



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 223**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03016236 .6**

86 Fecha de presentación : **23.02.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **1354583**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2003**

54 Título: **Aerosoles que contienen dispersiones de nanopartículas de beclometasona.**

30 Prioridad: **24.02.1995 US 393973**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es: **Elan Pharma International Limited
Monksland
Athlone, Westmeath, IE**

72 Inventor/es: **Wiedmann, Timothy S.;
Wood, Ray W. y
Decastro, Lan**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 294 223 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

Aerosoles que contienen dispersiones de nanopartículas de beclometasona.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige al campo de las nanopartículas y particularmente de nanopartículas que contienen beclometazona en forma de aerosol.

10 **Fundamento de la invención**

La entrega de agente terapéutico al tracto respiratorio es importante para el tratamiento tanto local como sistémico de enfermedad. Mediante las técnicas convencionales, la entrega del agente al pulmón es extremadamente ineficiente. Los intentos para desarrollar suspensiones acuosas respirables de compuestos poco solubles no han sido exitosos. Los
15 agentes terapéuticos micronizados suspendidos en medio acuoso son demasiado grandes para ser entregados mediante gotas acuosas convertidas en aerosol. Se estima que mediante los procesos convencionales aproximadamente sólo entre 10 y 20% del agente alcanza el pulmón. Específicamente, hay pérdida en el dispositivo usado para entregar el agente, pérdida en la boca y garganta y con la exhalación. Estas pérdidas conducen a variabilidad en los niveles de agente terapéutico y pobre control terapéutico. Adicionalmente, la deposición del agente en la boca y la garganta puede
20 conducir a absorción sistémica e indeseables efectos laterales.

La eficiencia en la entrega de medicina respiratoria es determinada en gran medida por la distribución del tamaño de partícula. Las partículas grandes (mayores a 10 μm) son depositadas primariamente en la parte posterior de la garganta. Más del 60% de las partículas con tamaños entre 1 y 10 μm pasan con la corriente de aire hacia la región bronquial
25 superior del pulmón, donde se deposita la mayoría. Con partículas menores a aproximadamente 1 μm , esencialmente todas las partículas entran a los pulmones y pasan hasta la región alveolar periférica; sin embargo, aproximadamente el 70% es exhalado y por ello se pierde.

Adicionalmente a la deposición, deben considerarse la velocidad relativa de absorción y la velocidad de remoción
30 del agente terapéutico, para determinar la cantidad de agente terapéutico que llega al sitio de acción. Puesto que el 99,99% del área disponible está localizada en los alvéolos periféricos, puede realizarse una absorción rápida mediante entrega de partículas a la periferia. Para la remoción también existen diferencias entre las regiones central y periférica del pulmón. La región periférica alveolar no tiene células ciliadas sino que deja la remoción de las partículas a la inmersión de los macrófagos. Este proceso mucho más lento puede extender de modo significativo el tiempo durante
35 el cual las partículas residen en el pulmón, aumentando con ello el efecto diagnóstico ó terapéutico. En contraste, las partículas depositadas en el tracto respiratorio superior son removidas rápidamente mediante el escalador mucociliar. Esto es, las partículas son atrapadas en el manto de mucosa que cubre la superficie del pulmón y son transportados hasta la garganta. Así, este material es deglutido ó removido mediante la tos.

Mientras que se ha sabido por mucho tiempo que las gotas más pequeñas de un aerosol llegan más profundo en la corriente del sistema respiratorio (Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Dosage and Bioavailability, J. Swarbrick
40 Ed., Lea y Febiger, Philadelphia, PA, 1973, pp. 97-148), esto ha sido principalmente de interés teórico. El simple hecho de saber que las gotas más pequeñas de aerosol pueden ser entregadas más profundamente dentro del sistema respiratorio, no soluciona el problema de incorporar suficiente agente terapéutico dentro del aerosol para que sea eficiente, en particular donde el agente terapéutico es solo ligeramente soluble en el líquido para el aerosol.
45

Las nanopartículas descritas en la Patente U.S. No. 5.145.684 son partículas que consisten en un agente terapéutico ó de diagnóstico poco soluble, sobre el cual se adsorbe un modificador de superficie no entrecruzada, y que tiene un tamaño promedio de partícula menor a aproximadamente 400 nanómetros (nm). Sin embargo, no se hace mención a los
50 intentos por nebulizar (convertir en aerosol ó atomizar son términos equivalentes para el propósito de ésta divulgación) éstas mezclas y no parece que la nebulización de ellas suministre aerosoles útiles ó que haya ninguna ventaja en hacerlo de ese modo.

El monohidrato de dipropionato de beclometazona es un esteroide antiinflamatorio que se encuentra disponible comercialmente en la forma de un atomizado nasal. De acuerdo con el Physicians' Desk Reference®, es ligeramente
55 soluble y cuando es suministrado mediante inhalación nasal en la forma de una suspensión acuosa ó llevada a aerosol, la medicina es depositada primariamente en los pasajes nasales. Una porción de la medicina es ingerida. Así, la entrega de beclometazona es propensa a todos los problemas conocidos de suspensiones llevadas a aerosol de las medicinas ligeramente solubles mencionados arriba.
60

La aplicación de Patente Internacional WO92/08446 divulga una formulación en aerosol que incluye partículas de beclometazona cubiertas con agente activo de superficie, un propelente y un solvente polar. Sin embargo, en WO92/08446 no se divulga dispersión acuosa de nanopartículas.

La aplicación de patente GB 2237510 divulga mezclas de medicina de partícula pequeña para administración nasal, donde las mezclas divulgadas no están en forma de aerosol de dispersión líquida.
65

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se suministra un aerosol que incluye gotas de una dispersión acuosa de nanopartículas, donde dicho aerosol incluye (a) Partícula de beclometazona nanoparticulada, (b) un modificador de superficie absorbido sobre la superficie de ellas, y (c) agua.

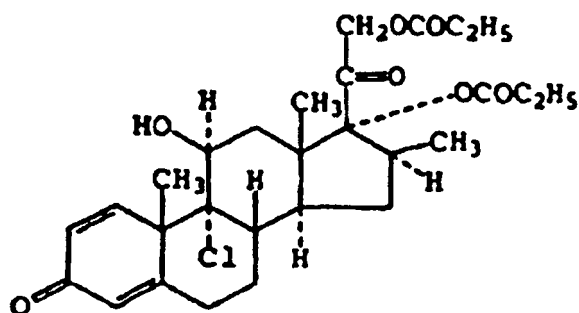
En otro aspecto de la invención, se suministra un método para formar un aerosol de una dispersión acuosa de nanopartículas, donde dicho aerosol incluye partículas de beclometazona que tienen un modificador de superficie absorbido sobre la superficie de ellas, donde dicho método incluye los pasos de

- a) suministro de una suspensión de tales nanopartículas;
- b) nebulización de dicha suspensión hasta formar un aerosol.

Aún en otro aspecto de la invención, se suministra un uso del aerosol de la invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del sistema respiratorio de un mamífero.

Descripción detallada de la invención

El dipropionato de beclometazona tiene la fórmula estructural



Es un polvo blanco con una peso molecular de 521,25; y es muy levemente soluble en agua. Tal como se usa aquí, el término beclometazona significa beclometazona libre; sus diferentes mono- y diésteres. Se incluye específicamente su forma preferida, dipropionato de beclometazona y su monohidrato. Las mezclas de la invención son aerosoles. Para el propósito actual, los aerosoles pueden definirse como sistemas coloidales que consisten en gotas líquidas divididas de modo muy fino dispersadas en y circundadas por un gas. En los aerosoles las gotas tiene típicamente un tamaño menor a aproximadamente 50 micrones en diámetro aunque son posibles gotas de un tamaño mucho menor.

Los aerosoles de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias relacionadas. La beclometazona es particularmente útil en el tratamiento de rinitis perenne ó estacional y está también indicada para la eliminación de los síntomas de rinitis alérgica y no alérgica (vasomotora) perenne ó estacional.

Los aerosoles de la invención son hechos mediante la nebulización de soluciones que contienen nanopartículas, empleando una variedad de técnicas conocidas de nebulización. Tal vez el más simple de los sistemas es el sistema "dos fases", el cual consiste en una solución ó una suspensión de un ingrediente activo, en el presente caso una nanopartícula que contiene una beclometazona, en un propelente líquido. Tanto las fases líquida como de vapor están presentes en un contenedor presurizado y cuando se abre una válvula del contenedor, se libera el propelente líquido que contiene la dispersión de nanopartículas. Dependiendo de la naturaleza de los ingredientes y de la naturaleza del mecanismo de válvula, se produce una fina niebla de aerosol ó atomizado húmedo de aerosol.

Existe una variedad de nebulizadores que están disponibles para producir los aerosoles de la invención, incluyendo nebulizadores de pequeño volumen. Los nebulizadores manejados mediante compresor incorporan tecnología de chorro y usan aire comprimido para generar el aerosol. Los dispositivos están comercialmente disponibles en Healthdyne Technologies Inc.; Invacare Inc.; Mountain Medical Equipment Inc.; Pari Respiratory Inc.; Mada Mediacal Inc.; Puritan-Bennet; Schuco Inc.; Omron Healthcare Inc.; DeVilbiss Health Care Inc; and Hospitak Inc.

Los nebulizadores ultrasónicos entregan una salida de alta medicación y son usados por pacientes que sufren de asma severa u otras enfermedades respiratorias severas relacionadas. Modificadores de superficie.

Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores preferidos de superficie incluyen surfactantes iónicos y no iónicos.

ES 2 294 223 T3

Ejemplos representativos de modificadores de superficie incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, cetostearyl alcohol, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitan, polioxietilen alquil éteres, p.e. macrogol éteres tales como cetomacrogol 1000, derivados de polioxietilen aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de sorbitan polioxietileno, p.e., los disponibles comercialmente TweenTM, polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, calcio carboximetilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio magnesio, trietanolamina, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos modificadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y son descritos en detalle en Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y La Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña; the Pharmaceutical Press, 1986.

Modificadores de superficie particularmente preferidos son polivinilpirrolidona, tiloxapol, poloxámeros tales como Pluronic[®] F68 y F108, los cuales son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, y polixaminas tales como Tetronic[®] 908 (también conocida como Poloxamina[®] 908) las cuales son copolímeros tetrafuncionales de bloque derivados de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina, disponible de BASF, dextran, lecitina, dialquilésteres del ácido sulfosuccínico de sodio, tales como Aerosol OTTM, el cual es un dioctil éster del ácido sulfosuccínico de sodio, disponible de American Cyanamid, Duponol[®] P, el cual es un lauril sulfato de sodio, disponible de DuPont, Triton[®] X-200, el cual es un alquil aril poliéter sulfonato, disponible de Rohn and Haas, Tween[®] 20 y Tween[®] 80, los cuales son ésteres de ácidos grasos polioxietilen sorbitano, disponible de ICI Specialty Chemicals; Carbowax[®] 3550 y 934, los cuales son polietilenglicoles disponibles de Union Carbide; Crodesta[®] F-110, el cual es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, disponible de Croda Inc., Crodesta[®] SL-40, el cual es disponible de Croda, Inc., y SA90HCO, el cual es un C₁₈H₃₇-CH₂ (CON (CH₃) CH₂ (CHOH)₄CH₂OH)₂. Modificadores de superficie que se han hallado particularmente útiles incluyen Tetronic[®] 908, los Tweens[®], Pluronic[®] F-68 y polivinilpirrolidona. Otros modificadores de superficie útiles incluyen:

decanoil-N-metilglucamida;

n-decil β-D-glucopiranosida

n-decil β-D-maltopiranosida;

n-dodecil β-D-glucopiranosida;

n-dodecil β-D-maltosida;

heptanoil-N-metilglucamida;

n-heptil-β-D-glucopiranosida;

n-heptil β-D-tiogluconosida;

n-hexil β-D-glucopiranosida;

nonanoil-N-metilglucamida;

n-noil β-D-glucopiranosida;

octanoil-N-metilglucamida;

n-octil-β-D-glucopiranosida;

octil β-D-tiogluconosida.

Otro modificador de superficie útil es el tiloxapol (un polímero líquido no iónico del tipo alcohol alquil aril poliéter, también conocido como superinon ó triton). Este modificador de superficie está disponible comercialmente y/o puede ser preparado mediante técnicas conocidas en el medio. Otro modificador de superficie conocido es p-isononilfenoxipoli (glicidol) también conocido como Olin-10G[®] ó Surfactante 10-G, está disponible comercialmente como 10G[®] de Olin Chemicals, Stamford, Connecticut.

Modificadores de superficie no iónicos

Los modificadores de superficie preferidos pueden ser seleccionados de entre surfactantes no iónicos conocidos, incluyendo las poloxaminas tales como Tetronic[®] 908 (también conocida como Poloxamina[®] 908) la cual es un copolímero tetrafuncional de bloque derivada de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina, disponible de BASF, ó Tetronic 1508 (T-1508) ó un polímero del tipo alcohol alquil aril poliéter, tal como tiloxapol.

Los modificadores de superficie están comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados mediante técnicas conocidas en el medio. Pueden usarse en combinación dos ó más modificadores de superficie. *Tiloxapol*.

Tiloxapol (4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol polímero con óxido de etileno y formaldehído) es un modificador de superficie preferido y es un polímero líquido no iónico del tipo alcohol alquil aril poliéter. Tiloxapol, también conocido como "Superinone" es divulgado como un agente activo de superficie no iónico en mezclas surfactantes para pulmón en la Patente U.S. No. 4.826.821 y como un agente estabilizante para 2-dimetilaminoetil 4-n-butilaminobenzoato en la Patente U.S. No. 3.272.700.

El tiloxapol puede asociarse con las nanopartículas y puede funcionar como un modificador de superficie, como un estabilizador y/o un dispersante. Alternativamente, el tiloxapol puede servir para otros propósitos. El tiloxapol puede servir todas las tres funciones. El tiloxapol puede servir como un estabilizador y/o un dispersante, mientras que otro compuesto actúa como un modificador de superficie. Modificadores auxiliares de superficie.

Son modificadores auxiliares de superficie particularmente preferidos aquellos que imparten resistencia a la agregación de partículas durante la esterilización e incluyen dioctilsulfosuccinato, polietilenglicol, glicerol, dodecil sulfato de sodio, bromuro de dodecil trimetil amonio y un fosfolípido cargado tal como dimiristoilfosfatidil glicerol. Los modificadores de superficie están comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados mediante técnicas conocidas en el medio. Pueden usarse dos ó más modificadores de superficie en combinación.

Modificadores de superficie de copolímero en bloque

Un modificador de superficie preferido es un copolímero de bloque enlazado a por lo menos un grupo aniónico. Los polímeros contienen por lo menos uno, y preferiblemente dos, tres, cuatro ó más grupos aniónicos por molécula. Los grupos aniónicos preferidos incluyen grupos sulfato, sulfonato, fosfonato, fosfato y carboxilato. Los grupos aniónicos están unidos covalentemente al copolímero no iónico de bloque. El surfactante polimérico sulfatado no iónico tiene un peso molecular de 1.000 a 50.000, preferiblemente de 2.000 a 40.000 y más preferiblemente de 3.000 a 30.000. En modalidades preferidas, el polímero incluye por lo menos 50%, y más preferiblemente por lo menos 60% aproximadamente en peso de unidades hidrofílicas, p.e. unidades de óxidos de alquilenos. La razón para esto es que la presencia de una mayor proporción de peso de las unidades hidrofílicas confiere al polímero solubilidad en agua.

Una clase preferida de copolímeros de bloque útil como modificadores de superficie incluye aquí copolímeros de bloque sulfatado de óxido de etileno y óxido de propileno. Estos copolímeros de bloque están comercialmente disponibles en una forma no sulfatada, como Pluronic[®]. Ejemplos específicos de copolímeros de bloque no sulfatados incluyen F68, F108 y F127.

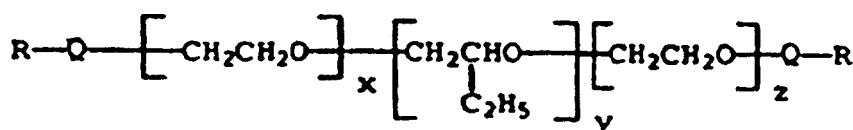
Otra clase preferida de copolímeros de bloque útil incluye aquí copolímeros tetrafuncionales de bloque derivados de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina. Estos polímeros están comercialmente disponibles en una forma no sulfatada, como Tetronics[®].

Otra clase preferida de modificadores de superficie contiene por lo menos un bloque de óxido de polietileno (OPE) como la porción hidrofílica de la molécula y por lo menos un bloque de óxido de polibutileno (OPB) como la porción hidrofóbica. Son modificadores de superficie de esta clase particularmente preferidos los copolímeros de óxido de etileno y óxido de butileno de dos, tres y mayor número de bloques, tal como se representa por ejemplo en la siguiente fórmula estructural:



Los copolímeros de bloque útiles son compuestos conocidos y/o pueden ser preparados fácilmente mediante técnicas bien conocidas en el medio.

Modificadores de superficie altamente preferidos incluyen copolímeros tribloque de la estructura (OPE)-(OPB)-(OPE) que tienen pesos moleculares de 3.800 y 5.000, los cuales están disponibles comercialmente de Dow Chemical, Midland, Michigan, y que son denominados B20-3800 y B20-5000. Estos modificadores de superficie contienen aproximadamente 80% en peso de OPE. En una modalidad preferida, el modificador de superficie es un polímero tribloque que tiene la estructura



Q es un grupo aniónico donde R es H ó un catión metálico tal como Na⁺, K⁺ y similares, x es 15-700, y es 5-200 y z es 15-700. Molienda.

ES 2 294 223 T3

Las partículas descritas pueden ser preparadas mediante un método que incluye los pasos de dispersar la beclometazona en un medio de dispersión líquido y aplicando medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula de la beclometazona hasta un tamaño efectivo promedio de partícula inferior a aproximadamente 400 nm. Puede reducirse el tamaño de las partículas en presencia de un modificador de superficie. De modo alternativo, pueden ponerse en contacto las partículas con un modificador de superficie después del desgaste.

La beclometazona es obtenida comercialmente y/o preparada mediante técnicas conocidas en el medio, en una forma gruesa convencional. Se prefiere, aunque no es esencial, que el tamaño de partícula de la beclometazona gruesa seleccionada sea menor a aproximadamente 100 μm , determinado mediante tamizaje. Si el tamaño de partícula de la beclometazona gruesa es mayor a aproximadamente 100 μm , entonces se prefiere que se reduzca el tamaño de partícula de beclometazona a menos de 100 μm usando una técnica convencional de molienda tal como molino de chorro de aire ó de fragmentación.

La beclometazona gruesa seleccionada puede entonces ser añadida a un medio líquido en el cual es esencialmente insoluble, para formar una premezcla. La concentración de la beclometazona en el medio líquido puede variar de aproximadamente 0,1 a 60% y preferiblemente es de 5-30% peso a peso. Se prefiere, aunque no es esencial, que el modificador de superficie esté presente en la premezcla. La concentración del modificador de superficie puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90% y preferiblemente es 1 a 75%, más preferiblemente 20-60% en peso basado en el peso total combinado de la beclometazona y el modificador de superficie. La viscosidad aparente de la suspensión de premezcla preferiblemente es menor a aproximadamente 1.000 centipoise.

Puede usarse la premezcla directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño promedio de partícula en la dispersión hasta menos de 400 nm. Se prefiere que la premezcla sea usada directamente cuando se usa un molino de bolas en el desgaste. De modo alternativo, la beclometazona y, opcionalmente, el modificador de superficie pueden ser dispersados en el medio líquido usando agitación adecuada p.e. un molino de rodillos ó un mezclador tipo Cowles, hasta que se observa una dispersión homogénea en la cual no hay grandes aglomerados detectables a simple vista. Se prefiere que la premezcla sea sometida a tal etapa de dispersión con premolienda, cuando se usa un molino de medio recirculante para el desgaste.

Los medios mecánicos usados para reducir convenientemente el tamaño de partícula de la beclometazona pueden tomar la forma de un molino de dispersión. Molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino de desgaste, un molino vibratorio y molinos de medio tales como molino de arena y molino de esferas. Se prefiere un molino de medio debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para dar el resultado esperado, es decir la reducción deseada en el tamaño de partícula. Para molino de medio, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente entre aproximadamente 100 centipoise y aproximadamente 1.000 centipoise. Para molino de bolas, la viscosidad aparente de la premezcla está preferiblemente entre aproximadamente 1 centipoise y aproximadamente 100 centipoise. Tales rangos tienden a suministrar un óptimo balance entre la fragmentación eficiente de la partícula y la erosión del medio. Condiciones de preparación.

El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende primariamente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para molinos de bolas, pueden requerirse tiempos de procesamiento de hasta cinco días ó más. Por otro lado, tiempos de procesamiento menores a 1 día (tiempos de residencia de un minuto hasta varias horas) han dado los resultados deseados usando un molino de medio de alto corte.

El tamaño de las partículas debe reducirse a una temperatura que no degrade en forma significativa la beclometazona. Normalmente se prefieren temperaturas de procesamiento menores de aproximadamente 30-40°C. Si se desea el equipo de procesamiento puede ser enfriado con un equipo de enfriamiento convencional. El método es convenientemente llevado a cabo bajo condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que son seguras y efectivas para el proceso de molienda. Por ejemplo, presiones ambiente de procesamiento son típicas de molinos de bolas, molinos agotadores y molinos vibratorios. Se contempla control de la temperatura por ejemplo empleando chaquetas ó inmersión de la cámara del molino en agua helada. Se contemplan presiones de procesamiento de aproximadamente 1 psi (0,07 kg/cm²) hasta aproximadamente 50 psi (3,5 kg/cm²). Son típicas presiones de procesamiento de aproximadamente 10 psi (0,7 kg/cm²) hasta aproximadamente 20 psi (1,4 kg/cm²).

Si no estuviese presente en la premezcla el modificador de superficie, debe ser añadido a la dispersión después del desgaste en una cantidad como la descrita para la premezcla arriba. Luego de ello, la dispersión debe ser mezclada, por ejemplo agitando vigorosamente. Opcionalmente la dispersión puede ser sometida a una etapa de ultrasonido usando por ejemplo una fuente de poder de ultrasonido. Por ejemplo, la dispersión puede ser sometida a energía ultrasónica que tiene una frecuencia de 20 a 80 kHz por un tiempo de aproximadamente 1 a 120 segundos. Luego de terminado el desgaste, se separa el medio de molienda del producto particulado molido (bien sea seco ó en forma de dispersión líquida) usando técnicas convencionales de separación, tales como filtración ó tamizaje a través de una malla.

65 Medio de molienda

El medio de molienda para el paso de reducción en el tamaño de la partícula puede ser seleccionado de entre medios rígidos preferiblemente de forma esférica ó particulada que tiene un tamaño promedio inferior a aproximada-

mente 3 mm y, más preferiblemente, menor a aproximadamente 1 mm. Deseablemente tal medio puede entregar las partículas en menores tiempos de procesamiento e impartir menor daño al equipo de molienda. No se cree que sea crítica la selección del material del medio de molienda. Hemos hallado que el óxido de circonio tal como ZrO_2 95% estabilizado con magnesia, silicato de circonio y medio de molienda de vidrio entrega partículas que tienen niveles de contaminación que se estiman aceptables para la preparación de mezclas farmacéuticas. Sin embargo, se espera que sean útiles otros medios tales como acero inoxidable, titanio, alúmina, ZrO_2 95% estabilizado con itrio. Los medios preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente 3 g/cm^3 .

Medios poliméricos de molienda

Los medios de molienda pueden incluir partículas, preferiblemente de forma sustancialmente esférica, p.e. esferas que consisten principalmente de resina polimérica. De modo alternativo los medios de molienda pueden incluir partículas que tienen un núcleo con una cobertura de resina polimérica adherida a él.

En general las resinas poliméricas adecuadas para ser usadas aquí son química y físicamente inertes, sustancialmente libres de metales, solvente y monómeros y con suficiente dureza y friabilidad para evitar que sean fragmentadas durante la molienda. Resinas poliméricas adecuadas incluyen poliestirenos entrecruzados tales como poliestirenos entrecruzados con divinilbenceno, copolímeros de estireno, policarbonatos, poliacetatos, tales como Delrin®, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, poli (tetrafluoroetilenos), p.e., Teflon®, y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, éteres y ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, polihidroximetacrilato, acrilato de polihidroxietilo, polímeros que contienen sílica tales como polisiloxanos. El polímero puede ser biodegradable. Ejemplo de polímeros biodegradables incluyen poli(lactidas), poli (glicolidas) copolímeros de lactidas y glicolida, polianhídridos, poli(hidroxietil metacrilato), poli(imino carbonatos), ésteres de poli(N-acilhidroxiprolina), ésteres de poli(N-palmitoil hidroxiprolina), copolímeros de etilen-vinil acetato, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas), y poli(fosfacenos). En el caso de polímeros biodegradables, ventajosamente la contaminación desde el medio mismo puede metabolizar *in vivo* hacia productos biológicamente aceptables que pueden ser eliminados del cuerpo.

La resina polimérica puede tener una densidad de 0,8 a $3,0 \text{ g/cm}^3$. Se prefieren las resinas de más alta densidad, en la medida en que se cree que ellas dan una reducción de tamaño de partícula más eficiente.

El medio puede variar en tamaño desde aproximadamente 0,1 hasta 3 mm. Para la molienda fina, preferiblemente las partículas son de 0,2 a 2 mm, más preferiblemente 0,25 a 1 mm en tamaño.

En un método particularmente preferido, se prepara una beclometazona en la forma de partículas submicrónicas moliendo el agente en presencia de un medio de molienda que tiene un tamaño promedio de partícula inferior a aproximadamente 75 micrones.

Preferiblemente, el material del núcleo del medio de molienda, puede seleccionarse de entre materiales de los que se sabe que son útiles como medios de molienda cuando son fabricados como esferas ó partículas. Los materiales adecuados de núcleo incluyen óxidos de circonio (tales como óxido de circonio 95% estabilizado con itrio), silicato de circonio, vidrio, acero inoxidable, titanio, alúmina, ferrita y similares. Los materiales de núcleo preferidos tienen una densidad superior a aproximadamente $2,5 \text{ g/cm}^3$. Se cree que la selección de materiales de núcleo de alta densidad facilita una eficiente reducción de tamaño de partícula.

Se cree que un espesor útil de la cobertura de polímero sobre el núcleo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micrones, aunque en algunas aplicaciones pueden ser útiles otros espesores por fuera de este rango. Preferiblemente, el espesor de la cobertura de polímero es inferior al diámetro del núcleo.

Los núcleos pueden ser cubiertos con la resina polimérica mediante técnicas conocidas en el medio. Las técnicas adecuadas incluyen cobertura mediante atomización, cobertura en lecho fluidizado y cobertura en fundido. Opcionalmente, puede promoverse la adhesión de las capas para mejorar la adhesión entre el material del núcleo y la cobertura de resina. Puede incrementarse la adhesión entre la cobertura de polímero y el material del núcleo, tratando éste con procedimientos que promueven la adhesión tales como dando aspereza a la superficie del núcleo, tratamiento de descarga corona y similares. Molienda continua.

En un proceso preferido de molienda, las partículas son hechas de modo continuo en vez de hacerlo por lotes. El método continuo incluye los pasos de introducir continuamente la beclometazona y el material rígido de molienda dentro de una cámara de molienda, hacer que tomen contacto el agente y el medio de molienda mientras que están dentro de la cámara, para reducir el tamaño de la partícula del agente, remover de modo continuo el agente y el medio de molienda de dicha cámara, y separar posteriormente el agente del medio de molienda.

La beclometazona y el medio de molienda son removidos continuamente de la cámara de molienda. Luego de ello, se separa el medio de molienda del agente particulado molido (bien sea seco o en forma de dispersión líquida) empleando técnicas convencionales de separación, en un proceso secundario tal como una simple filtración ó tamizaje a través de un filtro de malla. También pueden emplearse otras técnicas tales como centrifugación.

ES 2 294 223 T3

En una modalidad preferida, se recirculan el agente y el medio de molienda a través de la cámara de molienda. Ejemplos de medios adecuados para efectuar tal recirculación incluyen bombas convencionales tales como bombas peristálticas, bombas de diafragma, bombas de pistón, bombas centrífugas, y otras bombas de desplazamiento positivo que no usan tolerancias suficientemente cercanas para dañar el medio de molienda. Generalmente se prefieren las bombas peristálticas.

Otra variación del proceso continuo incluye el uso de medios de tamaño mezclado. Por ejemplo, los medios más grandes pueden ser usados de una forma convencional donde tales medios están restringidos a la cámara de molienda. Pueden recircularse continuamente a través del sistema, medios de molienda más pequeños y permitírseles pasar a través del lecho agitado de medios de molienda más grandes. En esta modalidad, el medio más pequeño está preferiblemente entre aproximadamente 1 y 300 μm en tamaño promedio de partícula y el medio de molienda más grande está entre aproximadamente 300 y 1.000 μm en tamaño promedio de partícula. Método de precipitación.

Otro método para formar la deseada dispersión de nanopartículas es mediante la microprecipitación. Este es un método para preparar dispersiones estables de beclometazona en presencia de un agente activo superficial que modifica la superficie y que aumenta la estabilidad del coloide, libre de trazas de cualquier solvente tóxico ó impurezas de metales pesados solubilizados, mediante los siguientes pasos procedimentales.

1. Disolución de la beclometazona en base acuosa con agitación.
2. Adición de la formulación # 1 de arriba, con agitación, a una solución de surfactante activo superficial (modificador de superficie), para formar una solución clara, y
3. Neutralización de la formulación # 2 de arriba con agitación usando una solución ácida apropiada. El procedimiento puede ser seguido de:
4. Remoción de la sal formada, mediante diálisis ó diafiltración, y
5. Concentración de la dispersión por medios convencionales

Este proceso de microprecipitación produce dispersiones de beclometazona con diámetro Z promedio de partícula inferior a 400 nm (según se mide mediante espectroscopía de correlación de fotón) que son estables en tamaño de partícula cuando se mantienen a temperatura ambiente ó en condiciones de refrigeración. Tales dispersiones también demuestran un limitado crecimiento de tamaño de partícula cuando se usan condiciones de descontaminación en autoclave para agentes farmacéuticos de estándar para mezclas de sangre.

El paso 3 puede ser llevado a cabo con métodos continuo, semicontinuo ó de lote continuo a tasa de flujo constante de los componentes que reaccionan en reactores controlados por computador ó en reactores tubulares donde puede mantenerse constante el pH de la reacción usando sistemas pH-stat. Son ventajas de estas modificaciones que ellas permiten procedimientos de fabricación más baratos para producción en gran escala de sistemas de dispersión nanoparticulados.

Después de la precipitación, pueden añadirse a la dispersión modificadores de superficie adicionales. Después de ello, puede mezclarse la dispersión, por ejemplo mediante agitación vigorosa. Opcionalmente la dispersión puede ser sometida a una etapa de ultrasonido usando por ejemplo una fuente de poder de ultrasonido. Por ejemplo, la dispersión puede ser sometida a energía ultrasónica que tiene una frecuencia de 20 a 80 kHz por un tiempo de aproximadamente 1 a 120 segundos.

En una modalidad preferida, se sigue el procedimiento de arriba, donde el paso 4 incluye la remoción de las sales formadas mediante diafiltración ó diálisis. Esto es ejecutado en el caso de la diálisis con equipos de diálisis estándar y por diafiltración usando equipo de diafiltración estándar conocido en el medio. Preferiblemente, el paso final es la concentración hasta una concentración deseada de la dispersión del agente. Ello se hace bien sea por diafiltración ó por evaporación usando equipo estándar conocido en este medio.

Una ventaja de la microprecipitación es que a diferencia de la dispersión molida, el producto final está libre de contaminantes de metales pesados originados en el medio de molienda, los cuales tienen que ser removidos debido a su toxicidad, antes de que el producto sea formulado.

Una ventaja adicional del método de la microprecipitación es que a diferencia de la precipitación con solvente, el producto final está libre de cualquier traza de solventes que pueden ser tóxicos y que tienen que ser removidos mediante costosos tratamientos, previo a la formulación final del producto.

En otra modalidad preferida del proceso de microprecipitación se emplea un modificador de crecimiento de cristal. Se define como un modificador de crecimiento de cristal al compuesto que en el proceso de coprecipitación se incorpora dentro de la estructura del cristal de los cristales microprecipitados de la beclometazona, impidiendo con ello el crecimiento ó aumento de tamaño del precipitado microcristalino, mediante el denominado proceso de maduración de Ostwald. Un modificador de crecimiento de cristal (MCC) es un químico que es por lo menos 75% idéntico en

estructura química a la beclometazona. Se entiende por “idéntica” que las estructuras son idénticas átomo por átomo y en su conectividad. La identidad estructural se caracteriza por tener 75% de la estructura química, sobre una base de peso molecular, idéntica a la beclometazona. El 25% restante de la estructura puede estar ausente ó ser reemplazado por diferente estructura química en el MCC. El modificador de crecimiento de cristal es disuelto en el paso # 1 con la beclometazona.

Tamaño de partícula

Como se emplea aquí, tamaño de partícula se refiere a un número de tamaño promedio de partícula, según se determina por técnicas convencionales de medición de tamaño de partícula bien conocidas por aquellos diestros en el tema, tales como fraccionamiento en flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotón ó centrifugación de disco. Cuando se usa la espectroscopía de correlación de fotón (ECF) como método para medir el tamaño de partícula, el diámetro promedio de partícula es el diámetro promedio Z de partícula conocido por aquellos diestros en el medio. Por “un tamaño promedio efectivo de partícula inferior a aproximadamente 400 nm” se entiende que por lo menos el 90% de las partículas tiene un tamaño promedio ponderado de partícula inferior a aproximadamente 400 nm, cuando es medido por las técnicas arriba mencionadas. En modalidades preferidas el tamaño promedio efectivo de partícula es inferior a aproximadamente 300 nm y más preferiblemente inferior a aproximadamente 250 nm. En algunas modalidades se ha alcanzado un tamaño promedio efectivo de partícula inferior a aproximadamente 100 nm. Con referencia al tamaño promedio efectivo de partícula se prefiere que por lo menos el 95% y, más preferiblemente, por lo menos el 99% de las partículas tengan un tamaño de partícula inferior al promedio efectivo, p.e. 400 nm. En modalidades particularmente preferidas, esencialmente todas las partículas tienen un tamaño inferior a 400 nm. En algunas modalidades esencialmente todas las partículas tienen un tamaño inferior a 250 nm.

Relaciones

Las cantidades relativas de beclometazona y de modificador de superficie pueden variar ampliamente y la cantidad óptima del modificador de superficie puede depender del modificador de superficie seleccionado, la concentración crítica de micelas de la superficie del modificador si es que él forma micelas, el balance hidrofílico lipofílico del estabilizador (BHL), el punto de fusión del estabilizador, su solubilidad en agua, la tensión superficial de la soluciones acuosas del estabilizador, etc. Preferiblemente el modificador de superficie está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 10 mg por metro cuadrado de área superficial de la beclometazona. El modificador de superficie puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 90%, preferiblemente 20 a 60% en peso basado en el peso total de la partícula seca.

Los siguientes ejemplos son presentados para un mejor entendimiento de la invención.

Ejemplo 1

Se obtuvieron dipropionato de beclometazona (DPB) y alcohol polivinílico (PVA) de Sigma Chemical Co. (San Luis, MO) y se usaron tal como se recibieron. Todos los otros químicos eran grado reactivo analítico ó mejor.

Preparación y caracterización de la nanopartícula: Se prepararon nanopartículas mediante molienda con medio de una suspensión de dipropionato de beclometazona 5% en una solución acuosa de PVA. Así, el PVA era el modificador de superficie. Se determinó la distribución resultante de tamaño de partícula mediante dispersión dinámica de luz. En el curso del estudio se hizo seguimiento periódicamente a la distribución de tamaño de partícula.

Nebulización: Se usó un cilindro de gas de aire comprimido como la fuente, el cual estaba equipado con un regulador de presión. Se unió tubería que conectaba oxígeno desde el regulador hasta el nebulizador Puritan-Bennet Raindrop (Lenexa, KA). Se bloqueó un puerto de salida del conector T del nebulizador con un tapón de caucho # 2. El otro puerto de salida fue ajustado a tubería Tygon (1/2” diámetro interno). Esta a su vez conducía inicialmente a un medidor de flujo calibrado, desde el cual se ajustaba la tasa de flujo antes de cada experimento. Después de la calibración, se suspendía el flujo de gas cerrando la válvula principal del cilindro. Se removía el medidor de flujo y se conectaba el nebulizador a un tubo Y con uniones 24/40 mediante tuberías (1/2” diámetro interno, 6” de longitud). El tubo Y fue conectado al impactador de cascada (Andersen Mark I, Andersen Samplers Ind. Atlanta, GA) mediante un adaptador construido con acero inoxidable que consiste en un lado que termina en punta y que ajusta dentro de las uniones de vidrio 24/40 y una sección cilíndrica con empaquetadura anular circular de caucho que ajusta en la cabeza del impactador de cascada. La tasa de flujo del aire a través del impactador fue halada con una bomba de vacío y regulada por un medidor de flujo calibrado a los recomendados 28,3 L/min.

Estudios preliminares indicaron que presiones entre 20 y 40 psig tenían poco efecto sobre el desempeño del nebulizador ó sobre la distribución de tamaño del aerosol resultante. Así, se mantuvo la presión constante en 40 psig. También se efectuaron estudios sobre el efecto de la tasa de flujo sobre el desempeño del nebulizador y sobre la distribución del tamaño del aerosol. A medida que la tasa de flujo bajó de 5 a 2 L/min, las partículas tuvieron progresivamente mayor diámetro aerodinámico promedio. A una tasa de flujo de 8 L/min hubo excesiva formación de espuma. Así, todos los estudios fueron conducidos a una tasa de flujo de 6 L/min.

Nebulización de suspensión y nanopartículas: Las formulaciones para nebulización consistieron en dispersiones de dipropionato de beclometazona 0,2% con PVA. Los nebulizadores contenían un volumen de 2 ó de 6 mL. Se usaron dos concentraciones de PVA, las cuales fueron preparadas diluyendo la dispersión original de nanopartículas 5% (peso/volumen) con solución de PVA que tenía la misma concentración de PVA que la concentración de la dispersión original, ó con agua. Se llenó el nebulizador y se tomaron alícuotas de la solución para posterior determinación de concentración de la medicina. También se determinó el peso. Se inició el proceso de nebulización abriendo la válvula del cilindro principal de gas y se determinó la longitud de tiempo hasta que se formó espuma ó hubo pequeñas explosiones en el nebulizador, y se tomaron alícuotas adicionales para análisis. Se calculó la fracción de masa que salía del nebulizador, a partir de la diferencia de peso del nebulizador antes y después de la nebulización. Esto fue acoplado con el tiempo requerido para la nebulización de la dispersión para dar la velocidad de salida de la masa en términos de mililitros de dispersión nebulizados por unidad de tiempo y se determinó la salida del nebulizador en términos del volumen de dispersión nebulizados por litro de aire.

Se diluyeron las alícuotas tomadas del nebulizador con etanol 50% (v/v) en agua y se determinó la absorbancia a 240 nm. Con la medición de la absorbancia de estándares apropiados se calculó la concentración de DPB. A partir de las masas de nebulizador antes y después de la nebulización y las concentraciones de DPB, se calculó la fracción de DPB remanente en el nebulizador. Se determinó la masa de DPB recolectada en el impactador de cascada y la distribución de tamaño de partícula en el aerosol, extrayendo las etapas del impactador con 10 ml de la solución etanol/agua. Se tomaron alícuotas y se determinaron las absorbancias y consiguientes concentraciones. Se obtuvo el diámetro aerodinámico de masa mediana y la desviación estándar geométrica de la distribución de partícula, haciendo una gráfica de la masa acumulada en las etapas del impactador como una función del logaritmo del diámetro de salida. Con la masa acumulada determinada del impactador de cascada y la cantidad inicial de DPB colocada en el nebulizador, se calculó la fracción de DPB que llegaba al impactador.

Para evaluar el fraccionamiento de la dispersión, se diluyeron las nanopartículas y suspensiones con soluciones de PVA que contenían 0,1% de fluoresceína de sodio. Se condujo la nebulización como se describió arriba. Puesto que la fluoresceína tiene una absorbancia significativa tanto a 490 nm como a 240 nm, mientras que DBP tiene absorbancia sólo a 240 nm, se determinó la absorbancia de las alícuotas diluidas a éstas dos longitudes de onda. Se determinó la concentración de fluoresceína a partir de la absorbancia a 490 nm y se midió la absorptividad. En la determinación de las concentraciones de DPB se restó la contribución de la absorbancia de la fluoresceína a 240 nm con base en la absorbancia determinada a 490 nm y la corrección por las diferencias en absorptividad a estas dos longitudes de onda. Se efectuó sobre las nanopartículas *Microscopía de Electrón de Barrido* (MEB) después de la nebulización. Se prepararon dos dispersiones que contenían 0,1 y 2,5% de surfactante. Estas se colocaron en el nebulizador y se colocaron a cada lado del impactador pasadores de vidrio para microscopio rectangulares de 2 cm. Se removieron los pasadores de vidrio y se les espolvoreó con platino. Se obtuvieron micrografías con un JEOL 840-II ElectroScan Environmental ESEM (Peabody, MASS).

Resultados

Las nanopartículas de dipropionato de beclometazona en polivinil alcohol al 2,5% tuvieron una distribución de tamaño de partícula de $0,26 \pm 0,13 \mu\text{m}$. El tamaño permaneció constante a través del desarrollo del estudio; tampoco hubo evidencia de inestabilidad química. Adicionalmente, el tamaño de partícula de las dispersiones diluidas permaneció constante al menos por la duración del experimento.

Para la nebulización se probaron cuatro formulaciones, las cuales están listadas en la Tabla I. La primera fue una suspensión de sustancia de medicina cruda DPB en surfactante 2,5% con un volumen de 2 ml. La segunda estaba compuesta de una dispersión de nanopartículas, permitiendo de ese modo una comparación directa con la formulación de la suspensión. La tercera era también una dispersión coloidal aunque la concentración del surfactante era menor, del 0,1%. La cuarta era similar a la tercera, pero contenía un volumen más grande, de 6 ml.

En la Tabla II se dan los resultados de la nebulización para las cuatro formulaciones. La segunda columna suministra la velocidad de salida de masa la cual es la velocidad a la cual la masa total de la dispersión sale del nebulizador. Las formulaciones I y II son similares así como lo fueron las III y IV. La diferencia entre estos dos grupos de formulaciones es que la I y II tuvieron una concentración de surfactante de 2,5 % mientras que III y IV tuvieron una concentración de surfactante de 0,1%.

La tercera columna refleja la fracción de masa total de dispersión que permanece en el nebulizador. La fracción de masa remanente estuvo entre 0,27 y 0,69 indicando que una considerable cantidad del material permaneció en el nebulizador. Adicionalmente, las formulaciones I, II y III fueron similares, pero la formulación IV tenía una fracción de masa remanente en el nebulizador significativamente menor. La formulación IV es diferente de las otras en que contenía un volumen inicial de 6 ml.

En la siguiente columna se da la fracción remanente de DPB. Estas fracciones variaron de 0,29 a 0,89. Comparando las fracciones remanentes, la formulación I, que contenía la suspensión, tuvo aproximadamente el 90% de DPB remanente en el nebulizador. En contraste, la formulación III, que contenía 0,1% de surfactante, tuvo una fracción significativamente menor de DPB presente en el nebulizador. Se observó una caída aún más dramática en la fracción remanente con la formulación IV, la cual tenía una baja concentración de surfactante así como un volumen mayor.

También merece atención comparar la fracción de DPB remanente en relación con la fracción de masa total remanente en el nebulizador. Con la formulación I hubo una fracción significativamente mayor de DPB en relación con la masa total remanente. Numéricamente esto también es verdad para la formulación II; sin embargo, hubo más variabilidad en estas medidas, la cual no tuvo diferencia estadística en las fracciones remanentes. En las formulaciones III y IV no hubo diferencia.

En la Tabla II también se da la fracción de DPB que llega al nebulizador. Se ve que solo aproximadamente el 7% del DPB presentado como una suspensión ó como una sustancia medicinal cruda alcanza al impactador. En comparación, el uso de nanopartículas condujo a una fracción significativamente más alta que llegaba al impactador. Esta varió de 0,17 a más de 0,34. En las formulaciones II y III que contenían 2 ml de dispersión, aproximadamente 18% del DPB alcanzó el impactador. En la formulación IV de volumen grande, casi el 35% del DPB alcanzó al impactador.

Finalmente, es evidente que la cantidad de DPB que fue colocada originalmente en el nebulización debería ser igual a la cantidad de DPB remanente en el nebulizador sumada a la cantidad de DPB en el impactador. Expresando el balance de masas en términos de fracciones, la fracción de DPB remanente en el nebulizador más la fracción de DPB en el impactador debería ser igual a la unidad. Como puede deducirse de las fracciones dadas en la Tabla II. Este sólo fue el caso con la formulación II, en otros casos hubo una pérdida neta de DPB. En particular para la formulación III, sólo se contabilizó el 80% del DPB y en la formulación IV el porcentaje contabilizado había bajado hasta aproximadamente 60%.

Cuando se hace una gráfica de la fracción de DPB colectada en la etapa del impactador como una función del diámetro de salida de la etapa, es evidente que las suspensiones de sustancia de medicina cruda tienen una distribución de partículas con mayor tamaño y su distribución es más polidispersa. Las nanopartículas tienen distribuciones de tamaños de partícula donde el 80% de las partículas es menor a 2,5 μm .

En la Tabla III se dan los resultados de los estudios de fluoresceína. Comparando la masa que sale, ambas formulaciones dieron resultados similares de aproximadamente 0,75. Tampoco hubo diferencia significativa entre las fracciones de DPB y la fluoresceína remanente en el nebulizador. Para la suspensión, la fracción de DPB y de fluoresceína remanentes fueron de 88% y 89%, respectivamente. Para las nanopartículas, los porcentajes fueron 81 y 85, los cuales no son estadísticamente diferentes uno de otro. Además, no hubo diferencia estadística entre las fracciones de DPB y fluoresceína remanentes en el nebulizador, para las formulaciones I y II. Sin embargo, las fracciones de DPB y fluoresceína remanentes son significativamente mayores que la fracción de masa total remanente para la suspensión y formulaciones de nanopartículas.

Las fracciones de DPB que alcanzaron el impactador fueron diferentes entre las dos formulaciones. Para la suspensión, la fracción de fluoresceína recolectada en el impactador fue casi dos veces más alta que la fracción de DPB. Para las nanopartículas, la fracción de fluoresceína fue similar a la hallada con las suspensiones. La fracción de DPB colectada en el impactador fue mucho mayor que la observada con las suspensiones pero ligeramente menor que la observada con la fluoresceína.

El estudio final fue un examen de las partículas después de haber sido sometidas al proceso de nebulización. Se realizó microscopía de barrido electrónico sobre las nanopartículas depositadas en la sexta etapa del impactador para las nanopartículas 2,5 y 0,1%.

TABLA I

Componentes de la formulación			
Formulación	Forma	[Surfactante]	Volumen (ml)
I	Suspensión	2,5 %	1,85
II	Dispersión de nanopartículas	2,5 %	1,85
III	Dispersión de nanopartículas	0,1 %	1,85
IV	Dispersión de nanopartículas	0,1 %	5,85
La formulación "I" es una formulación comparativa donde no se usaban nanopartículas			

TABLA II

Comparación de los Parámetros de Salida de Nebulización como una Función del Efecto formulado del Proceso de Nebulización sobre la Producción del Aerosol Resultante. Los resultados son expresados como la media $\pm$ la desviación estándar, n= 3

Formulación	Velocidad de salida de masa (mg/seg)	Masa de fracción remanente	Fracción de DPB remanente	Fracción de DPB sobre el impactador
I	$2,73 \pm 0,5$	$0,69 \pm 0,036$	$0,89 \pm 0,013$	$0,082 \pm 0,012$
II	$2,61 \pm 0,14$	$0,51 \pm 0,15$	$0,768 \pm 0,23$	$0,184 \pm 0,47$
III	$4,99 \pm 0,31$	$0,67 \pm 0,006$	$0,618 \pm 0,025$	$0,174 \pm 0,019$
IV	$4,35 \pm 0,65$	$0,27 \pm 0,015$	$0,289 \pm 0,039$	$0,345 \pm 0,15$

TABLA III

Comparación de la nebulización de suspensiones y dispersiones de nanopartículas de DPB que contienen una solución de fluoresceína. Los resultados son expresados como la media $\pm$ la desviación estándar, n= 3

Formulación	Fracción de masa remanente	Fracción de DPB remanente	Fracción de fluoresceína remanente	Fracción de DPB en el impactador	Fracción de fluoresceína en el impactador
Suspensión	$0,76 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,046$	$0,89 \pm 0,13$	$0,067 \pm 0,02$	$0,122 \pm 0,033$
Nanopartículas	$0,74 \pm 0,017$	$0,81 \pm 0,088$	$0,85 \pm 0,065$	$0,11 \pm 0,016$	$0,143 \pm 0,020$

REIVINDICACIONES

1. Un aerosol que incluye gotas de una dispersión acuosa de nanopartículas, donde dicho aerosol incluye:

- (a) partículas de beclometazona nanoparticuladas
- (b) un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de partícula de beclometazona nanoparticulada, y
- (c) agua.

2. El aerosol de la reivindicación 1, que incluye 0,1 a 60% (peso a peso) de beclometazona.

3. El aerosol de las reivindicaciones 1 o 2 que incluye 0,1 a 90% (peso a peso) del modificador de superficie basado en el peso combinado de la beclometazona y el modificador de superficie.

4. El aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el modificador de superficie es seleccionado de entre el grupo que consiste en polivinil alcohol, polivinilpirrolidona (PVP), tiloxapol, un polioxámero, una polioxamina, dextrano, lecitina, un dialquiléster del ácido sodio sulfosuccínico, laurilsulfato de sodio, un sulfonato de alquil aril poliéter, un éster de polioxietilen sorbitan ácido graso, polietilenglicol, una mezcla de estearato de sacarosa de y diestearato de sacarosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, celulosa no cristalina e isononilfenoxipoli(glicidol).

5. El aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las partículas de beclometazona son partícula de dipropionato de beclometazona.

6. El aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para empleo como un medicamento.

7. El uso de un aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del sistema respiratorio de un mamífero.

8. El empleo de la reivindicación 7 donde el aerosol es administrado de una forma tal que él alcanza los pulmones del mamífero.

9. El empleo de las reivindicación 7 u 8, donde dicho medicamento es usado para el tratamiento de una enfermedad respiratoria relacionada en un mamífero, seleccionada de entre el grupo que consiste en asma, los síntomas de rinitis estacional, los síntomas de rinitis perenne, los síntomas de rinitis estacional alérgica (vasomotora), los síntomas de rinitis estacional no alérgica (vasomotora), los síntomas de rinitis alérgica perenne (vasomotora) y los síntomas de rinitis no alérgica perenne (vasomotora).

10. Un método de fabricación de un aerosol de una dispersión acuosa de nanopartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1 a 5, donde dicho método incluye los pasos de

- (i) suministro de una suspensión que incluye partícula de beclometazona nanoparticulada, por lo menos un modificador de superficie, agua y
- (ii) nebulización de dicha suspensión para formar un aerosol.