diana dentro del aparato respiratorio.

5 Las partículas aerodinámicamente ligeras tienen preferentemente un "diámetro aerodinámico mediano másico" (MMAD), también denominado en la presente como "diámetro aerodinámico", comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . En otra realización de la invención, el MMAD está comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm . En una realización adicional, el MMAD está comprendido entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm .

10 Experimentalmente, se puede determinar el diámetro aerodinámico empleando un método de sedimentación gravitacional, por el que se utiliza el tiempo en el que un conjunto de partículas sedimentan a cierta distancia para inferir directamente el diámetro aerodinámico de las partículas. Un método indirecto para medir el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) es el impactador líquido multietapa (MSLI).

15 Las partículas que tienen una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema inferior a aproximadamente 0,4 g/cm³, diámetros medianos de al menos aproximadamente 5 μm y un diámetro aerodinámico comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm , preferentemente entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm , son más capaces de escapar de la deposición gravitacional y de inercia en la región orofaríngea y son dirigidas a las vías respiratorias, particularmente el pulmón profundo. La utilización de partículas mayores, más porosas es conveniente ya que permiten la aplicación por aerosol más eficientemente que las partículas más pequeñas, más densas de aerosol tales como las utilizadas en la actualidad en las terapias por inhalación.

20 En otra realización, las partículas tienen una densidad másica de la envoltura, también denominada en la presente como "densidad másica" inferior a aproximadamente 0,4 g/cm³. Se prefieren las partículas que tienen también un diámetro mediano comprendido entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 30 μm . La densidad másica y la relación entre la densidad másica, diámetro medio y diámetro aerodinámico se discuten en la solicitud de los EE. UU. N.º 08/655.570, presentada el 24 de mayo de 1996. En una realización preferida, el diámetro aerodinámico de las
25 partículas que tienen una densidad másica inferior a aproximadamente 0,4 g/cm³ y un diámetro medio comprendido entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 30 μm el diámetro aerodinámico medio másico está comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm .

En comparación con partículas más pequeñas, relativamente más densas, las partículas aerodinámicamente ligeras, que tienen preferentemente un diámetro mediano de al menos aproximadamente 5 μm , también pueden,
30 potencialmente, evitar con más éxito la ingestión fagocítica por parte de los macrófagos alveolares y su eliminación de los pulmones, debido a la exclusión por tamaño de las partículas del espacio citosólico de los fagocitos. La fagocitosis de las partículas por parte de los macrófagos alveolares disminuye drásticamente según aumenta el diámetro de las partículas por encima de aproximadamente 3 μm . Kawaguchi, H., *et al.*, *Biomaterials* 7: 61-66 (1986); Krenis, L.J. y Strauss, B., *Proc. Soc. Exp. Med.*, 107: 748-750 (1961); y Rudt, S. y Muller, R.H., *J. Contr. Rel.*, 22: 263-
35 272 (1992). Para partículas con una forma estadísticamente isotrópica, tales como esferas con superficies rugosas, el volumen de la envoltura de la partícula es aproximadamente equivalente al volumen del espacio citosólico requerido dentro de un macrófago para la fagocitosis completa de la partícula.

Se pueden fabricar las partículas con el material, la rugosidad de la superficie, el diámetro y la densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema apropiados para un suministro localizado en las regiones
40 seleccionadas del aparato respiratorio tales como el pulmón profundo o las vías respiratorias superiores o centrales. Por ejemplo, se puede utilizar una densidad superior o partículas más grandes para un suministro en las vías respiratorias superiores, o se puede administrar una mezcla de partículas con tamaños variables en una muestra, proporcionadas con el mismo agente terapéutico o con uno diferente, para actuar sobre regiones diferentes del pulmón en una administración. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico comprendido entre aproximadamente 3 y
45 aproximadamente 5 μm se prefieren para el suministro en las vías respiratorias superiores y centrales. Se prefieren las partículas que tienen un diámetro aerodinámico comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 μm para el suministro en el pulmón profundo.

El impacto debido a la inercia y la sedimentación gravitacional de los aerosoles son mecanismos de deposición predominantes en las vías respiratorias y ácidos de los pulmones durante condiciones de respiración normales. Edwards, D.A., *J. Aerosol Sci.*, 26: 293-317 (1995). La importancia de ambos mecanismos de deposición aumenta en
50 proporción respecto a la masa de los aerosoles y no respecto al volumen de partículas (o envoltura). Debido a que el sitio de la deposición del aerosol en los pulmones está determinado por la masa del aerosol (al menos para partículas con un diámetro aerodinámico medio superior a aproximadamente 1 μm), la disminución de la densidad aparente tras hacer vibrar el contenido del sistema mediante el aumento de las irregularidades superficiales de las partículas y la
55 porosidad de las partículas permite el suministro de volúmenes de la envoltura de las partículas mayores en los pulmones, siendo iguales todos los otros parámetros físicos.

Las partículas con una densidad aparente después de hacer vibrar el contenido del sistema baja tienen un diámetro aerodinámico pequeño en comparación con el diámetro esférico de la envoltura real. El diámetro aerodinámico, d_{aer} , está relacionado con el diámetro esférico de la envoltura d (Gonda, I., "Physico-chemical principles in aerosol delivery,"

en *Topics in Pharmaceutical Sciences* 1991 (eds. D.J.A. Crommelin y K.K. Midha), págs. 95-117, Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1992)), mediante la fórmula:

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

donde la masa de la envoltura p está en unidades de g/cm^3 . La deposición máxima de partículas de aerosol monodispersadas en la región alveolar del pulmón humano (~60%) ocurre con un diámetro aerodinámico de aproximadamente $d_{\text{aer}}=3 \mu\text{m}$. Heyder, J. *et al.*, *J. Aerosol Sci.*, 17: 811-825 (1986). Debido a su densidad másica de la envoltura pequeña, el diámetro real d de las partículas aerodinámicamente ligeras que comprenden un polvo inhalado monodispersado que exhibirá la máxima deposición en el pulmón profundo es:

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

donde d es siempre superior a $3 \mu\text{m}$. Por ejemplo, las partículas aerodinámicamente ligeras que presentan una densidad másica de la envoltura, $\rho = 0,1 \text{ g/cm}^3$, exhibirán una deposición máxima para las partículas que tienen diámetros de la envoltura hasta de $9,5 \mu\text{m}$. El aumento del tamaño de la partícula disminuye las fuerzas de adhesión interparticular. Visser, J., *Powder Technology*, 58: 1-10. Por lo tanto, un tamaño de partícula grande aumenta la eficacia de la aplicación por aerosol en el pulmón profundo para partículas con una densidad másica de la envoltura baja, además de contribuir a reducir las pérdidas fagocíticas.

Se puede calcular el diámetro aerodinámico para proporcionar un depósito máximo en los pulmones. Previamente, esto se conseguía utilizando partículas muy pequeñas con un diámetro de menos de aproximadamente cinco micras, preferentemente entre aproximadamente una y aproximadamente tres micras, que posteriormente se sometían a fagocitosis. La selección de las partículas que tienen un diámetro mayor, pero que son lo suficientemente ligeras (de ahí la caracterización de "aerodinámicamente ligeras"), da como resultado un suministro equivalente en los pulmones, pero las partículas con un tamaño mayor no resultan fagocitadas.

En una realización de la invención, las partículas incluyen un compuesto biológicamente activo (bioactivo), por ejemplo, un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Los agentes o compuestos bioactivos también se denominan en la presente como fármacos, agentes activos o medicamentos. La cantidad de agente bioactivo presente en las partículas generalmente está comprendida entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 100% en peso, preferentemente entre aproximadamente un 1,0% en peso y aproximadamente un 100% en peso.

Los ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos sintéticos, proteínas, péptidos, polipéptidos, secuencias de ácido nucleico de ADN y ARN que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico. Las secuencias de ácido nucleico incluyen genes, moléculas antisentido que se unen al ADN o ARN complementario e inhiben la transcripción y ribozimas. Los agentes que se van a incorporar pueden tener diversas actividades biológicas tales como agentes vasoactivos, agentes neuroactivos, hormonas, anticoagulantes, agentes inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes profilácticos, antibióticos, antivirales, agentes antisentido, antígenos y anticuerpos. Los compuestos con un intervalo amplio de pesos moleculares se pueden utilizar, por ejemplo, entre 100 y 500 000 gramos o más por mol.

Las partículas pueden incluir un agente terapéutico para el suministro local en el pulmón, tales como agentes para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema o fibrosis quística o para el tratamiento sistémico. Por ejemplo, se pueden administrar genes para el tratamiento de enfermedades tales como la fibrosis quística, al igual que también los esteroides beta-agonistas, anticolinérgicos y modificadores de leucotrienos para el asma. Otros agentes terapéuticos específicos incluyen, sin carácter limitante, la hormona del crecimiento humano, insulina, calcitonina, hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés), factor estimulante de las colonias de granulocitos ("G-CSF", por sus siglas en inglés), hormona paratiroidea y péptido relacionado con PHT, somatostatina, testosterona, progesterona, estradiol, nicotina, fentanilo, noretisterona, clonidina, escopolamina, salicilato, cromolina de sodio, salmeterol, formeterol, albuterol, epinefrina, L-dopa y diazepam, así como también medicamentos que actúan principalmente sobre el sistema nervioso central, riñones, corazón u otros órganos.

Los agentes diagnósticos incluyen, sin carácter limitante, agentes para la obtención de imágenes que incluyen los agentes comercializados utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía asistida por ordenador (CAT), tomografía informática por emisión de fotón único, rayos X, fluoroscopia y obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

Los ejemplos de materiales adecuados para utilizar como agentes de contraste en la MRI incluyen, sin carácter limitante, los quelatos de gadolinio disponibles en la actualidad tales como el ácido dietilentriaminopentacético (DTPA) y dimeglumina de gadopentoato, así como también hierro, magnesio, manganeso, cobre y cromo.

Los ejemplos de materiales útiles para la CAT y rayos X incluyen materiales basados en yodo para la administración intravenosa tales como monómeros iónicos representados por el ditrizoato y el iotalamato, monómeros no iónicos tales

como el iopamidol, isohexol e ioversol, dímeros no iónicos tales como iotrol e iodixanol y dímeros iónicos, por ejemplo, ioxagalto.

- 5 Las partículas pueden incluir un componente o componentes adicionales. Tales componentes adicionales se pueden denominar en la presente excipientes y pueden incluir, por ejemplo, fosfolípidos, surfactantes, aminoácidos y polímeros. En una realización preferida, las partículas incluyen uno o más fosfolípidos tales como, por ejemplo, una fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilinositol o una combinación de estos. En una realización, los fosfolípidos son endógenos respecto al pulmón. En la Tabla 10 se muestran ejemplos específicos de fosfolípidos. También se pueden emplear combinaciones de fosfolípidos.

TABLA 10

Dilaurilolfosfatidilcolina (C12:0)	DLPC
Dimiristoilfosfatidilcolina (C14:0)	DMPC
Dipalmitoilfosfatidilcolina (C16:0)	DPPC
Distearoilfosfatidilcolina (C18:0)	DSPC
Dioloilfosfatidilcolina (C18:1)	DOPC
Dilaurilolfosfatidilglicerol	DLPG
Dimiristoilfosfatidilglicerol	DMPG
Dipalmitoilfosfatidilglicerol	DPPG
Distearoilfosfatidilglicerol	DSPG
Dioloilfosfatidilglicerol	DOPG
Ácido dimiristoilfosfatídico	DMPA
Ácido dimiristoilfosfatídico	DMPA
Ácido dipalmitoilfosfatídico	DPPA
Ácido dipalmitoilfosfatídico	DPPA
Dimiristoilfosfatidiletanolamina	DMPE
Dipalmitoilfosfatidiletanolamina	DPPE
Dimiristoilfosfatidilserina	DMPS
Dipalmitoilfosfatidilserina	DPPS
Dipalmitoilesfingomielina	DPSP
Diestearoilesfingomielina	DSSP

10

También se pueden emplear fosfolípidos cargados. Se describen ejemplos de fosfolípidos cargados en la solicitud de patente de los EE. UU. titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", 09/752.106 presentada el 29 de diciembre de 2000 y en la solicitud de patente de los EE. UU. 09/752.109 titulada "Particles for Inhalation Having Sustained Release Properties", presentada el 20 de diciembre de 2000.

- 15 El fosfolípido puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 5 por ciento en peso (%) y aproximadamente un 95% en peso. Preferentemente, puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 20% en peso y aproximadamente un 80% en peso.

- 20 Los fosfolípidos o combinaciones de estos se pueden seleccionar para que confieran propiedades de liberación controlada a las partículas secadas por pulverización producidas mediante los métodos de la invención. Las partículas que tienen propiedades de liberación controlada y los métodos para modular la liberación de un agente biológicamente activo se describen en la solicitud de patente provisional de los EE. UU. N.º 60/150.742 titulada "Modulation of Release From Dry Powder Formulations by Controlling Matrix Transition", presentada el 25 de agosto de 1999 y la solicitud de patente no provisional de los EE. UU. 09/644.736, presentada el 23 de agosto de 2000, con el título "Modulation of Release From Dry Powder Formulations".

- 25 En otra realización de la invención las partículas incluyen un surfactante. Tal y como se emplea en la presente, el término "surfactante" se refiere a cualquier agente que absorbe preferentemente con una superficie interfacial entre dos fases inmiscibles, tales como la superficie interfacial entre el agua y una solución polimérica orgánica, una superficie interfacial agua/aire o una superficie interfacial disolvente orgánico/aire. Los surfactantes poseen generalmente un resto hidrófilo y un resto lipófilo de modo que, tras absorber micropartículas tienden a presentar los
30 restos al ambiente externo que no atraen partículas recubiertas de manera similar, para reducir de este modo la aglomeración de partículas. Los surfactantes también pueden estimular la absorción de un agente terapéutico o diagnóstico e incrementar la biodisponibilidad del agente.

Además de los surfactantes pulmonares tales como, por ejemplo, los fosfolípidos discutidos anteriormente, los surfactantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, hexadecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); éter 9-lauril polioxietilénico; un ácido graso activo superficialmente tal como ácido palmítico o ácido oleico; glicocolato; surfactina; un poloxámero; un éster de un ácido graso y sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85), Tween 20 o Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitán); y tiloxapol.

El surfactante puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 5% en peso. Preferentemente, puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 1,0% en peso.

Los métodos para preparar y administrar partículas que incluyen surfactantes y, en particular, fosfolípidos, se divulgan en la patente de los EE. UU. N.º 5.855.913, emitida el 5 de enero de 1999 de Hanes *et al.*, y en la patente de los EE. UU. N.º 5.985.309, emitida el 16 de noviembre de 1999 de Edwards *et al.*

En otra realización de la invención, las partículas incluyen un aminoácido. Se prefieren los aminoácidos hidrófobos. Los aminoácidos adecuados incluyen los aminoácidos hidrófobos naturales y no naturales. Los ejemplos de aminoácidos que se pueden emplear incluyen, sin carácter limitante: glicina, prolina, alanina, cisteína, metionina, valina, leucina, tirosina, isoleucina, fenilalanina, triptófano. Los aminoácidos hidrófobos preferidos incluyen, sin carácter limitante, leucina, isoleucina, alanina, valina, fenilalanina, glicina y triptófano. Los aminoácidos que incluyen combinaciones de aminoácidos hidrófobos también se pueden emplear. Los aminoácidos no naturales incluyen, por ejemplo, los beta-aminoácidos. Se pueden emplear tanto las configuraciones D como la L y las configuraciones racémicas de los aminoácidos hidrófobos. Los aminoácidos hidrófobos adecuados también pueden incluir análogos de aminoácidos. Tal y como se emplea en la presente, un análogo de un aminoácido incluye la configuración D o L de un aminoácido que tiene la siguiente fórmula: -NH-CHR-CO- , donde R es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido y donde R no corresponde a la cadena lateral de un aminoácido natural. Tal y como se emplean en la presente, los grupos alifáticos incluyen hidrocarburos C1-C8 de cadena lineal, ramificada o cíclicos que están completamente saturados, que contienen uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y/o que contienen una o más unidades de insaturación. Los grupos aromáticos incluyen grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo y naftilo y grupos aromáticos heterocíclicos tales como imidazolilo, indolilo, tienilo, furanilo, piridilo, piranilo, oxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo y acridintilo.

Los sustituyentes adecuados de un grupo alifático, aromático o bencilo incluyen -OH , halógeno (-Br , -Cl , -I y -F) -O (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -CN , -NO_2 , -COOH , -NH_2 , -NH (grupo alifático, grupo alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -N (grupo alifático, grupo alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, acrilo o arilo sustituido), -COO (grupo alifático, grupo alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -CONH_2 , -CONH (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), -SH , -S (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, aromático o aromático sustituido) y -NH-C(=NH)-NH_2 . Un grupo bencílico o aromático sustituido también puede tener un grupo alifático o alifático sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido también puede tener un grupo bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido, aromático sustituido o bencilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes. La modificación de un sustituyente aminoacídico puede incrementar, por ejemplo, la lipofiliidad o hidrofobicidad de aminoácidos naturales que son hidrófilos.

Varios aminoácidos, análogos de aminoácidos y sales de estos adecuados se pueden obtener de manera comercial. Otros se pueden sintetizar mediante métodos conocidos en la técnica. Algunas técnicas sintéticas se describen, por ejemplo, en Green y Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, capítulos 5 y 7, 1991.

La hidrofobicidad se define generalmente respecto al reparto de un aminoácido entre un disolvente no polar y agua. Los aminoácidos hidrófobos son aquellos ácidos que muestran preferencia por un disolvente no polar. La hidrofobicidad relativa de los aminoácidos se puede expresar en una escala de hidrofobicidad en la cual la glicina tiene el valor 0,5. En una escala de este tipo, los aminoácidos que tienen preferencia por el agua tienen valores inferiores a 0,5 y aquellos que tienen preferencia por los disolventes no polares tienen un valor por encima de 0,5. Tal y como se emplea en la presente, la expresión aminoácido hidrófobo se refiere a un aminoácido que, en la escala de hidrofobicidad, tiene un valor superior o igual a 0,5, dicho de otro modo, tiene una tendencia a repartirse en el ácido no polar que es al menos igual a la de la glicina.

También se pueden emplear combinaciones de aminoácidos hidrófobos. Además, también se pueden emplear combinaciones de aminoácidos hidrófobos e hidrófilos (preferentemente que se reparten en agua), donde la combinación global es hidrófoba. También se pueden emplear combinaciones de uno o más aminoácidos y de uno o más fosfolípidos o surfactantes.

El aminoácido puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0% en peso y aproximadamente un 60% en peso. Preferentemente, el aminoácido puede estar presente en las partículas en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 5% en peso y aproximadamente un 30% en peso. La sal de un aminoácido hidrófobo puede estar presente en la alimentación líquida en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0% en peso y aproximadamente un 60% en peso. Preferentemente, la sal del aminoácido está

presente en la alimentación líquida en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 5% en peso y aproximadamente un 30% en peso. Los métodos de formación y suministro de partículas que incluyen un aminoácido se describen en la solicitud de patente de los EE. UU. N.º 09/382.959, presentada el 25 de agosto de 1999 titulada "Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles During Spray Drying" y en la solicitud de patente de los EE. UU. N.º 09/644.320 presentada el 23 de agosto de 2000, titulada "Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles".

En otra realización de la invención, las partículas incluyen un resto carboxilato en una sal metálica multivalente. También se pueden incluir uno o más fosfolípidos. Este tipo de composiciones se describen en la solicitud provisional de los EE. UU. 60/150.662, presentada el 25 de agosto de 1999, titulada "Formulation for Spray-Drying Large Porous Particles" y la solicitud de patente de los EE. UU. 09/644.105 presentada el 23 de agosto de 2000, titulada "Formulación for Spray-Drying Large Porous Particles". En una realización preferida, las partículas incluyen citrato de sodio y cloruro de calcio.

También se pueden incluir polímeros biocompatibles y, preferentemente, biodegradables, en las partículas. Las partículas que incluyen materiales poliméricos de este tipo se describen en la patente de los EE. UU. N.º 5.874.064, emitida el 23 de febrero de 1999 de Edwards *et al.* y en la patente de los EE. UU. 6.136.295, emitida el 24 de octubre de 2000 de Edwards *et al.*

Las partículas también pueden incluir un material tal como, por ejemplo, dextrano, polisacáridos, lactosa, trehalosa, ciclodextrinas, proteínas, péptidos, polipéptidos, ácidos grasos, compuestos inorgánicos y fosfatos.

La concentración total de sólidos en la alimentación líquida a partir de la cual se forman las partículas está comprendida entre aproximadamente un 0,1% y aproximadamente un 0,5%, y superiores. Los sólidos pueden incluir un agente biológicamente activo, excipiente, fosfolípido, surfactantes, sales, tampones, metales y otros compuestos.

Las partículas producidas mediante los métodos de la invención y que incluyen un medicamento, por ejemplo, uno o más agentes bioactivos descritos anteriormente, se pueden administrar al aparato respiratorio de un paciente que necesite tratamiento, profilaxis o diagnóstico. La administración de partículas al sistema respiratorio puede realizarse por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, las partículas se suministran desde un dispositivo de inhalación. En una realización preferida, las partículas se administran mediante un inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés). También se pueden emplear inhaladores dosificadores (MDI, por sus siglas en inglés) o técnicas de instilación.

En la técnica se conocen diversos dispositivos y métodos de inhalación adecuados que se pueden utilizar para administrar partículas al aparato respiratorio de un paciente. Por ejemplo, se describen inhaladores adecuados en la patente de los EE. UU. N.º 4.069.819, emitida el 5 de agosto de 1976, de Valentini *et al.*, la patente de los EE. UU. N.º 4.995.385, emitida el 26 de febrero de 1991, de Valentini *et al.* y la patente de los EE. UU. N.º 5.997.848, emitida el 7 de diciembre de 1999, de Patton *et al.* Otros ejemplos de inhaladores adecuados incluyen, sin carácter limitante, el Spinhaler® (Fisons, Loughborough, R.U.), Rotahaler® (Glaxo-Wellcome, Research Triangle Technology Park, Carolina del norte), FlowCaps® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalator® (Boehringer-Ingelheim, Alemania) y el Aerolizer® (Novartis, Suiza), el Diskhaler® (Glaxo-Wellcome, RTP, CN) y otros conocidos por los expertos en la técnica. Otros ejemplos más de inhaladores adecuados incluyen aquellos divulgados en las siguientes solicitudes de patente de los Estados Unidos: "Inhalation Device and Method," N.º de solicitud 09/835.302 (presentada el 16 de abril de 2001) e "Inhalation Device and Method", N.º de solicitud 10/268.059 (presentada el 10 de octubre de 2002).

Preferentemente, las partículas administradas al aparato respiratorio viajan a lo largo de las vías respiratorias superiores (orofaringe y laringe), las vías respiratorias inferiores que incluyen la tráquea y a continuación las bifurcaciones en bronquios y bronquiolos y a través de los bronquiolos terminales, los cuales a su vez se dividen en los bronquiolos respiratorios que conducen a continuación a la zona respiratoria final, los alveolos o el pulmón profundo. En una realización preferida, la mayoría de la masa de partículas se deposita en el pulmón profundo. En otra realización, el suministro se realiza principalmente a las vías respiratorias centrales. También puede obtenerse el suministro a las vías respiratorias superiores.

En una realización, el suministro de partículas al sistema pulmonar se realiza en un paso único e impulsado por la respiración, tal y como se describe en la solicitud de patente no provisional de los EE. UU., "High Efficient Delivery of a Large Therapeutic Mass Aerosol", N.º de solicitud 09/591.307, presentada el 9 de junio de 2000. En otra realización, al menos un 50% de la masa de las partículas almacenadas en el receptáculo del inhalador se suministran al sistema respiratorio de un sujeto en un paso único e impulsado por la respiración. En una realización adicional, al menos 5 miligramos y, preferentemente, al menos 10 miligramos de un medicamento se suministran mediante la administración, en una única respiración, al aparato respiratorio de un sujeto de las partículas encerradas en el receptáculo. Se pueden suministrar cantidades de hasta 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 50 miligramos.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que se necesita para lograr la eficacia o efecto terapéutico o diagnóstico deseados. Las cantidades eficaces reales de fármaco pueden variar dependiendo del fármaco específico, o de la combinación de estos, que se está utilizando, la composición particular formulada, el modo de administración y la edad, peso, estado del paciente y gravedad de los síntomas o afección que se está tratando. El experto en la técnica puede determinar las dosificaciones para un paciente particular teniendo en cuenta consideraciones convencionales (p. ej., por medio de un protocolo farmacológico convencional apropiado). En

un ejemplo, las cantidades eficaces de sulfato de albuterol están comprendidas entre aproximadamente 100 microgramos (μg) a aproximadamente 1,0 miligramos (mg).

La dosificación del aerosol, las formulaciones y los sistemas de suministro también se pueden seleccionar para una aplicación terapéutica particular, tal como se describe, por ejemplo en Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract", en *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313, 1990; y en Moren, "Aerosol dosage forms and formulations", en: *Aerosols in Medicine. Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, et al., Eds, Esvier, Amsterdam, 1985.

Las partículas producidas por el método de la invención se pueden emplear en composiciones adecuadas para el suministro de fármacos en el sistema pulmonar. Por ejemplo, este tipo de composiciones pueden incluir las partículas y un portador farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, preferentemente para la administración mediante inhalación. Las partículas se pueden administrar solas o en cualquier portador farmacéuticamente aceptable apropiado, tal como un líquido, por ejemplo, solución salina, o un polvo, para la administración al sistema respiratorio. Se pueden suministrar de manera conjunta con partículas portadoras más grandes, que no incluyen un agente terapéutico, donde las últimas poseen diámetros medianos másicos comprendidos, por ejemplo, en el intervalo entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 100 μm .

La presente invención se comprenderá en mayor grado haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Preparación de partículas secas que contienen hGH

En un aspecto preferido de la presente invención, se deseó preparar partículas secas inhalables que contuvieran hGH (hormona del crecimiento humano) que pudieran maximizar la cantidad de hGH activa que alcanzó el espacio alveolar. Para hacer esto, se determinó que las partículas secas inhalables deberían tener un FPF(5,6) de al menos aproximadamente un 85% y un FPF(3,4) de al menos aproximadamente un 55%. También se deseó que tuvieran al menos un 95% de hGH en las partículas secas que fuera "fácilmente extraíble", es decir, soluble en solución tamponada. Cuando la hGH se expone a componentes incompatibles, por ejemplo, soluciones orgánicas tales como una solución etanólica, la hGH se degrada o desnaturaliza, lo que conlleva productos de degradación que incluyen agregados insolubles y el dímero soluble. El método de la presente invención se desarrolló para minimizar la cantidad de agregados insolubles y dímero soluble en las partículas secas acabadas minimizando el contacto entre la solución de hGH y la solución etanólica incompatible combinándolas rápidamente en una mezcladora estática.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de partículas secas inhalables que contienen hGH. A menos que se indique lo contrario, Eli Lilly, Inc. suministró hGH cruda a granel como un polvo liofilizado. Se obtuvo 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfolina (DPPC) de Avanti Polar Lipids. Se utilizaron alcohol etílico absoluto (200 proof) de grado USP y agua estéril para irrigación USP (Farmacopea de los Estados Unidos).

56,1% en peso de hGH/40,6% de DPPC/3,3% en peso de fosfato de sodio

Se prepararon partículas secas según el siguiente procedimiento, utilizando un equipamiento sustancialmente idéntico al ejemplificado en la FIG. 2. Se permitió que la hGH en polvo liofilizada se calentara hasta temperatura ambiente durante al menos $\frac{1}{2}$ hora. Se disolvió la hGH en tampón de fosfato de sodio 1,7 mM (pH 7,4) para formar una solución de hGH concentrada. Se incrementó el pH de la solución de hGH concentrada hasta 7,4 utilizando NaOH 1,0 N. Se pasó el concentrado de hGH a través de un filtro .22 μm Opticap de Millipore. Se determinó la concentración del concentrado de hGH utilizando un espectrofotómetro Du® 640 de Beckman. La solución del concentrado de hGH se diluyó con tampón de fosfato de sodio 1,7 mM (pH 7,4) para lograr una concentración de hGH de 3,57 g/kg. La solución acuosa resultante se transfirió a un recipiente sellado, tal como un recipiente de alimentación 210. Se preparó la solución orgánica disolviendo la DPPC en alcohol etílico absoluto hasta una concentración de 1,40 g/kg. Se transfirió la solución orgánica a un recipiente sellado, tal como un recipiente de alimentación 220.

La fase acuosa se bombeó con 15 ml/min $\pm$ 3 ml/min, y la fase orgánica se bombeó con 35 ml/min $\pm$ 3 ml/min al interior de una mezcladora estática con una longitud de 30 cm (12 pulgadas), tal como una mezcladora estática 230. La combinación del líquido fluyó desde la mezcladora estática al interior de un atomizador rotatorio (tal como un atomizador 240) utilizando una rueda de atomización rotatoria de 24 álabes (Niro) que funcionaba a 34 500 rpm $\pm$ 2000 rpm. La combinación se atomizó en pequeñas microgotas, que entraron en el secador por pulverización de tamaño 1 de Niro (tal como el secador por pulverización 250) utilizando nitrógeno gaseoso seco que fluía a 105 kg/h $\pm$ 4 kg/h. La temperatura de entrada del secador por pulverización se mantuvo a 88 $^{\circ}\text{C}$ $\pm$ 5 $^{\circ}\text{C}$ de modo que la temperatura de salida estuviera en el intervalo de 45 $^{\circ}\text{C}$ $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$. Se recogieron las partículas en una cámara de filtros de bolsas, tal como una cámara de filtros de bolsas 260. Las partículas secas resultantes tuvieron un MMAD medio de 2,52 μm y un VMGD medio de 10,20 μm .

Se utilizó HPLC de exclusión por tamaño para detectar y cuantificar la formación de agregados en las partículas secas resultantes. Tal y como se describe más detalladamente a continuación, se disolvieron las muestras en un tampón de fosfato de sodio 25 mM, pH 7,0 y en un 67% de tampón de fosfato de sodio 25 mM, pH 7,0, que contenía un 33% de *n*-propanol, y se filtró a través de filtros de jeringa de 0,45 μm antes de la cromatografía. Utilizando esta técnica, la

hGH eluye como un monómero (pico principal) con un tiempo de retención de 12-17 minutos. La aparición de un hombro en la parte delantera del pico principal del monómero indica la presencia de un dímero soluble. La cantidad de dímero soluble y monómero soluble puede obtenerse determinando las áreas de los picos respectivos. La cantidad de agregado insoluble se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$5 \quad \text{Agregado insoluble (\%)} = (1 - A/B \times \text{corrección del área}) \times 100\%$$

A = Área del pico del monómero de partículas secas con hGH disueltas en tampón de fosfato de sodio 25 mM.

B = Área del pico del monómero de partículas secas con hGH disueltas en un 67% de tampón de fosfato de sodio 25 mM, pH 7,0, que contiene un 33% de *n*-propanol.

$$10 \quad \text{Corrección del área} = 1,027 \text{ (da cuenta de la diferencia de área del pico patrón de hGH entre inyecciones de } n\text{-propanol a 33\% y tampón).}$$

La HPLC de exclusión por tamaño se llevó a cabo utilizando un sistema de HPLC 2690 de Waters que operaba en modo isocrático con un detector UV 2487 de Waters y una columna de 10 μm (7,5 mm x 300 mm) Tosohas TSK G3000SW. La columna de exclusión por tamaño se empleó a 0,6 ml/min utilizando una fase móvil compuesta por tampón de fosfato de sodio 0,063 M: alcohol isopropílico (97:3), con pH 7,0. La detección UV se realizó a 214 nm.

15 A continuación se describe un método alternativo para determinar agregados solubles e insolubles en proteína tal como hGH. Este método se lleva a cabo utilizando HPLC de exclusión por tamaño con una detección a 214 nm en un sistema 2690 de Waters con un detector de longitud de onda dual 2486 de Waters. Se utiliza una columna de 7,5 mm x 300 mm TSK GEL 3000SW para la separación con una fase móvil de fosfato de potasio 63 mM, pH 7,0 que contiene un 3% de IPA que fluye a 0,6 ml/min durante 30 min/ciclo a temperatura ambiente. Se realiza una integración manual para cuantificar las áreas del monómero, la proteína de peso molecular elevado (agregados solubles) y hGH disuelta en medio ácido (agregados insolubles) frente a una curva de calibración patrón de referencia de hGH.

El procedimiento fue de la siguiente manera:

Pesar 20 mg de hGH en un vial de centelleo y transferirlos a 20 ml de diluyente (25 mM fosfato de potasio). Esto constituye aproximadamente 0,8 mg/ml de monómero de hGH.

25 Dispersar con suavidad la solución en polvo.

Retirar aproximadamente 3 ml y filtrarlos en un vial de HPLC e inyectar 20 μl en una columna SE HPLC. Esta solución se utiliza para determinar el contenido en el monómero de hGH y la cantidad de proteína con un peso molecular elevado (agregados solubles).

Retirar 1 ml más y transferirlo a un tubo de centrifuga. (Realizar por duplicado).

30 Centrifugar durante 10 minutos a 14 000 rpm. Retirar y desechar el sobrenadante.

Lavar el sedimento para eliminar la hGH soluble con 1 ml de agua y centrifugar durante 10 minutos. Repetir esto tres veces.

Tras el tercer lavado y retirada del agua, centrifugar los tubos una vez más para eliminar cualquier cantidad de agua restante. No desagregar el sedimento.

35 Reconstituir el sedimento con 1 ml de HCl 0,01 N y permitir que se disuelva durante 15 minutos.

Transferir la solución a un vial de HPLC e inyectar 100 μl en la columna.

Se determina el contenido de hGH soluble en el tampón a partir de la inyección de la primera solución. Se determina el contenido de hGH insoluble a partir de la inyección de la segunda solución en HCl 0,01 N. Se calcula el porcentaje de hGH que se puede extraer fácilmente como la hGH soluble en el tampón dividida por el contenido de hGH total (hGH soluble más insoluble).

Se realizaron tres ciclos experimentales para determinar el efecto del tiempo en la solución etanólica incompatible sobre la integridad de la proteína hGH. Para dos de los experimentos, no se utilizó una mezcladora estática. En su lugar, se combinaron las soluciones acuosa y orgánica y la combinación se mantuvo durante un periodo de tiempo antes de la atomización y del secado por pulverización. En el primer experimento (muestra 2 de la siguiente Tabla 11), se combinaron las soluciones acuosa y orgánica antes de la pulverización, de modo que el volumen final fuera de 1,25 l y la combinación resultante se secó por pulverización durante un periodo de 25 minutos. En el segundo experimento (muestra 1 de la siguiente Tabla 11), se combinaron las soluciones acuosa y orgánica antes de la pulverización, de modo que el volumen final fuera de 28 l y la combinación resultante se secó por pulverización durante un periodo de 8 horas (560 minutos). En el tercer experimento (muestra 3 de la siguiente Tabla 11), se utilizó la mezcladora estática de modo que la exposición de la hGH al etanol fuera de aproximadamente 6 segundos (0,1 minutos). El tamaño total del lote de la muestra 3 fue de 0,375 l de solución acuosa y de 0,875 l de solución etanólica.

TABLA 11

Muestra	Mezcladora estática	Tiempo de exposición máximo (minutos)	Agregado soluble	Agregado insoluble
1	No	560	1,60%	26%
2	No	25	5,40%	14%
3	Sí	0,1	3,90%	9%

Todas las muestras de la Tabla 11 se prepararon en las mismas condiciones, excepto en la duración de la exposición entre las soluciones acuosa y etanólica antes de secar por pulverización. Tal y como puede apreciarse a partir de los resultados de la Tabla 11, el agregado insoluble del monómero de hGH se incrementó en función del tiempo de exposición a la solución etanólica al 70% (v/v). La utilización de la mezcladora estática disminuyó los agregados insolubles en aproximadamente un 17%.

93,5% en peso de hGH/6,5% en peso de fosfato de sodio; 10 g/l de bicarbonato de amonio; 12 g/l de sólidos

Se prepararon partículas exentas de lípidos con una formulación que contenía hGH y fosfato de sodio monohidratado tal y como sigue utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. Se preparó la solución acuosa preparando una solución de fosfato de sodio a granel 100 mM a pH 7,4 y una solución de bicarbonato de amonio a granel de 50 g/l. Se añadieron 52 ml de un tampón de fosfato de sodio 100 mM a pH 7,4 a 268 ml de agua para irrigación. A esto se añadieron 200 ml de la solución de bicarbonato de amonio de 50 g/l y 200 ml de etanol. Se combinó la solución resultante en una mezcladora estática con 280 ml de hGH a granel de 40 g/l en un tampón de fosfato de sodio 1,7 mM a pH=7,4. La concentración del soluto en la solución combinada fue de 12 g/l. La solución combinada se secó por pulverización en las siguientes condiciones del proceso:

Temperatura de entrada ~ 74 °C

Temperatura de salida del tambor de secado ~ 40 °C

Gas de secado nitrógeno = 110 kg/h

Gas de atomización nitrógeno = 64 g/min

Atomizador de boquilla de mezcla interna de doble fluido

Presión de atomización del nitrógeno ~6,2 bar (~ 90 psi)

Tasa de alimentación líquida = 25 ml/min

Temperatura de la alimentación líquida ~ 22 °C

Presión en la cámara de secado = -5,0 mbar (-2,0 en agua)

Las partículas resultantes tuvieron una FPF(5,6) de un 75% y un FPF(3,4) de un 70%, medidas ambas utilizando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio volumétrico fue de 8 µm a 1,0 bar. Las partículas resultantes tuvieron una fracción dimérica soluble de un 1,2% y una fracción de hGH fácilmente extraíble de un 97,5%.

La solución combinada que fluye desde la mezcladora estática se introdujo en atomizador de boquilla de doble fluido ubicado por encima del secador por pulverización, tal como el atomizador 640. El contacto entre las microgotas atomizadas procedentes del atomizador y el nitrógeno calentado provocó que el líquido se evaporara de las microgotas para dar como resultado partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en un filtro de bolsa 680 que retuvo las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada, y etanol pasara. Se recogieron las partículas secas en un recipiente de recogida del producto 682.

Con el fin de obtener partículas secas con unas características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Las partículas producidas utilizando el aparato que se muestra en la FIG.2 tuvieron un VMGD de 8,4 µm, una FPF(5,6) de un 89% a un 93%, una fracción de hGH fácilmente extraíble de un 95,5% y una fracción dimérica soluble de un 3%. Las partículas que contenían un 93,5% en peso de hGH y un 6,5% en peso de fosfato de sodio se produjeron utilizando un aparato sustancialmente como el mostrado en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real durante el proceso de producción.

80% en peso de hGH/14% en peso de DPPC/6% en peso de fosfato de sodio; 15 g/l de bicarbonato de amonio; 6 g/l de sólidos

Se prepararon partículas con una formulación que contenía hGH, DPPC y fosfato de sodio tal y como sigue utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. Se preparó la solución acuosa preparando una solución de fosfato de sodio a granel a pH 7,4 y una solución de bicarbonato de amonio a granel. Se añadieron 280 mg de fosfato de sodio monobásico a 457 ml de agua para irrigación. Se ajustó el pH a 7,4 utilizando NaOH 1,0 N. A esto se añadieron 15 g de bicarbonato de amonio y 200 ml de etanol. Se añadieron 343 ml de una solución a granel de hGH de 14 g/l (4,8 g de hGH en tampón de fosfato de sodio 1,7 mM a pH 7,4) para completar la solución acuosa. Se añadieron 840 mg de DPPC a 200 ml de etanol para formar la solución etanólica. Se combinó la solución acuosa en una mezcladora estática con la solución etanólica utilizando un caudal de 24 ml/min para la solución acuosa y un caudal de 6 ml/min para la solución etanólica. La concentración del soluto en la solución combinada fue de 6 g/l. La solución combinada se secó por pulverización en las siguientes condiciones:

Temperatura de entrada ~ 120 °C
 Temperatura de salida del tambor de secado ~ 70 °C
 Gas de secado nitrógeno = 110 kg/h
 Gas de atomización nitrógeno = 40 g/min
 Atomizador de boquilla de mezcla interna de doble fluido
 Presión de atomización del nitrógeno ~4,5 bar (~ 65 psi)
 Tasa de alimentación líquida = 30 ml/min (24 ml/min de sol. acuosa y 6 ml/min de sol. etanólica)
 Temperatura de la alimentación líquida ~ 22 °C
 Presión en la cámara de secado = -5,0 mar (-2,0 en agua)

Las partículas resultantes tuvieron una FPF(5,6) de un 89% y una FPF(3,4) de un 76%, medidas ambas utilizando un ACI de 2 etapas. El diámetro geométrico medio volumétrico fue de 7,4 µm a 1,0 bar. Las partículas resultantes tuvieron una fracción dimérica soluble de un 3,5% y una fracción de hGH fácilmente extraíble de un 95,6%.

Mediante el proceso, se puede minimizar la formación de agregados proteicos. Por ejemplo, se logra una menor agregación proteica mediante, otras cosas, la utilización de una mezcladora estática y controlando el nivel de etanol en la solución etanólica.

A continuación, en la Tabla 12 se muestra una comparación de los polvos producidos con una mezcla discontinua (no de acuerdo con la invención) o estática. Todas las remesas se produjeron utilizando sustancialmente los mismos materiales del proceso y condiciones del proceso. Las cinco remesas combinadas producidas con la mezcla discontinua generaron un nivel más bajo de proteína de peso molecular elevado (HMW, por sus siglas en inglés) (dímero soluble = proteína HMW) que el que se genera utilizando un proceso de mezcla estática (n = 4 remesas). La mezcla discontinua de la solución de secado por pulverización que contenía un 20% de etanol parece ser beneficiosa, ya que puede proporcionar tiempo para perturbar las interacciones hidrófobas entre las moléculas de hGH y, por lo tanto, reducir la agregación de hGH. Cuando se añade etanol a la fase acuosa de hGH diluida mediante la mezcladora estática, se produce una interfase etanólica acuosa prolongada y esto da como resultado polvos que tienen niveles un tanto más elevados de agregados solubles. Esto se produce porque la hGH en la fase acuosa se expone a niveles de etanol superiores a los óptimos que pueden provocar que la hGH se despliegue y desnaturalice. Si se utiliza una mezcladora estática para el proceso de mezcla, entonces la hGH se añade preferentemente como un concentrado a una fase etanólica/acuosa diluida. Esto es equivalente a añadir la hGH al final en la mezcla discontinua. Se prefiere esto ya que elimina la exposición de la hGH a niveles etanólicos elevados que pueden perturbar su estructura proteica. En la FIG. 10 se muestra el efecto del orden de adición sobre los niveles del agregado soluble (dímero) como una función de la concentración de etanol. Se reduce el nivel de agregados solubles añadiendo la hGH al final (columna de la derecha) hasta que la concentración etanólica supera aproximadamente un 20%.

TABLA 12

N.º de remesas=	hGH monomérica	Proteína HMW	Agregados insolubles	Mezcla
5	79,6%	3,3%	4,4%	discontinua
4	78,4%	5,0%	5,9%	estática

Por el contrario, con niveles más elevados de etanol (>20%), puede tener lugar la desestabilización de la estructura proteica y se demostró que la mezcla estática era un método de mezcla mejor porque reduce el tiempo de exposición de la hGH a la fase etanólica (Tabla 13). Esto da como resultado polvos con niveles más bajos de agregados insolubles. Se ha demostrado (datos que no se muestran) que el tiempo de exposición de la hGH al etanol puede afectar al nivel de agregado soluble formado en la solución de formulación de secado por pulverización.

TABLA 13

Número de remesa	Proteína HMW	Agregados insolubles	Orgánico, Excipiente, Mezcla
3-63063	5,4%	14,0%	70%, EtOH, discontinua
3-10697	3,9%	9,0%	70%, EtOH, estática

93,5% en peso de hGH/6,5% en peso de fosfato de sodio

Se prepararon partículas exentas de lípidos con una formulación que contenía hGH y fosfato de sodio monohidratado tal y como sigue utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. Se preparó la solución acuosa disolviendo 0,78 g de fosfato de sodio dibásico en 500 ml de agua para irrigación (WFI, por sus siglas en inglés). A esto se añadieron 11,74 del polvo de liofilización de hGH a granel con un contenido en agua de un 4,4%. Se preparó la solución orgánica disolviendo 30 g de bicarbonato de amonio en 300 ml de agua para irrigación, a continuación se combinó con 200 ml de etanol. La solución acuosa, con un pH de aproximadamente 7 y la solución orgánica se combinaron en una mezcladora estática antes de ser introducidas en la boquilla del secador por pulverización. La concentración del soluto en la solución combinada fue de 12 g/l. La solución combinada se secó por pulverización en las siguientes condiciones del proceso:

Temperatura de entrada ~ 74 °C

Temperatura de salida del tambor de secado ~ 40 °C

Gas de secado nitrógeno = 110 kg/h

Gas de atomización nitrógeno = 80 g/min

Atomizador de boquilla de mezcla interna de doble fluido

Presión invertida de atomización del nitrógeno ~6,89 bar (~ 100 psi)

Tasa de alimentación líquida = 25 ml/min

Temperatura de la alimentación líquida ~ 22 °C

Presión en la cámara de secado = -5,0 mbar (-2,0 en agua)

Las partículas resultantes tuvieron una FPF(3,3) de un 69%, medida utilizando un ACI con un tamiz humedecido de 3 etapas. El diámetro geométrico medio volumétrico fue de 7,0 μm a 1,0 bar. Las partículas resultantes tuvieron una HMWP de un 1,5% y una fracción de hGH fácilmente extraíble de un 96%.

La solución combinada que fluye desde la mezcladora estática se introdujo en un atomizador de boquilla de doble fluido ubicado por encima del secador por pulverización, tal como el atomizador 640. El contacto entre las microgotas atomizadas procedentes del atomizador y el nitrógeno calentado provocó que el líquido se evaporara de las microgotas para dar como resultado partículas porosas secas. La corriente gas-sólido resultante se introdujo en un filtro de bolsa 680 que retuvo las partículas secas resultantes y permitió que la corriente de gas caliente que contenía el gas de secado (nitrógeno), agua evaporada, y etanol pasara. Se recogieron las partículas secas en un recipiente de recogida del producto 682.

Con el fin de obtener partículas secas con unas características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Se produjeron partículas que contenían un 93,5% en peso de hGH y un 6,5% en peso de fosfato de sodio utilizando un aparato sustancialmente como el mostrado en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real durante el proceso de producción.

El método de la presente invención se puede ajustar de varias maneras que incluyen, sin carácter limitante, las descritas en este ejemplo, con el fin de ajustar las características del polvo. Por ejemplo, se prepararon partículas exentas de lípidos con una formulación que contenía hGH y fosfato de sodio monohidratado tal como se prescribe en las Tablas 14, 15 y 16, utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. Los polvos de hGH obtenidos con estos métodos se caracterizan en la Tabla 17.

TABLA 14 – FORMULACIONES UTILIZADAS

Composición	Boquilla con un único orificio	Boquilla con seis orificios	Boquilla de acción laminadora	Boquilla a presión
Concentración de hGH, % en peso	93,5	93,5	93,5	93,5
Concentración de fosfato de sodio, % en peso	6,5	6,5	6,5	6,5
Concentración de Tween, % en peso	0-11,2	0-0,1	0	0
Concentración de sólidos, g/l	6-30	6-60	15	5-12
Concentración de bicarbonato de	0-30	0-40	30-40	30

Composición	Boquilla con un único orificio	Boquilla con seis orificios	Boquilla de acción laminadora	Boquilla a presión
amonio, g/l				
Concentración de etanol global, % en vol.	20	20	20	20
Concentración de WFI global, % en vol.	80	80	80	80
Concentración de WFI en la fase orgánica, % vol.	60-70	60	60	60

TABLA 15 – PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

	Boquilla con un único orificio	Boquilla con seis orificios	Boquilla de acción laminadora	Boquilla a presión
Tipo de mezcladora	Discontinua y estática	Estática (Dos soluciones)	Estática (Dos soluciones)	Estática (Dos soluciones)
Orden de preparación de la solución	Fase orgánica: 1. Bicarb. de am. 2. WFI 3. Etanol Fase acuosa: 1. Fosf. de sodio 2. WFI 3. hGH	Fase orgánica: 1. Bicarb. de am. 2. WFI 3. Etanol Fase acuosa: 1. Fosf. de sodio 2. WFI 3. hGH	Fase orgánica: 1. Bicarb. de am. 2. WFI 3. Etanol Fase acuosa: 1. Fosf. de sodio 2. WFI 3. hGH	Fase orgánica: 1. Bicarb. de am. 2. WFI 3. Etanol Fase acuosa: 1. Fosf. de sodio 2. WFI 3. hGH
Método de preparación de la solución	En húmedo y en seco	En húmedo y en seco	En seco	En seco

5 Tal como se indica en la Tabla 15, se utilizaron métodos de preparación de la solución “en húmedo” y “en seco”. El método en húmedo comprende mezclar múltiples soluciones (incluida una solución de hGH concentrada y diversas concentraciones de tampón) con el fin de formar las soluciones finales que se mezclan en la mezcladora estática. Este método requiere múltiples cálculos durante el proceso y mezclar muchas soluciones, incluida una solución de hGH concentrada y diversas concentraciones de tampón, para producir las soluciones finales.

10 El método en seco comprende disolver ingredientes secos directamente en las soluciones finales que se mezclan en la mezcladora estática. El método en seco elimina los cálculos durante el proceso y elimina la necesidad de diferentes preparaciones de tampón. En su lugar, el método en seco requiere los cálculos iniciales de la cantidad de fosfato de sodio dibásico, polvo de liofilización de hGH y agua necesaria para conseguir las concentraciones de la solución deseadas, teniendo en cuenta el contenido de humedad del polvo a granel inicial. A continuación se disuelven estas cantidades en las soluciones apropiadas.

TABLA 16 – CONDICIONES DEL PROCESO

	Boquilla con un único orificio	Boquilla con seis orificios	Boquilla de acción laminadora	Boquilla a presión
Presión de operación en el secador por pulverización, W.C.	-2	-2	-2	-2
Temperatura de salida del secador por pulverización, °C	35-70	35-65	45-65	50-71
Tasa del gas de atomización, g/min.	38-120	50-120	200-315	N/A
Tasa de alimentación acuosa, ml/min.	4-37,5	5-20	5-40	35
Caudal orgánico, ml/min.	7,5-37,5	5-20	5-40	35
Tasa de alimentación total, ml/min.	10-75	10-40	10-80	70
Tasa del gas de secado, kg/h.	80-125	110	110	110-120
Relación de la masa del gas respecto a la alimentación	1,5-11,1	1,4-13,3	4,2-17,5	N/A

En este ejemplo, se utilizó una presión de operación en el secador por pulverización de -5 mbar (-2" columnas de agua) ("W.C.", por sus siglas en inglés). Como será evidente para el experto en la técnica, se pueden utilizar otras presiones de secado por pulverización (por ejemplo, 5 mbar (+2" W.C.)) dependiendo de las variaciones del equipo u otros parámetros de producción.

TABLA 17 – INTERVALO DE RESULTADOS DE CARACTERIZACIÓN

	Boquilla con un único orificio	Boquilla con seis orificios	Boquilla de acción laminadora	Boquilla a presión
VMGD a 1 bar	4,3-17,4	9,0-25,4	9,8-10,6	21,6
FPF < 3,3 micras	29-75 / 49-84	50/66	45-48	0
Método FPF	ACI-3 a 28,3 lpm / 60 lpm	ACI-3 a 28,3 lpm / 60 lpm	ACI-3 a 28,3 lpm	ACI-3 a 28,3 lpm
Fácilmente extraíble	91-96	92,6-98,3	96,6-98,1	98
HMWP	0,9-1,7	0,8-3,4	1,6-2,6	1,6

En este ejemplo se utilizó la boquilla con un único orificio de doble fluido representada en la FIG. 4B. Los parámetros de muestra utilizados y las propiedades del polvo obtenidas en este ejemplo utilizando la boquilla con un único orificio se exponen en las Tablas 18 y 19.

TABLA 18 – SOLUCIÓN DE MUESTRA Y CONDICIONES DEL PROCESO PARA UNA BOQUILLA CON UN ÚNICO ORIFICIO

Solución de alimentación	Concentración de sólidos	12 g/l
	Conc. de bicarbonato de amonio	30 g/l
	Disolvente: Etanol/Agua (vol/vol%)	20/80
Condiciones del proceso	Tasa de alimentación	25 ml/min.
	Tasa del gas de atomización	80 g/min.
	Tasa del gas de secado	110 kg/h
	Temperatura de salida del secador por pulverización	40 °C

TABLA 19 – PROPIEDADES DEL POLVO DE MUESTRA CON UNA BOQUILLA CON UN ÚNICO ORIFICIO

n=14	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
Promedio	1,5	95,9	6,7	69	ACI-3, AIR1, 60 lpm
Desv. Est.	0,3	0,8	0,9	4	ACI-3, AIR1, 60 lpm
Intervalo	1,1-2,4	94,4-97,5	5,3-8,1	61-75	ACI-3, AIR1, 60 lpm

En este ejemplo también se utilizó la boquilla de seis orificios representada en la FIG. 4C. La boquilla con seis orificios produce generalmente polvos con un tamaño geométrico mayor y una densidad menor que aquellos producidos con la boquilla con un único orificio. La boquilla con seis orificios también puede procesar concentraciones de sólidos mayores, lo que incrementa las tasas de producción y ayuda con los valores fácilmente extraíbles. Los parámetros de muestra utilizados y las propiedades del polvo obtenidos a partir de este ejemplo utilizando la boquilla con seis orificios se exponen en las Tablas 20 y 21.

TABLA 20 – SOLUCIÓN DE MUESTRA Y CONDICIONES DEL PROCESO PARA LA BOQUILLA CON SEIS ORIFICIOS

Solución de alimentación	Conc. de bicarbonato de amonio	30 g/l
	Disolvente: Etanol/Agua (vol/vol%)	20/80
Condiciones del proceso	Tasa del gas de atomización	120 g/min.
	Tasa del gas de secado	110 kg/h
	Temperatura de salida del secador por pulverización	45 °C

TABLA 21 – PROPIEDADES DEL POLVO DE MUESTRA CON UNA BOQUILLA CON SEIS ORIFICIOS

Concentración de sólidos	Tasa de alimentación líquida	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
30	10	1,9	97,7	8,2	66	ACI-3, AIR1, 60 lpm
30	20	1,7	97,7	9,3	63	ACI-3, AIR1, 60 lpm
60	10	1,5	97,4	7,3	57	ACI-3, AIR1, 60 lpm
60	20	1,6	97,9	8,8	58	ACI-3, AIR1, 60 lpm

En este ejemplo también se utilizó la boquilla de acción laminadora representada en la FIG. 4D. Esta boquilla parece ser una boquilla más suave con la proteína, tal como se observa en el valor fácilmente extraíble más elevado. Ajustar el tamaño de esta boquilla puede generar valores de la FPF más elevados y valores del VMGD más bajos. Los parámetros de muestra utilizados y las propiedades del polvo obtenidas a partir de este ejemplo utilizando la boquilla representada en la FIG. 4D se exponen en las Tablas 22 y 23.

TABLA 22 – SOLUCIÓN DE MUESTRA Y CONDICIONES DEL PROCESO PARA UNA BOQUILLA DE ACCIÓN LAMINADORA

Solución de alimentación	Concentración de sólidos	15 g/l
	Conc. de bicarbonato de amonio	30 g/l
	Disolvente: Etanol/Agua (vol/vol%)	20/80
Condiciones del proceso	Tasa de alimentación	20 ml/min.
	Tasa del gas de atomización	315 g/min.
	Tasa del gas de secado	110 kg/h
	Temperatura de salida del secador por pulverización	45 °C

TABLA 23 – PROPIEDADES DEL POLVO DE MUESTRA CON UNA BOQUILLA DE ACCIÓN LAMINADORA

HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
1,7	98,1	10,3	48	ACI-3, Ch H, 28,3 lpm

En este ejemplo también se utilizó la boquilla a presión representada en la FIG. 4E. La boquilla a presión causa menos daño en la integridad química de la hGH del polvo debido a que no hay un gas de atomización para producir una interfase aire-líquido. Los parámetros de muestra utilizados y las propiedades del polvo obtenidas a partir de este ejemplo utilizando la boquilla a presión se exponen en las Tablas 24 y 25 (0,016 pulgadas = 0,41 mm).

TABLA 24 – SOLUCIÓN DE MUESTRA Y CONDICIONES DEL PROCESO PARA LA BOQUILLA A PRESIÓN

Boquilla	Díámetro del orificio de la boquilla (in.)	0,016
	Núcleo n.º	206
Solución de alimentación	Concentración de sólidos	12 g/l
	Conc. de bicarbonato de amonio	30 g/l
	Disolvente: Etanol/Agua (vol/vol%)	20/80
Condiciones del proceso	Tasa de alimentación	68 ml/min.
	Tasa del gas de atomización	315 g/min.
	Tasa del gas de secado	110 kg/h
	Temperatura de salida del secador por pulverización	70 °C

TABLA 25 – PROPIEDADES DEL POLVO DE MUESTRA CON LA BOQUILLA A PRESIÓN

HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
1,6	98,0	21,6	0	ACI-3, AIR1, 60 lpm

La adición de surfactantes no iónicos a soluciones que contienen hGH reduce significativamente la formación de agregados insolubles durante la exposición a una interfase aire/líquido. En particular, la utilización del surfactante Tween 80 (cuya utilización en un producto de inhalación comercializado para el tratamiento del asma está aprobada (Pulmicort Respules)) reduce la cantidad de agregados insolubles en la solución de hGH. Los surfactantes no iónicos, tales como Tween 80, se adsorben de manera preferencial sobre las interfases aire-agua y estabilizan las proteínas contra los agregados durante el procesamiento, tal como el secado por pulverización. Sin embargo, se prefiere no utilizar en exceso surfactantes no iónicos tales como el Tween 80 en los productos pulmonares. La adición de niveles bajos de Tween 80 (~0,2-0,8% en peso) a las formulaciones de hGH obtenidas con la boquilla con un único orificio incrementó el producto proteico fácilmente extraíble en el polvo hasta >99%. La adición de un 0,1-0,2% en peso de Tween 80 tuvo algún efecto pero no proporcionó mucha protección. En la Tabla 26 se expone una muestra de resultados de este ejemplo.

TABLA 26

Tween 80	RE
0,1	97,1
0,2	97,1
2,8	99,9
5,6	99,9
11,2	99,9

La concentración de sólidos es la concentración total de hGH más cualesquiera otros excipientes no volátiles utilizados en la solución de formulación. Un incremento en la concentración de sólidos tiende a incrementar la hGH fácilmente extraíble y la producción de polvo y tiende a reducir la FPF. El intervalo de la concentración de sólidos estudiado para la boquilla con un único orificio fue de 2-30 g/l y para la boquilla con seis orificios fue de 6-60 g/l. En las Tablas 27 y 28 se exponen resultados representativos de este ejemplo.

TABLA 27

Boquilla	Conc. de sólidos	HMWP	Agregados insolubles
Orificio único	2	3,5	13,0
Orificio único	3	5,0	6,8
Orificio único	5	6,1	2,2

TABLA 28

Boquilla	Conc. de sólidos	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3 μ m	FPF _{TD} < 3,4 μ m
Orificio único	8	3,2	98,2	6,1		82
Orificio único	12	1,8	98,2	7,3		69
Orificio único	12	1,5	97,7	8,2		77
Orificio único	30	1,1	96,1	6,2		65
Seis orificios	15	1,2	97,0	12,7	65	
Seis orificios	60	1,6	97,9	8,8	58	

Se utilizó bicarbonato de amonio como sólido volátil en la solución de secado por pulverización para ayudar a lograr unas características físicas deseables en las partículas finales. Según se incrementa la concentración de bicarbonato de amonio, mejoran la FPF y la dispersibilidad del polvo. Sin embargo, niveles más elevados incrementan la HMWP y disminuyen el producto proteico fácilmente extraíble. El intervalo de concentración de bicarbonato de amonio estudiado para la boquilla con un único orificio fue de 0-30 g/l y para la boquilla con seis orificios fue de 0-40 g/l. En la Tabla 29 se expone una muestra de resultados de este experimento.

TABLA 29

Boquilla	Conc. de bicarbonato de amonio	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3 μ m	FPF _{TD} < 3,4 μ m
Orificio único	10	1,1	97,9	9,1		69
Orificio único	29	2,0	96,6	7,6		77
Orificio único	0	1,2	95,5	12,4	52	
Orificio único	30	1,2	95,5	5,6	70	

La adición de alcohol como un codisolvente a la fase acuosa en cantidades apropiadas ayuda a lograr unas características físicas deseadas y reduce la agregación proteica. Un contenido alcohólico demasiado elevado da como resultado, sin embargo, cambios estructurales perjudiciales en la proteína. Existen dos niveles alcohólicos que pueden afectar a la hGH: el contenido alcohólico global del sistema de disolvente y el contenido alcohólico al que la hGH se expone tras la mezcla. Se observó que el contenido alcohólico global óptimo para los disolventes combinados fue de un 20/80 (% v/v) de etanol/agua. El contacto entre la hGH y una concentración elevada de etanol se minimizó diluyendo el etanol con agua antes de combinarlo con la solución acuosa de hGH. En primer lugar, se diluyó el etanol hasta un 40% vol. y se mezcló con una cantidad igual de una solución de hGH acuosa al 100% para crear la solución de alimentación final con un 20% vol. de etanol. Este procedimiento mejoró el producto final. Para estudiar los efectos de una dilución adicional de la fase orgánica, se llevaron a cabo más estudios disminuyendo el contenido de etanol hasta un 30% vol. y a continuación se mezcló con la fase de hGH acuosa con una relación fase orgánica:acuosa de 2:1. En ambos casos, se utilizó una boquilla con un único orificio. En la Tabla 30 se exponen resultados representativos de este ejemplo.

TABLA 30

Contenido acuoso en la fase orgánica (vol %)	Relación fase orgánica:acuosa	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
60	1:1	1,6	95,4	6,1	70	ACI-3, AIR1, 60 lpm
70	2:1	1,6	95,9	6,5	68	ACI-3, AIR1, 60 lpm

La temperatura de salida del secador por pulverización es la temperatura en la salida del tambor de secado por pulverización. Según se incrementa la temperatura de salida, el HMWP y la FPF se incrementan y disminuye el contenido de humedad. El intervalo de temperaturas de salida del secador por pulverización estudiado para la boquilla con un único orificio fue de 35-70 °C y para la boquilla con seis orificios fue de 35-65 °C. En la Tabla 31 se exponen resultados de muestra de este ejemplo.

TABLA 31

Boquilla	T _{salida,sp}	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	Método
Orificio único	40	1,5	97,2	7,1	57	ACI-3, Ch H, 28,3 lpm
Orificio único	60	2,1	96,3	6,6	65	ACI-3, Ch H, 28,3 lpm

La tasa del gas de atomización es la tasa del gas de velocidad elevada que crean las microgotas líquidas en la atomización de doble fluido. La relación de masa del gas respecto al líquido (tasa del gas de atomización respecto a la alimentación líquida) afecta al tamaño medio de la microgota. Un incremento en la proporción disminuye el tamaño de la microgota, lo que a su vez incrementa la FPF. Por lo tanto, al incrementar la tasa del gas de atomización, el VMGD tiende a disminuir según incrementa la FPF. El intervalo de la tasa del gas de atomización estudiado para la boquilla con un único orificio fue de 38-120 g/min y para la boquilla con seis orificios de 50-120 g/min. En la Tabla 32 se exponen resultados representativos de este ejemplo.

TABLA 32

Boquilla	Tasa del gas de atomización	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	FPF _{TD} < 3,4µm
Orificio único	46	1,2	97,5	9,6		60
Orificio único	64	1,1	97,9	9,1		69
Orificio único	64	1,2	97,9	7,9		71
Orificio único	80	1,3	98,6	8,1		78
Orificio único	46	1,6	94,0	9,3	54	
Orificio único	120	2,4	95,3	7,9	58	

La tasa de alimentación líquida es la tasa con la cual se bombean las soluciones líquidas en el atomizador y el secador por pulverización. Según se incrementan las tasas de alimentación, disminuye la relación del gas respecto al líquido y, por lo tanto, el VMGD tiende a incrementarse según disminuye la FPF. El intervalo de tasas de alimentación líquida estudiadas para la boquilla con un único orificio fue de 10-75 ml/min y para la boquilla con seis orificios fue de 10-40 ml/min. En la Tabla 33 se exponen resultados representativos de este ejemplo.

TABLA 33

Boquilla	Tasa de alimentación líquida	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,3µm	FPF _{TD} < 3,4µm
Orificio único	15	2,2	97,3	7,5		77
Orificio único	50	1,8	96,6	8,4		66
Seis orificios	25	3,4	97,4	10,2	66	
Seis orificios	40	3,0	97,3	15,1	43	

La tasa del gas de secado es la tasa del gas de calentamiento utilizada para secar las microgotas. Esta tasa también controla el tiempo de permanencia dentro del secador. El intervalo de la tasa del gas de secado estudiado para la boquilla con un único orificio fue de 80-125 kg/h. En la Tabla 34 se exponen los resultados de muestra de este ejemplo.

TABLA 34

Boquilla	Tasa del gas de secado	HMWP	RE	VMGD (1 bar)	FPF _{TD} < 3,4µm	Método
Orificio único	80	1,7	97,9	N/A	N/A	N/A
Orificio único	110	2,1	97,8	N/A	N/A	N/A
Orificio único	110	2,8	N/A	7,3	71	ACI-2, AIR1, 60 lpm
Orificio único	125	2,4	N/A	8,0	70	ACI-2, AIR1, 60 lpm

Como será evidente para el experto en la técnica, se pueden utilizar otras tasas del gas de secado, dependiendo de variaciones en el equipo u otros parámetros de producción (por ejemplo, el tamaño del secador). En este ejemplo se utilizó un secador de tamaño 1. La utilización de secadores con otros tamaños puede suponer aproximadamente la misma relación de líquido de alimentación respecto al gas de secado (ml liq/kg gas), que está comprendido en el intervalo de 4,8 a 56,25 ml liq/kg de gas en este ejemplo.

Preparación de partículas secas que contienen insulina

Se prepararon partículas con una formulación que contenía insulina, DPPC y citrato de sodio utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 2 y tal como se ha descrito anteriormente para la hGH. Las partículas resultantes contuvieron un 60% en peso de DPPC, un 30% en peso de insulina y un 10% en peso de citrato de sodio. Se utilizó un volumen total de combinación de 1 l, con una concentración de soluto total de 3 g/l en etanol/agua 60/40. Se preparó la solución acuosa tal y como sigue. Se añadieron 630 mg de ácido cítrico monohidratado a 1,0 l de agua USP para formar 1,0 l de tampón citrato 3,0 mM. Se ajustó el pH a 2,5 con HCl 1,0 N. Se disolvieron 900 mg de insulina en 400 ml de tampón citrato. Se ajustó el pH a pH 6,7 utilizando NaOH 1,0 N. Se preparó la solución orgánica disolviendo 1,8 g de DPPC en 600 ml de etanol. Se añadieron 400 ml de agua a la solución orgánica para obtener un volumen total de 1 l.

Se combinaron la solución de insulina acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática, tal como la mezcladora estática 230. El flujo de salida de la mezcladora estática fluye al interior del atomizador rotatorio 240 y las microgotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en un secador por pulverización 250. Las partículas con un 60% en peso de DPPC, un 30% en peso de insulina y un 10% en peso de citrato de sodio resultantes se recogieron de la cámara de filtros de bolsas 260 en un contenedor.

Con el fin de obtener partículas secas con características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Como alternativa, se podrían producir partículas que contuvieran un 60% en peso de DPPC, un 30% en peso de insulina y un 10% en peso de citrato de sodio utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Preparación de partículas secas que contienen el Anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado

Se prepararon partículas con una formulación que contenía el anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado y DPPC utilizando un aparato sustancialmente como se muestra en la FIG. 2 y como se ha descrito anteriormente para la hGH. Las partículas resultantes contuvieron un 80% en peso del anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado y un 20% en peso de DPPC. Se utilizó un volumen combinado total de 2 l, con una concentración de soluto total de 1,0 g/l en etanol/agua 30/70. Se preparó la solución acuosa tal y como sigue. Se añadieron 25,0 ml de una solución de anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado de 47,8 mg/ml a 1400 ml de agua USP. Se preparó la solución orgánica mezclando 0,8 g de DPPC con 600 ml de etanol.

Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática, tal como una mezcladora estática

230. El flujo de salida de la mezcladora estática fluyó hasta el interior del atomizador rotatorio 240 y las microgotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en el secador por pulverización 250. Las partículas resultantes se recogieron de la cámara de filtros de bolsas 260 en un contenedor.

Con el fin de obtener partículas secas con características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Como alternativa, se podrían producir partículas que contuvieran un 80% en peso de anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado y un 20% en peso de DPPC utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Preparación de partículas secas que contienen epinefrina

Se prepararon partículas con una formulación que contenía epinefrina y leucina utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 2, y tal como se ha descrito anteriormente para la hGH. Las partículas resultantes contuvieron un 18% en peso de bitartrato de epinefrina y un 82% en peso de leucina. Se preparó una solución acuosa tal y como sigue: se añadieron 900 mg de bitartrato de epinefrina y 4,1 g de leucina a 300 ml de agua USP y se disolvieron agitando.

Se combinaron 300 ml de la solución acuosa y 700 ml de etanol en una mezcladora estática, tal como una mezcladora estática 230. Esto dio como resultado un secado por pulverización de un volumen combinado total de 1,0 litros, con una concentración de soluto total de 5,0 g/l en etanol/agua 70/30. El flujo de salida de la mezcladora estática fluyó al interior de un atomizador, tal como un atomizador rotatorio 240, con una tasa de atomización de 19,5 g/min y una tasa de alimentación de 65 ml/min. Las microgotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización utilizando nitrógeno seco como el gas de secado en el secador por pulverización 250. Las partículas resultantes se recogieron de la cámara de filtros de bolsas 260 en un contenedor.

Con el fin de obtener partículas secas con características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Como alternativa, se podrían producir partículas que contuvieran un 18% en peso de epinefrina y un 82% en peso de leucina utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Preparación de partículas secas que contienen xinafoato de salmeterol

Se prepararon partículas con una formulación que contenía xinafoato de salmeterol, leucina y DSPC utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 2 y tal como se ha descrito anteriormente para la hGH. Las partículas resultantes contuvieron un 74,55% en peso de DSPC, un 24% en peso de leucina y un 1,45% en peso de xinafoato de salmeterol. Se utilizó un volumen combinado total de 1 l, con una concentración de soluto total de 1,0 g/l en etanol/agua 70/30. Se preparó la solución acuosa tal y como sigue. Se disolvieron 240 mg de leucina en 300 ml de agua USP. Se preparó la solución orgánica disolviendo 745,5 mg de DSPC en 700 ml de etanol. Se disolvieron 14,5 mg de xinafoato de salmeterol en una solución de DSPC/etanol. Ambas soluciones se calentaron por separado hasta 50 °C.

Se combinaron la solución acuosa y la solución orgánica en una mezcladora estática, tal como una mezcladora estática 230. El flujo de salida de la mezcladora estática fluyó hasta el interior de un atomizador rotatorio 240 y las microgotas atomizadas resultantes se secaron por pulverización en un secador por pulverización 250. Se recogieron las partículas resultantes de la cámara de filtros de bolsas 260 en un contenedor.

Con el fin de obtener partículas secas con características físicas y químicas particulares, se pueden llevar a cabo estudios de caracterización *in vitro* con las partículas secas acabadas y ajustar los parámetros del proceso en consecuencia, tal como será evidente para el experto en la técnica. Como alternativa, se podrían producir partículas que contuvieran un 74,55% en peso de DSPC, un 24% en peso de leucina y un 1,45% en peso de xinafoato de salmeterol utilizando un aparato sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 6. De este modo, se podrían obtener el diámetro aerodinámico, diámetro geométrico y densidad de partícula deseados para estas partículas en tiempo real, durante el proceso de producción.

Preparación de partículas secas que contienen otros agentes activos

Basándose en los ejemplos y descripción anteriores, será fácilmente evidente para el experto en la técnica como preparar partículas secas que contienen otros agentes activos utilizando los métodos de la presente invención. Por ejemplo, los aparatos de las FIGS. 2 y 6 se podrían utilizar para preparar partículas secas que contuvieran una combinación de salmeterol y bromuro de ipatropio de una manera sustancialmente igual que la descrita anteriormente para el salmeterol. Los aparatos de las FIGS. 2 y 6 también se pueden utilizar, por ejemplo, para preparar partículas secas que contengan sulfato de albuterol, DPPC, DSPC y leucina. La solución acuosa se prepararía disolviendo 200 mg de leucina en 300 ml de agua para formar una fase acuosa y disolviendo 40 mg de sulfato de albuterol en la fase

5 acuosa para formar la solución acuosa. La solución orgánica se prepararía disolviendo 380 mg de DPPC en 700 ml de etanol para formar una fase orgánica, y disolviendo 380 mg de DSPC en la fase orgánica para formar la solución orgánica. La solución acuosa y la solución orgánica se calentarían por separado hasta 50 °C. La solución acuosa y la solución orgánica se combinarían en una mezcladora estática, tal como una mezcladora estática **230**. El flujo de salida de la mezcladora estática fluiría al interior de un atomizador rotatorio **240** y las microgotas atomizadas resultantes se secarían por pulverización en un secador por pulverización **250**. Las partículas resultantes se recogerían de una cámara de filtros de bolsas 260 en un contenedor. Las partículas resultantes contendrían un 38% en peso de DPPC, un 38% en peso de DSPC, un 20% en peso de leucina y un 4% en peso de sulfato de albuterol.

Conclusión

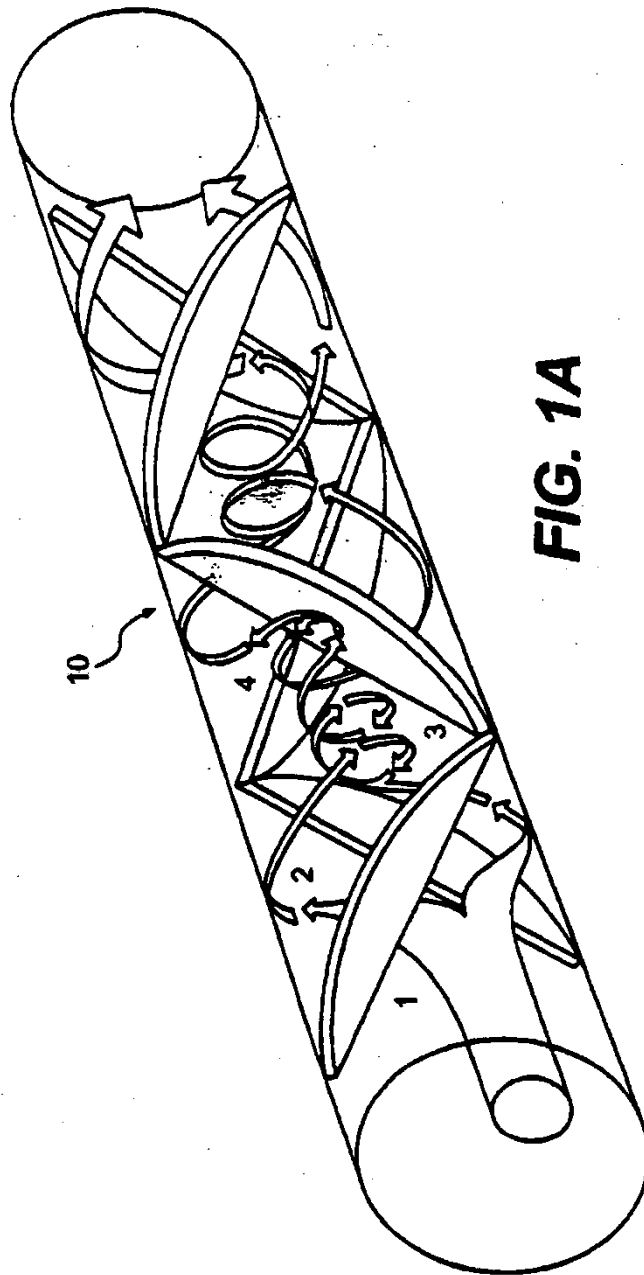
10 Aunque se han descrito anteriormente diversas realizaciones de la presente invención, debe entenderse que se han presentado únicamente a modo de ejemplo, y no de limitación. La presente invención no se limita a la preparación de partículas secas para inhalación, ni se limita a un agente activo, excipiente o disolvente particular, ni se limita a una escala, tamaño de remesa o tamaño de partícula particular. Por lo tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones a modo de ejemplo descritas anteriormente,

15 sino que deberían definirse únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición en polvo seca, que comprende:

5 combinar un primer componente y un segundo componente en una mezcladora estática para formar una combinación, donde el primer componente comprende un agente activo disuelto en un disolvente acuoso y el segundo componente comprende un excipiente disuelto en un disolvente orgánico;
 atomizar la combinación para producir microgotas; y
 secar las microgotas para formar partículas secas.
2. El método de la reivindicación 1, donde el agente activo se selecciona de hormona de crecimiento humana, insulina, calcitonina, anticuerpo monoclonal humanizado (opcionalmente IgG1), bromuro de ipatropio monohidratado, hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), factor estimulante de colonias de granulocitos ("G-CSF"), hormona paratiroidea y péptido relacionado con la PTH, somatostatina, escopolamina, salicilato, cromolín sódico, sulfato de albuterol, epinefrina y L-DOPA.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde el primer componente es hidrófilo y el segundo componente es hidrófobo.
4. El método de cualquier reivindicación anterior, donde el disolvente acuoso es agua.
5. El método de cualquier reivindicación anterior, donde el excipiente comprende 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC).
6. El método de cualquier reivindicación anterior, donde el paso de atomización se realiza inmediatamente después del paso de combinación.
7. El método de cualquier reivindicación anterior, donde el paso de atomización se realiza utilizando un atomizador rotatorio.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el paso de atomización se realiza utilizando una boquilla de mezcla interna.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el paso de atomización se realiza utilizando una boquilla de mezcla externa.
10. El método de cualquier reivindicación anterior, donde el paso de secado se realiza utilizando un secador por pulverización.



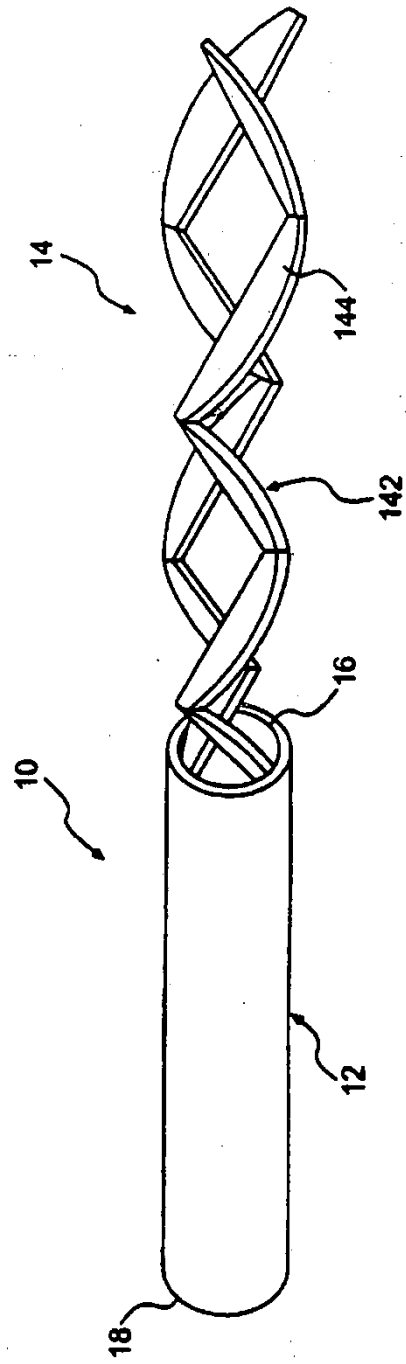


FIG. 1B

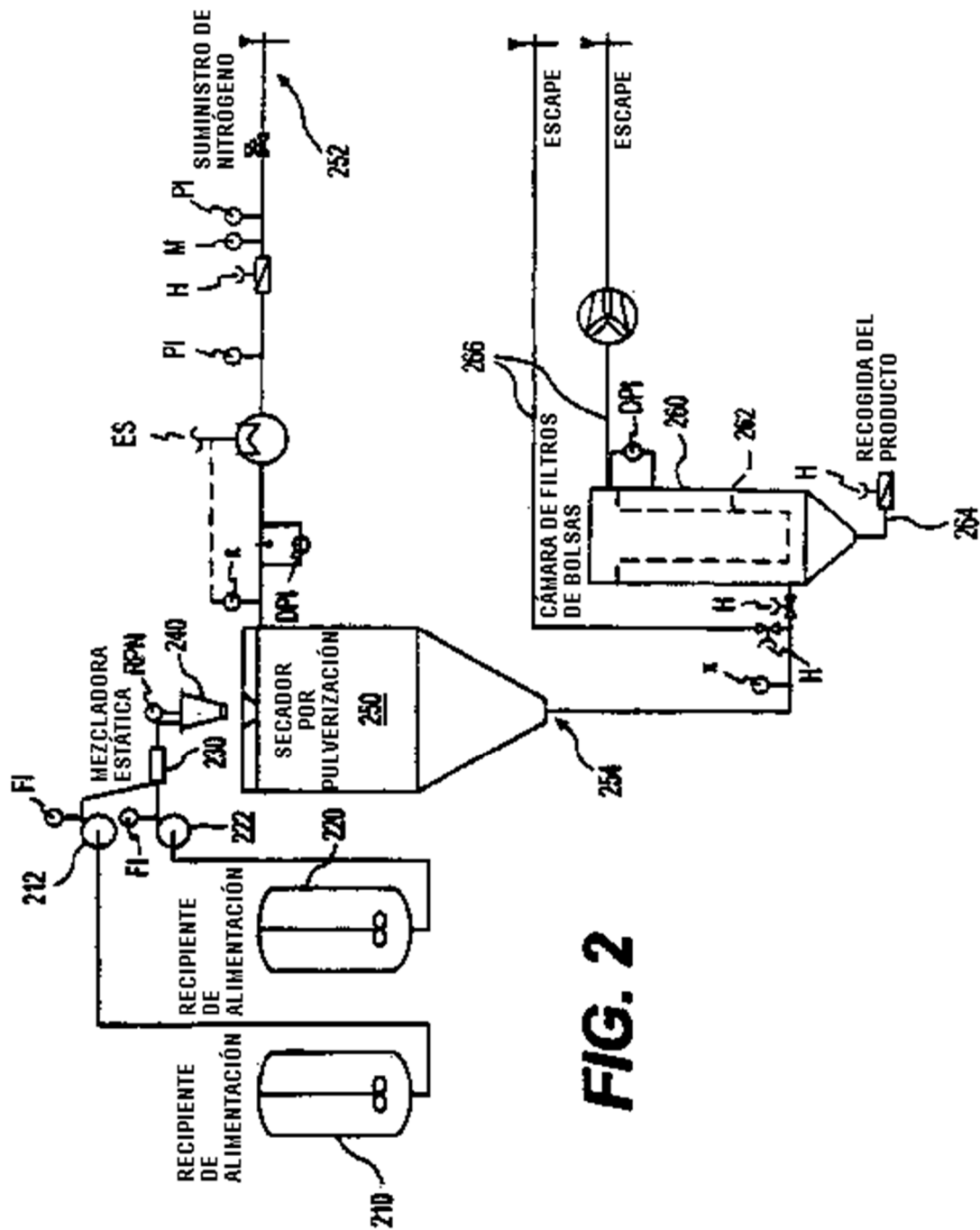


FIG. 2

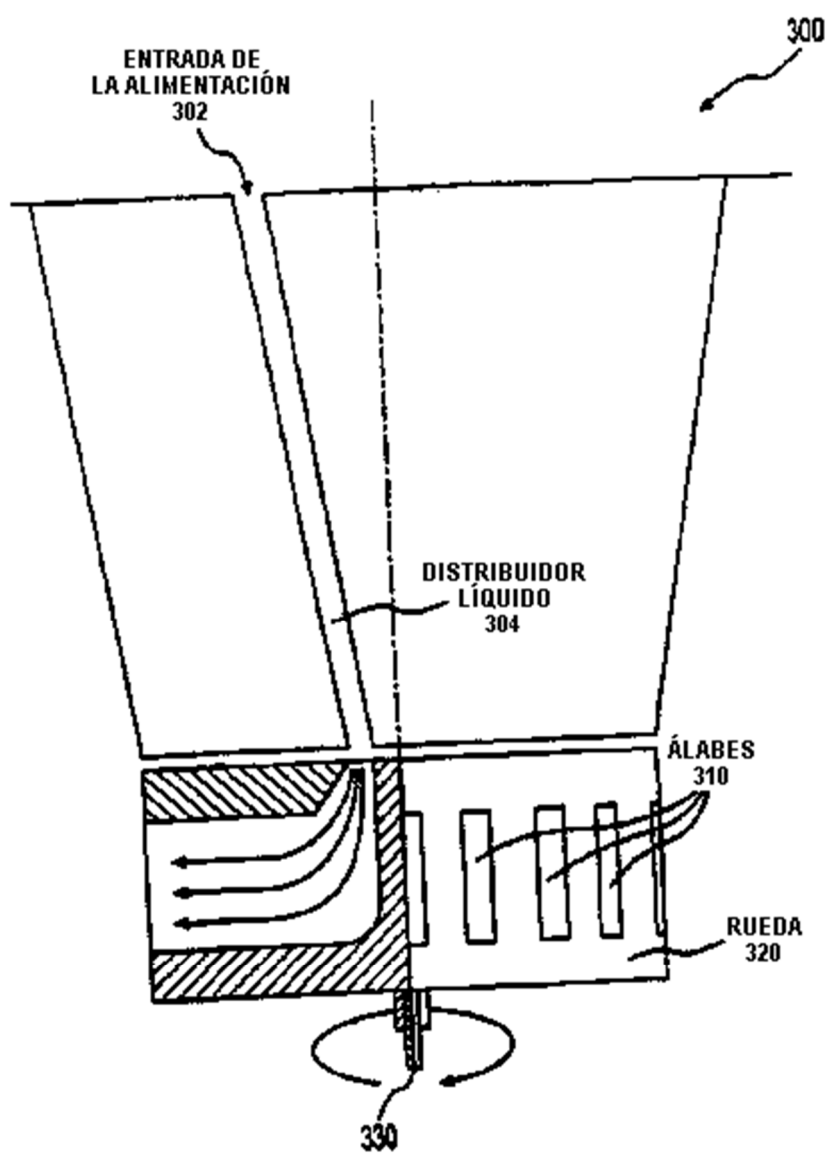


FIG. 3

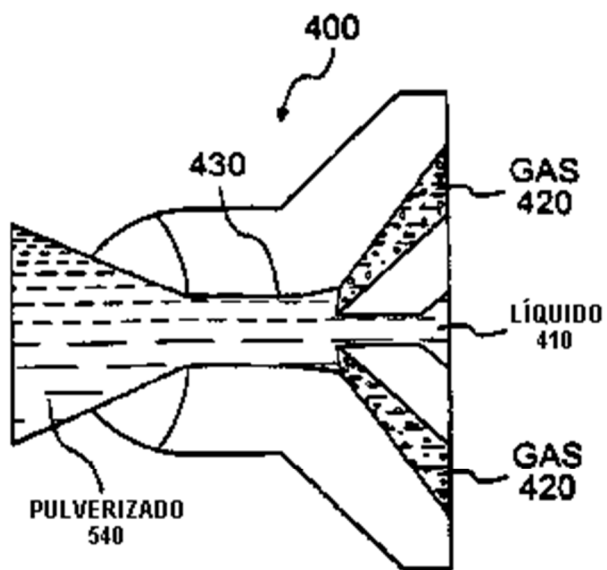


FIG. 4 A

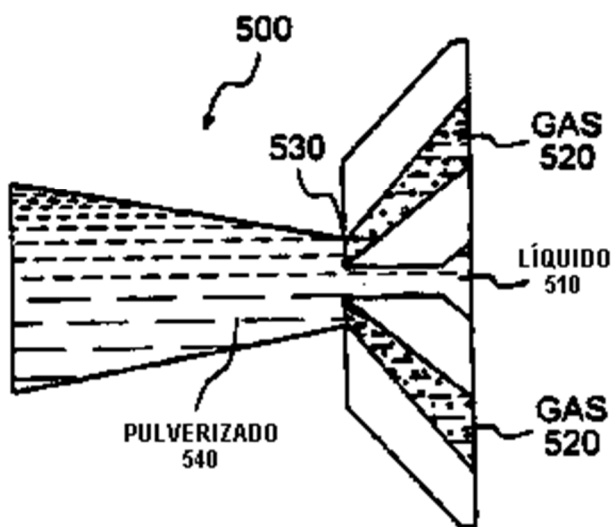


FIG. 5

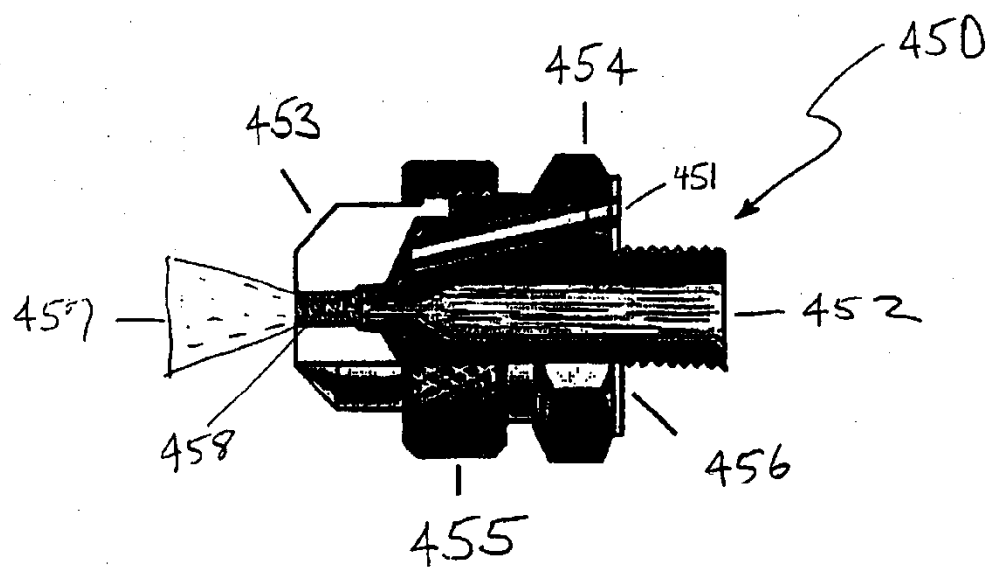


FIG. 4B

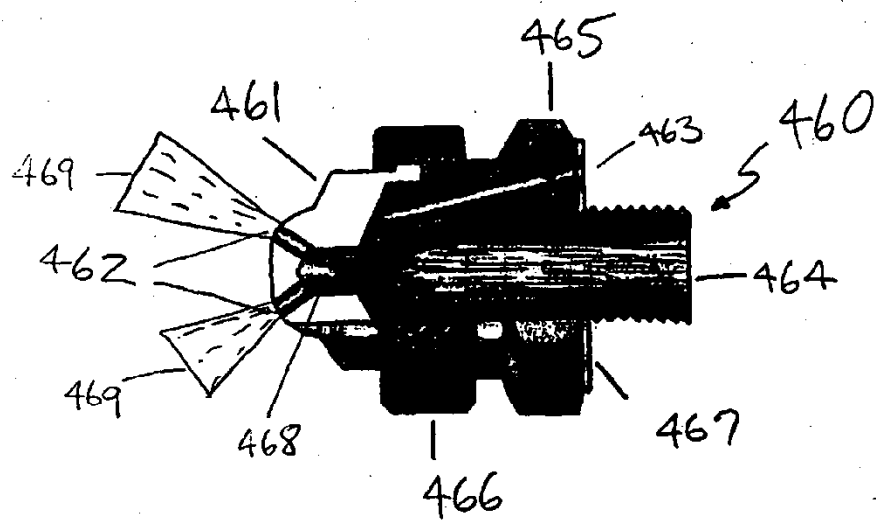


FIG. 4C

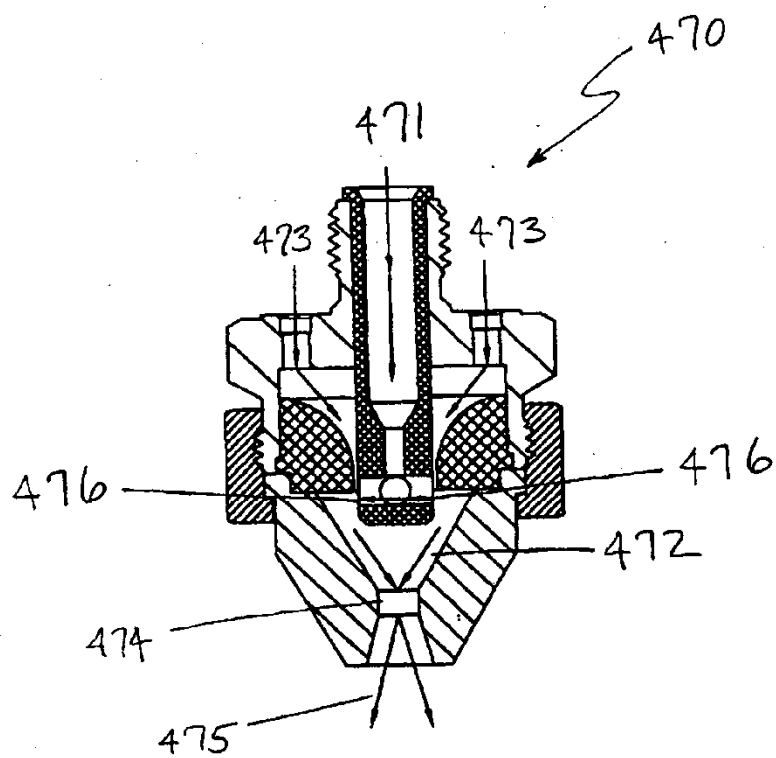
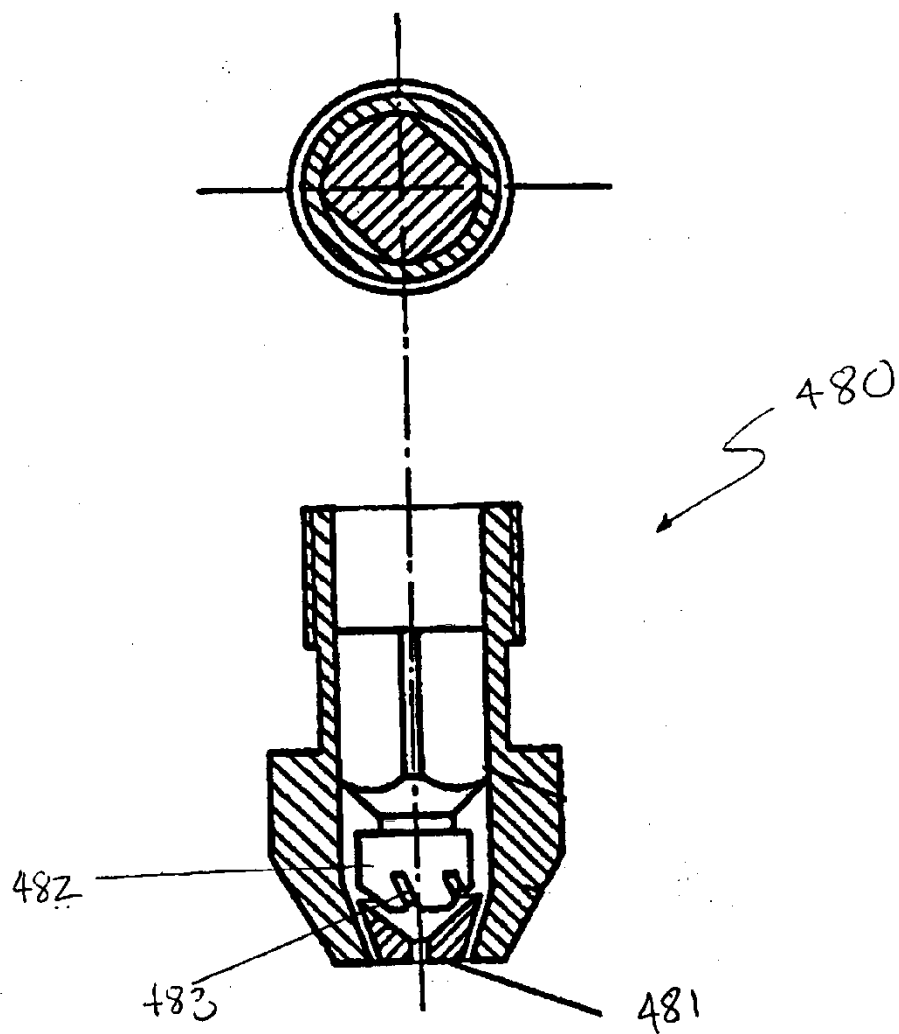


FIG. 4D



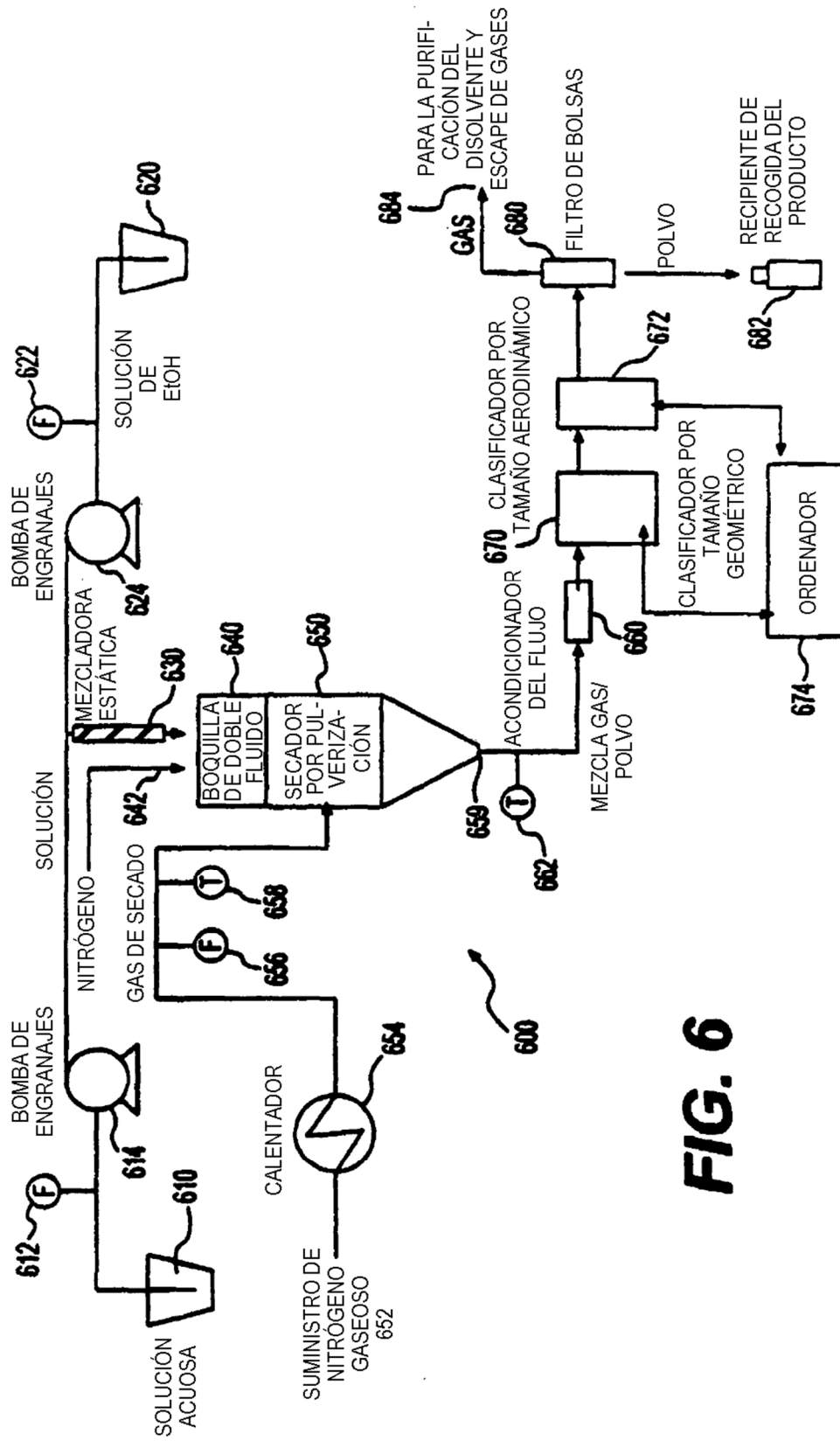
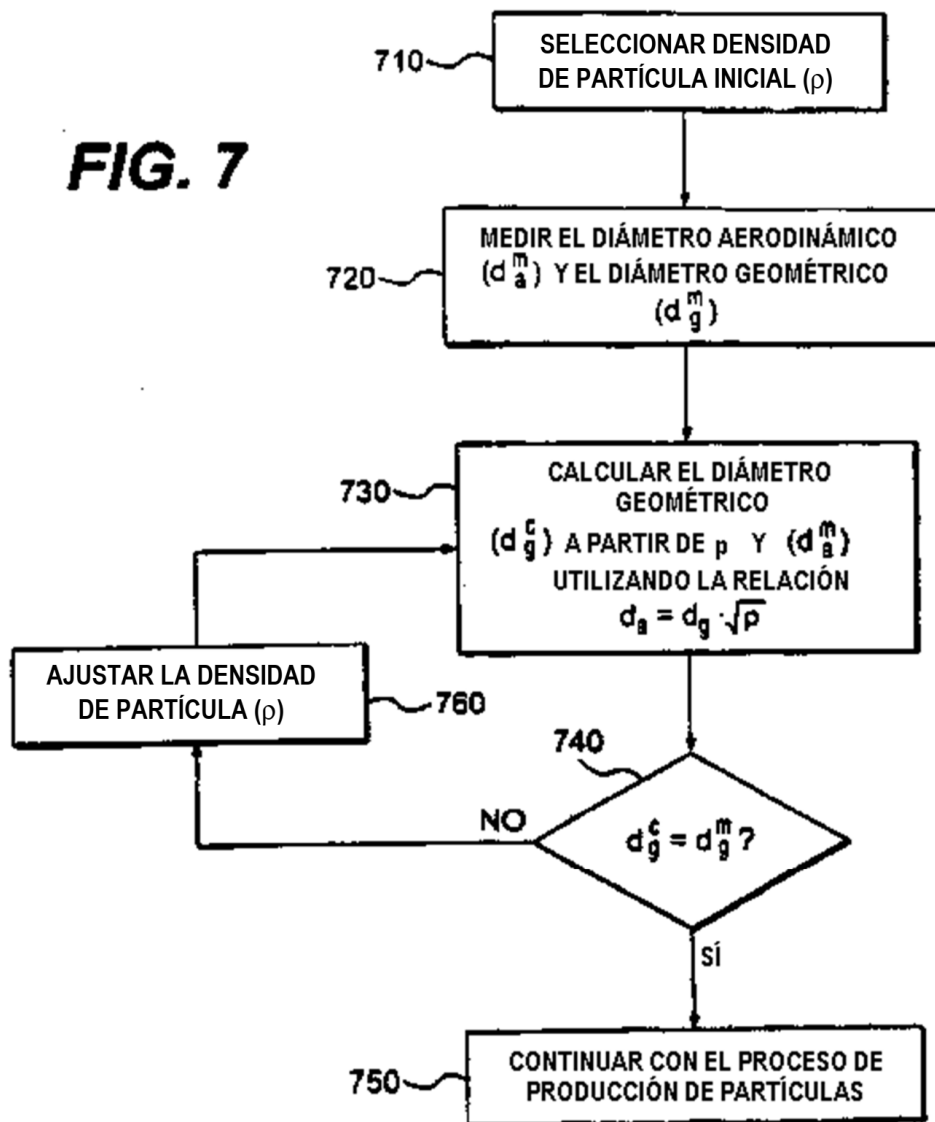


FIG. 6

FIG. 7

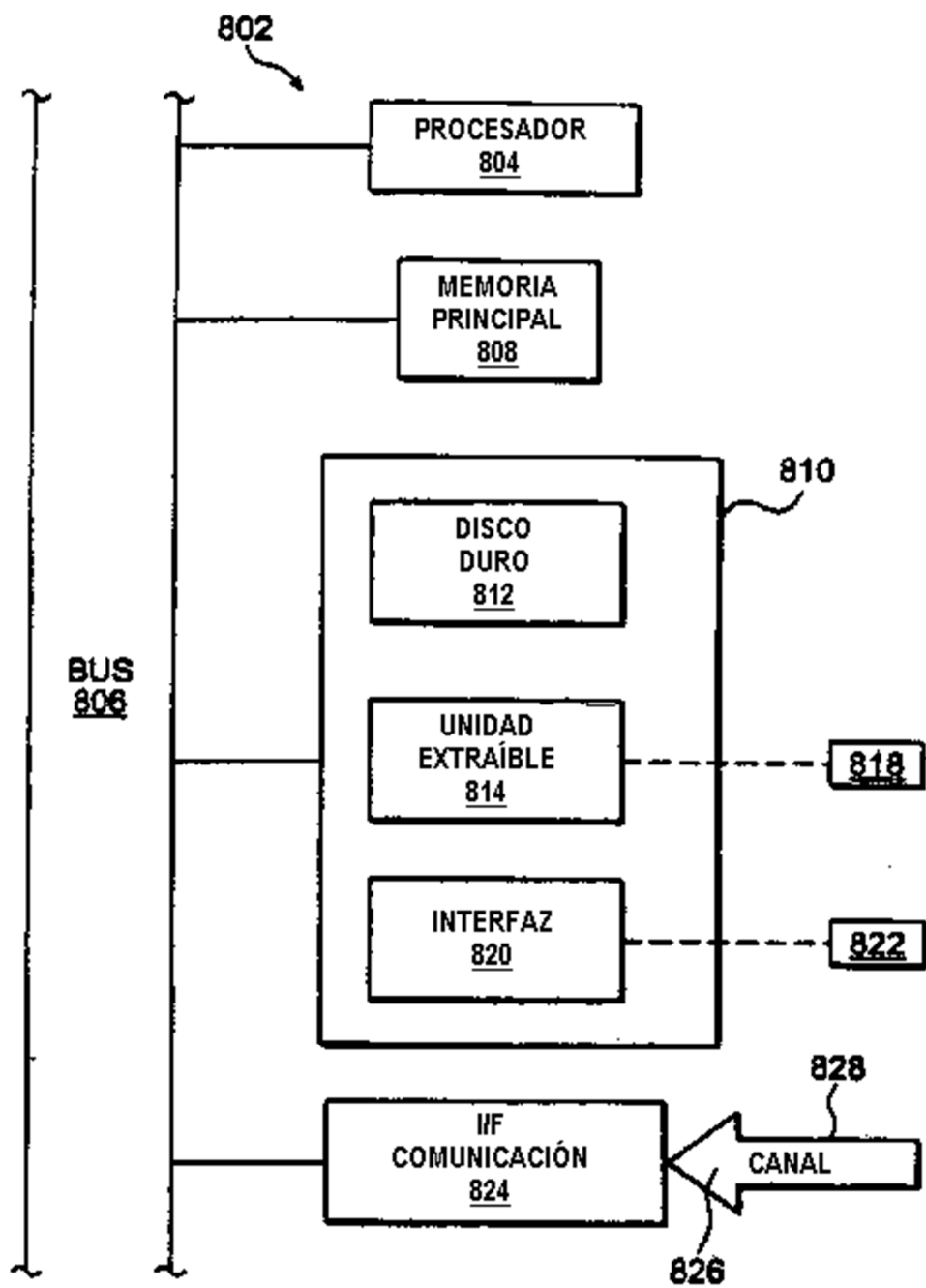
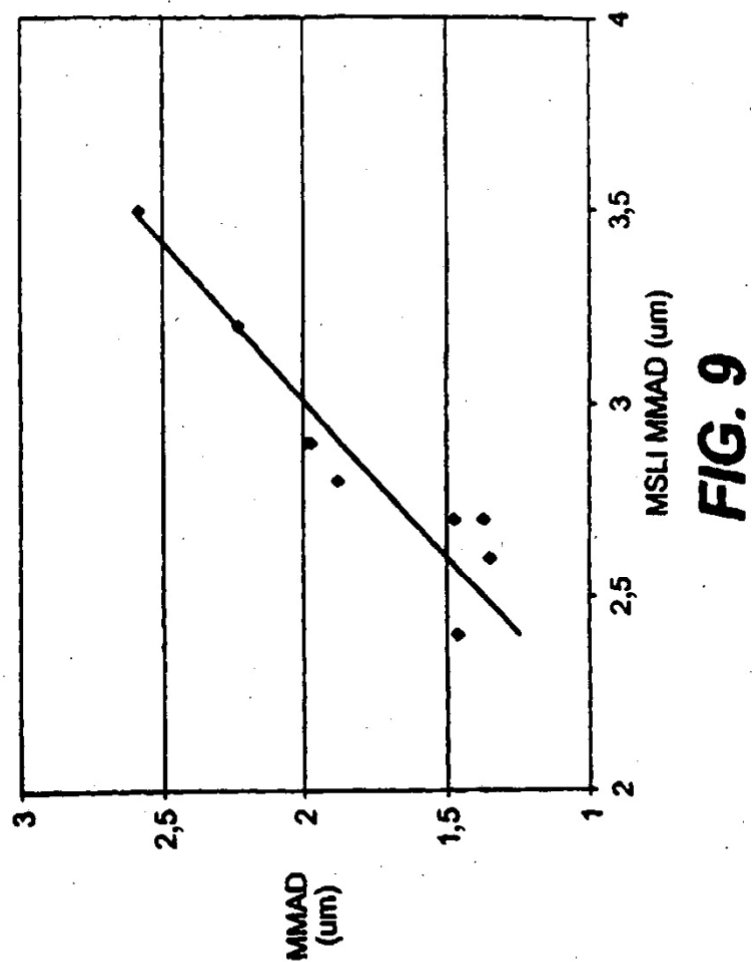


FIG. 8



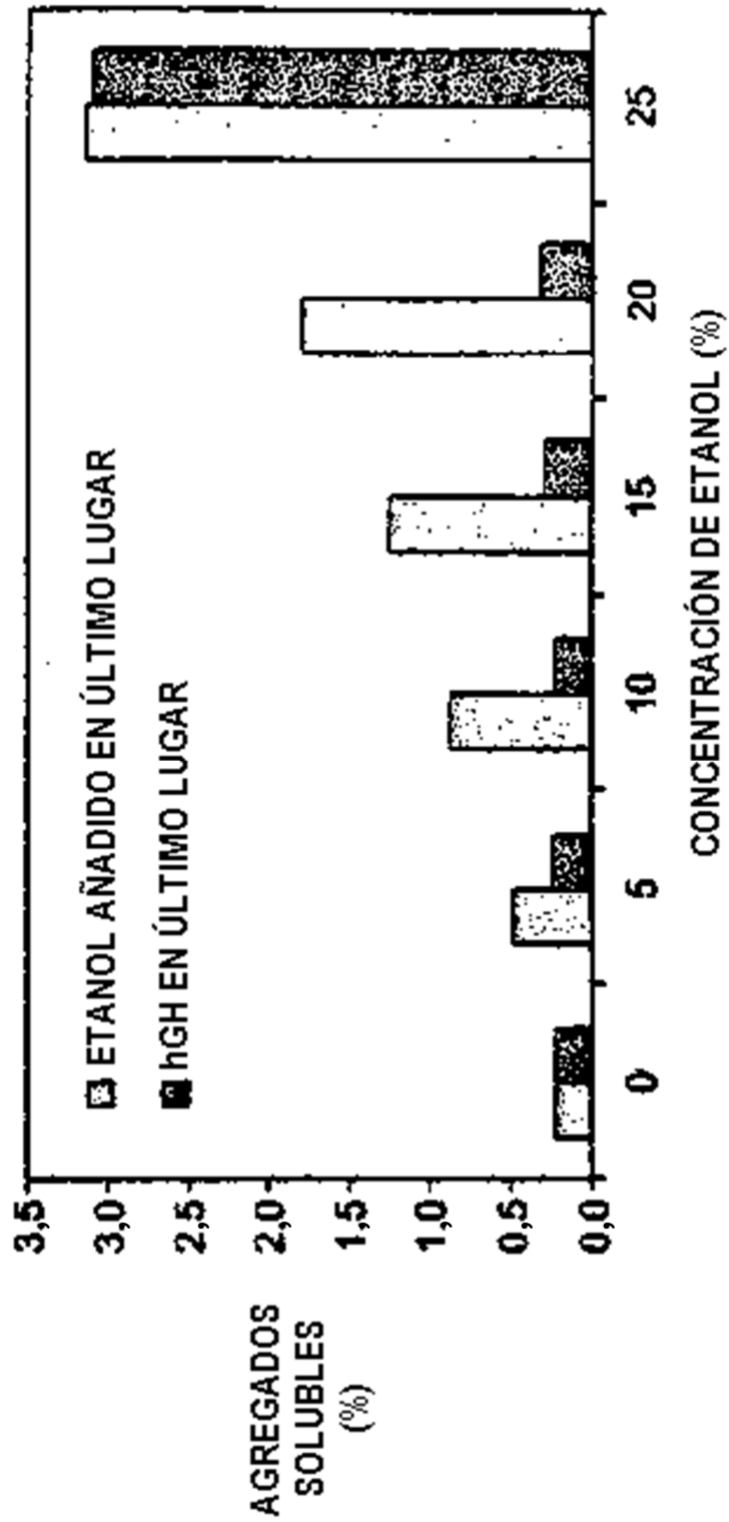


FIG. 10