

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 760**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2017 PCT/IB2017/053710**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18002779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2017 E 17734491 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025 EP 3478265**

54 Título: **Partículas de nicotina**

30 Prioridad:

30.06.2016 EP 16177156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2025

73 Titular/es:

**PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.00%)
Quai Jeanrenaud 3
2000 Neuchâtel, CH**

72 Inventor/es:

VOLPE, NICOLO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 005 760 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

Partículas de nicotina

5 Esta descripción se refiere a partículas de nicotina que son adecuadas para la inhalación. Las partículas de nicotina se forman por secado por atomizado seguido de molienda.

10 Los inhaladores de polvo seco (DPI) se conocen y se usan para tratar enfermedades respiratorias al suministrar un polvo seco que comprende un compuesto farmacéuticamente activo, en forma de aerosol a través de la inhalación a las vías respiratorias del paciente. En los polvos secos farmacéuticos, el ingrediente farmacéutico activo (API) se aglomera generalmente en la superficie de partículas portadoras más grandes, tal como la lactosa por ejemplo. Los DPI hacen funcionar mecanismos complejos para garantizar que tales aglomerados se dispersen, se rompan o se desagreguen antes de que la API se inhale hacia los pulmones.

15 Puede ser difícil suministrar partículas de nicotina a los pulmones en la inhalación a velocidades de flujo de aire que estén dentro de las velocidades de flujo de inhalación o de flujo de aire del régimen convencional de fumar. Las partículas de nicotina pueden tener una tendencia a aglomerarse y adherirse al inhalador o superficies de procesamiento, especialmente a medida que disminuye el tamaño de la partícula de nicotina. Las partículas de nicotina con un MMAD de menos de aproximadamente 10 micrómetros tienden a ser cada vez más termodinámicamente inestables debido a una alta relación de área superficial a volumen, que proporciona una energía libre de superficie creciente con este tamaño de partícula decreciente, y, consecuentemente, aumenta la tendencia de las partículas a aglomerarse y la resistencia del aglomerado. La formación de partículas de nicotina puede ser difícil y costosa.

25 El documento US 2015/283070 se refiere a una formulación de nicotina en polvo seco adecuada para la inhalación. La formulación incluye partículas de nicotina, en donde las partículas de nicotina están esencialmente en el intervalo de aproximadamente 1-10 micras de tamaño, preferentemente 2-5 micras de tamaño. La formulación también puede incluir un primer componente supresor de la tos que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 5-100 micras. La formulación también puede incluir un segundo componente supresor de la tos que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10-200 micras. La formulación también puede incluir un componente saborizante que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10-1000 micras.

30 El documento WO 01/13893 se refiere a partículas que tienen una densidad aparente de menos de 0,4 g/cm³ que incluye un aminoácido hidrófobo o sal del mismo y un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico o cualquier combinación de estos. Las partículas pueden formarse por secado por atomizado y son útiles para el suministro al sistema pulmonar.

35 Las partículas de nicotina pueden ser irritantes cuando se inhalan y pueden inducir un reflejo de tos. Se han añadido supresores de la tos tales como mentol a las composiciones de partículas de nicotina. Estos supresores de la tos pueden tener una tendencia a aglomerar las partículas de nicotina y provocar la pegajosidad de la composición. Esto puede conducir a preocupaciones de manejo y almacenamiento de las composiciones de partículas de nicotina.

40 Sería conveniente proporcionar partículas de nicotina que puedan reducir o mitigar un reflejo de tos cuando se inhalan y proporcionar una experiencia de inhalación mejorada. Sería conveniente que las partículas de nicotina se formen y procesen fácilmente y exhiban una distribución de tamaño de partícula estable. Puede ser conveniente que las partículas de nicotina estén libres de un material supresor de la tos.

45 Las partículas de nicotina pueden formarse por secado por atomizado de una mezcla líquida para formar una primera pluralidad de partículas. La mezcla líquida comprende azúcar de nicotina y aminoácido, el aminoácido comprende leucina. La primera pluralidad de partículas se tritura entonces para formar una segunda pluralidad de partículas.

50 La segunda pluralidad de partículas de nicotina puede tener una distribución de tamaño de las partículas donde aproximadamente 90 % de la pluralidad de partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2,8 micrómetros, y aproximadamente 50 % de la pluralidad de partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1,35 micrómetros, y aproximadamente 10 % de la segunda pluralidad de partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 0,65 micrómetros.

55 Preferentemente la etapa de molienda se realiza con un molino de energía fluida. El molino de energía fluida puede disminuir un tamaño medio de partículas o diámetro aerodinámico mediano de masa de las partículas de nicotina.

60 Ventajosamente, el método descrito en la presente descripción utiliza un secador por atomizado para proporcionar partículas de nicotina homogéneas que pueden reducirse aún más en tamaño con un molino de energía fluida para lograr una distribución de tamaño de partícula específica y controlada. Este método maximiza ventajosamente el rendimiento del producto de una manera rentable. La distribución de tamaño final de la segunda pluralidad de partículas de nicotina puede ser estable en el tiempo y formar una composición fluida. La distribución de tamaño final de la segunda pluralidad de partículas de nicotina es suficiente para suministrar nicotina a los pulmones a velocidades

de inhalación o flujo de aire que estén dentro de las velocidades de inhalación o flujo de aire del régimen convencional de fumar, para proporcionar una experiencia de inhalación mejorada.

5 El término "nicotina" se refiere a nicotina y derivados de la nicotina en cualquier forma, que incluyen, pero no se limitan a, una nicotina de base libre, sal de nicotina, o en una matriz tal como una matriz de azúcar o complejo organometálico.

El término "aminoácido" se refiere a una única porción de aminoácido no modificada o modificada, preferentemente no modificada.

10 El término "péptido corto" se refiere a un péptido que comprende dos o tres aminoácidos.

La frase "molienda de energía fluida" se refiere a la reducción del tamaño de las partículas al chocar las corrientes de partículas. La molienda de energía fluida incluye el molino de chorros de aire o el molino de chorro.

15 La frase "pluralidad de partículas" a menos que se especifique de cualquier otra manera, significa la primera pluralidad de partículas, la segunda pluralidad de partículas, o tanto la primera como la segunda pluralidad de partículas.

20 El tamaño de una partícula, como se indica en la presente descripción, se refiere preferentemente al diámetro aerodinámico de la partícula. El diámetro aerodinámico de un sistema de polvos se mide preferentemente con un impactador en cascada. El término "MMAD" se refiere al diámetro aerodinámico mediano de masa.

25 Esta descripción se refiere a partículas de nicotina que son adecuadas para la inhalación y métodos para formarlas. Estas partículas de nicotina pueden proporcionar una inhalación suave o suave sin inducir o minimizar un reflejo de tos. Las partículas de nicotina pueden formarse por secado por atomizado de una mezcla líquida para formar una primera pluralidad de partículas. La mezcla líquida comprende nicotina, azúcar y aminoácido, el aminoácido comprende leucina. El secado por atomizado de la mezcla líquida puede formar una primera pluralidad homogénea de partículas. La primera pluralidad de partículas puede entonces molerse (preferentemente con un molino de energía fluida) para formar una segunda pluralidad de partículas que tienen una distribución de tamaño que se reduce en comparación con la distribución de tamaño de la primera pluralidad de partículas. La segunda pluralidad de partículas de nicotina puede tener una distribución de tamaño de las partículas donde aproximadamente 90 % (en volumen) de la pluralidad de partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2,8 micrómetros, y aproximadamente 50 % de la pluralidad de partículas tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1,35 micrómetros, y aproximadamente 10 % de la segunda pluralidad de partículas que tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 0,65 micrómetros. Los porcentajes relacionados con la distribución de tamaño de las partículas descritos en la presente descripción se basan en el volumen de partículas (% en volumen). Una composición de polvo seco puede formarse a partir de estas partículas de nicotina. Un elemento consumible de suministro de inhalación puede contener las partículas de nicotina o la composición de polvo seco descrita en la presente descripción.

40 La combinación de secado por atomizado seguido de la molienda (preferentemente, la molienda de energía fluida) proporciona ventajosamente partículas de nicotina que pueden ser fluidas, tienen una distribución de tamaño de las partículas específica, controlada y estable y proporcionan una experiencia de inhalación mejorada. El secado por atomizado forma una primera pluralidad de partículas que tienen una primera distribución de tamaño. Ventajosamente, la molienda o la molienda de energía fluida disminuye un tamaño de partícula promedio de las partículas. El molino o la molienda de energía fluida utiliza la primera pluralidad de partículas y forma una segunda pluralidad de partículas que tienen una segunda distribución de tamaño. La segunda distribución de tamaño se reduce preferentemente en comparación con la primera distribución de tamaño.

50 La nicotina se disuelve en el portador líquido para formar la mezcla líquida. El azúcar se disuelve en el portador líquido para formar la mezcla líquida. Un aminoácido se disuelve en el portador líquido para formar la mezcla líquida. Un péptido corto puede disolverse en el portador líquido para formar la mezcla líquida. El aminoácido comprende leucina.

55 El secado por atomizado utiliza una tobera de atomización o pulverización para atomizar una mezcla líquida (bajo presión) y evaporar el portador líquido de la mezcla líquida. Las partículas secas resultantes pueden tener forma de esferoide dentro de una distribución de tamaño de partícula diseñada.

60 La molienda de energía fluida es una operación unitaria de reducción de tamaño que utiliza corrientes de fluido colisionantes (por ejemplo, gas o gas comprimido o aire) que transportan partículas. Las corrientes de fluido colisionantes proporcionan un impacto de partícula a partícula para facilitar la reducción del tamaño. Generalmente no hay partes móviles en un molino de energía fluida y generalmente no actúan fuerzas mecánicas sobre las partículas durante la reducción de tamaño.

65 La energía de fluido o los molinos de chorro son típicamente capaces de reducir los sólidos a tamaños de partículas en el intervalo de bajo micrón a submicrón. La energía de reducción de tamaño se crea típicamente por corrientes de gas desde las toberas de aire de molienda horizontales. Típicamente, las partículas en el lecho fluidizado creado por las corrientes de gas se aceleran hacia el centro del molino, colisionando con partículas que se mueven más

lentamente o partículas que se mueven en una dirección diferente. Las corrientes de gas y las partículas transportadas en ellas típicamente crean una turbulencia violenta y a medida que las partículas colisionan entre sí se reducen en tamaño.

5 La segunda pluralidad de partículas puede formarse por molienda de energía fluida o corrientes de aire colisionadas con partículas de nicotina arrastradas. Preferentemente, las composiciones de partículas de las corrientes de aire que chocan son esencialmente similares y homogéneas. La molienda de energía fluida puede aumentar la cantidad de partículas de nicotina respirables (partículas capaces de alcanzar los pulmones) en comparación con las partículas de nicotina secas por pulverización solamente. La molienda de energía fluida puede aumentar esta cantidad en al menos aproximadamente 10 % o al menos aproximadamente 20 % o al menos 30 %.

15 La etapa de molienda de energía fluida puede reducir el tamaño de partícula o el tamaño promedio de partícula o la distribución de tamaño de partícula en aproximadamente 10 % o más, o aproximadamente 20 % o más. Las partículas más grandes pueden reducirse en una mayor cantidad que las partículas más pequeñas en la misma distribución de tamaño. Por ejemplo, el umbral de tamaño del 90 % puede reducirse (del umbral de tamaño del 90 % de la primera distribución de tamaño al umbral de tamaño del 90 % de la segunda distribución de tamaño) en aproximadamente 10 % o más, o aproximadamente 20 % o más, o aproximadamente 30 % o más, o en un intervalo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %.

20 La etapa de molienda de energía fluida puede reducir el diámetro aerodinámico mediano de masa de la primera pluralidad de partículas a un diámetro aerodinámico mediano de masa de la segunda pluralidad de partículas mediante una relación de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 3,6:1, o aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1, o aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1.

25 Preferentemente, la relación del diámetro aerodinámico mediano de masa de la primera pluralidad de partículas con respecto al diámetro aerodinámico mediano de masa de la segunda pluralidad de partículas está entre aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 5:1, o aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 3,6:1, o aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1, o aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1.

35 La primera pluralidad de partículas puede comprender aproximadamente 90 %, o aproximadamente 95 %, o aproximadamente 98 % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico de aproximadamente 4,5 micrómetros o menos. La primera pluralidad de partículas puede comprender al menos aproximadamente 50 % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico de aproximadamente 2,5 micrómetros o menos. La primera pluralidad de partículas puede comprender al menos aproximadamente 10 % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico de aproximadamente 0,85 micrómetros o menos. La primera pluralidad de partículas puede tener un diámetro aerodinámico mediano de masa en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 micrómetros. Esencialmente todos la primera pluralidad de partículas puede tener un diámetro aerodinámico en un intervalo de aproximadamente 500 nanómetros a aproximadamente 5 micrómetros.

45 La molienda de energía fluida reduce el tamaño de la primera pluralidad de partículas para formar una segunda pluralidad de partículas. La segunda pluralidad de partículas puede comprender al menos aproximadamente 90 %, o aproximadamente 95 %, o aproximadamente 98 % de partículas que tienen un diámetro aerodinámico de aproximadamente 3 micrómetros o menos, o 2,8 micrómetros o menos. La segunda pluralidad de partículas puede comprender al menos aproximadamente 50 % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico de aproximadamente 1,5 micrómetros o menos, o 1,35 micrómetros o menos. La segunda pluralidad de partículas puede comprender al menos aproximadamente 10 % de las partículas que tienen un diámetro aerodinámico aproximadamente 0,7 micrómetros o menos, o 0,65 micrómetros o menos. La segunda pluralidad de partículas puede tener un diámetro aerodinámico mediano de masa en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 micrómetros. Esencialmente todos de la segunda pluralidad de partículas pueden tener un diámetro aerodinámico en un intervalo de aproximadamente 500 nanómetros a aproximadamente 3 micrómetros.

55 El componente de nicotina de la partícula puede ser una nicotina de base libre, una sal de nicotina, o sus combinaciones. El componente de nicotina puede ser una sal de nicotina que se forma al combinar nicotina o base libre de nicotina con un ácido. El ácido puede ser una cantidad estequiométrica de ácido a la base libre de nicotina, o un exceso estequiométrico de ácido puede combinarse con la base libre de nicotina, o un exceso estequiométrico de base libre de nicotina puede combinarse con el ácido. Una nicotina de base libre puede utilizarse sin la adición de un ácido.

60 El ácido puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o un ácido de Lewis. Los ejemplos no limitantes de ácidos inorgánicos son clorhídrico, hidrobromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, hexafluorofosfórico y similares. Ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos son levulínico, cítrico, glucónico, benzoico, propiónico, butírico, sulfosalicílico, maleico, láurico, málico, fumarico, succínico, tartárico, amsónico, pamoico, mesílico, aspártico, fórmico, acético, propiónico, succínico, camforsulfónico, fumarico, isetiónico, láctico, mucico, para-toluenesulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacetico, pirúvico, mandélico, embónico

ES 3 005 760 T3

(pamoico), metanesulfónico, etanesulfónico, pantoténico, benzenesulfónico (besilato), estearico, sulfanilico, alginico, galacturónico, y similares. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis son el cloruro de zinc o el bromuro de zinc ($ZnCl_2$ / $ZnBr_2$). Estos pueden reaccionar con la nicotina para formar complejos organometálicos.

5 Las sales de nicotina útiles incluyen, pero no se limitan a, piruvato de nicotina, citrato de nicotina, aspartato de nicotina, lactato de nicotina, bitartrato de nicotina, salicilato de nicotina, fumarato de nicotina, monopiruvato de nicotina, glutamato de nicotina o clorhidrato de nicotina, por ejemplo. Las sales de nicotina preferidas incluyen, lactato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina, aspartato de nicotina o sus combinaciones.

10 El pH de la pluralidad de partículas (disueltas en agua) puede estar en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 9. Preferentemente el pH es aproximadamente 7,0 o superior o en un intervalo de 7,0 a 9,0. Un pH de 9 puede alcanzarse para una partícula sin ácido orgánico, mientras que un pH de 5,0 puede obtenerse con el uso de un ácido fuerte o diácido al formar la sal de nicotina.

15 La pluralidad de partículas incluye un aminoácido. El aminoácido puede reducir las fuerzas de adhesión de las partículas y mitigar o evitar la aglomeración de las partículas durante su formación o manipulación posterior. Las partículas pueden formar un material de flujo libre y pueden poseer una distribución de tamaño de partículas relativamente estable durante el procesamiento, transporte y almacenamiento.

20 El aminoácido comprende leucina.

La pluralidad de partículas incluye un azúcar. El azúcar se refiere a azúcares simples, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Sin limitación, los ejemplos de azúcares adecuados son lactosa, sacarosa, rafinosa, trehalosa, fructosa, dextrosa, glucosa, maltosa, manitol, o sus combinaciones. Los azúcares preferidos incluyen trehalosa o manitol.

25 La pluralidad de partículas puede contener menos de aproximadamente 30 % en peso de nicotina. La pluralidad de partículas puede contener aproximadamente 25 % en peso o menos de nicotina o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 % en peso de nicotina. La pluralidad de partículas puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso de nicotina o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % en peso de nicotina, o de aproximadamente 5 a 15 % en peso de nicotina. La pluralidad de partículas puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso de nicotina o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de nicotina.

30 La pluralidad de partículas puede contener aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso de aminoácido. La pluralidad de partículas puede contener aproximadamente 3 a aproximadamente 7 % en peso de aminoácido. La pluralidad de partículas puede contener de aproximadamente 5 % en peso de aminoácido. La adición del aminoácido, especialmente L-leucina por ejemplo, a las partículas puede reducir la aglomeración o adherencia a las superficies de procesamiento.

35 La pluralidad de partículas puede contener aproximadamente 60 a aproximadamente 95 % en peso de azúcar. La pluralidad de partículas puede contener aproximadamente 70 a aproximadamente 90 % en peso de azúcar.

40 Las partículas de nicotina útiles incluyen un aminoácido que es leucina, un azúcar que es trehalosa y una sal de nicotina que es lactato de nicotina. El contenido de nicotina puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso o aproximadamente 9,5 % en peso. El contenido de leucina puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 % en peso o aproximadamente 5 % en peso. La relación molar de ácido:nicotina puede ser aproximadamente 1:1.

45 Las partículas de nicotina útiles incluyen un aminoácido que es leucina, un azúcar que es trehalosa y una sal de nicotina que es citrato de nicotina. El contenido de nicotina puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso o aproximadamente 9,6 % en peso. El contenido de leucina puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 % en peso o aproximadamente 5 % en peso. La relación molar de ácido:nicotina puede ser aproximadamente 0,25:1.

50 Las partículas de nicotina útiles incluyen un aminoácido que es leucina, un azúcar que es trehalosa y una sal de nicotina que es piruvato de nicotina. El contenido de nicotina puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso o aproximadamente 9,8 % en peso. El contenido de leucina puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 % en peso o aproximadamente 5 % en peso. La relación molar de ácido:nicotina puede ser aproximadamente 0,6:1.

55 Las partículas de nicotina útiles incluyen un aminoácido que es leucina, un azúcar que es trehalosa y una sal de nicotina que es nicotina aspartato. El contenido de nicotina puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso o aproximadamente 9,3 % en peso. El contenido de leucina puede ser de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 % en peso o aproximadamente 5 % en peso. La relación molar de ácido:nicotina puede ser aproximadamente 0,6:1.

60

65

Las partículas pueden formarse por: (1) combinar una nicotina, azúcar y un aminoácido en un portador líquido para formar una mezcla líquida; (2) secar por atomizado la mezcla líquida para formar una primera pluralidad de partículas; y (3) triturar la primera pluralidad de partículas para formar una segunda pluralidad de partículas. Preferentemente la operación de la unidad de molienda es una operación de unidad de molienda de energía fluida que reduce el tamaño de las partículas.

Se ha encontrado que preparar partículas que comprenden nicotina mediante secado por atomizado y luego molienda (especialmente molienda de energía fluida) podría mejorar la experiencia de inhalación o mitigar o reducir la dureza percibida o un reflejo de tos asociado con la inhalación de partículas de nicotina secadas por atomización. Los ejemplos más abajo ilustran que la sensación percibida durante la inhalación de las partículas de nicotina secadas por atomización y molidas posteriormente (sin supresor de la tos tal como el mentol) se compara favorablemente con las partículas de nicotina secadas por atomización y sin moler con supresor de la tos de mentol al 5 %.

La pluralidad de partículas puede estar libre de un material supresor de la tos. La pluralidad de partículas de nicotina puede comprender menos del 5 %, o menos del 1 %, o menos del 0,1 % en peso del supresor de la tos (tal como mentol), o estar libre del supresor de la tos (tal como mentol).

El portador líquido puede ser agua, por ejemplo. La mezcla líquida es fluida. La mezcla líquida se configura para fluir a través de una atomización o boquilla de atomizador para formar una primera pluralidad de partículas. Luego, la primera pluralidad de partículas se muele con energía de fluido para formar la distribución de tamaño precisa de la segunda pluralidad de partículas, descrita en la presente descripción.

La pluralidad de partículas descritas en la presente descripción pueden formar una composición de polvo seco y empacarse para su consumo. Las partículas descritas en la presente descripción pueden formar una composición de polvo seco y empacarse en un elemento consumible de suministro de inhalación o contenerse dentro de un elemento consumible de suministro de inhalación. Un elemento consumible de suministro de inhalación puede ser una cápsula, por ejemplo. La cápsula puede disponerse en un dispositivo de inhalación, tal como un inhalador de polvo seco. El dispositivo de inhalación puede perforar la cápsula y las partículas pueden estar suspendidas en el aire de inhalación para suministrarse a los pulmones de un consumidor.

La pluralidad de partículas o composición de polvo seco descrita en la presente descripción y el elemento consumible de suministro de inhalación pueden estar libres de, o esencialmente libres de partículas portadoras. La pluralidad de partículas descritas en la presente descripción y el elemento consumible de suministro de inhalación pueden estar libres de, o esencialmente libres de partículas que son mayores de aproximadamente 20 micrómetros, o mayores de aproximadamente 50 micrómetros, o mayores de aproximadamente 100 micrómetros.

La pluralidad de partículas descritas en la presente descripción puede procesarse a una temperatura reducida (en comparación con las partículas de nicotina convencionales) que puede dar como resultado una reducción de la pérdida del producto. La temperatura de entrada del secado por atomizado y la temperatura de salida pueden reducirse. La presión de atomización para secado por pulverización puede estar en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 bar, o de 4 a aproximadamente 6 bar, o de aproximadamente 5 bar.

La temperatura de entrada del secado por atomizado puede ser de aproximadamente 140 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 135 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 130 grados centígrados o menos, o en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente 125 a aproximadamente 135 grados centígrados. La temperatura de salida del secado por atomizado puede ser de aproximadamente 100 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 95 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 90 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 85 grados centígrados o menos, o de aproximadamente 80 grados centígrados o menos, o en un intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 85 grados centígrados.

La segunda pluralidad de partículas pueden formarse por molienda de energía fluida la primera pluralidad de partículas formadas por la operación de la unidad de secado por atomizado. La primera pluralidad de partículas puede procesarse con un molino de energía fluida al chocar la primera pluralidad de partículas entre sí para formar la segunda pluralidad de partículas o partículas.

La primera pluralidad de partículas (formadas por el proceso de secado por atomizado) puede triturrarse con energía de fluido a una temperatura de aproximadamente 50 grados centígrados o menos, o aproximadamente 40 grados centígrados o menos, o aproximadamente 30 grados centígrados o menos, aproximadamente 20 grados centígrados o menos, o aproximadamente 10 grados centígrados o menos, o en un intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 40 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente 30 grados centígrados, o en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 grados centígrados.

5 La reducción en el tamaño de partícula por la molienda de energía fluida puede aumentarse por la molienda de energía fluida a temperaturas más bajas. Las partículas pueden tender a ser más frágiles a temperaturas más bajas, y por lo tanto pueden fracturarse más fácilmente de manera que las partículas molidas tienden a ser más pequeñas a temperaturas más bajas. La primera pluralidad de partículas (formadas por el proceso de secado por atomizado) puede triturarse con energía fluida a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura por debajo de aproximadamente 20 grados centígrados, o por debajo de aproximadamente 10 grados centígrados, o por debajo de aproximadamente 0 grados centígrados.

10 La molienda de energía fluida puede llevarse a cabo con presiones de triturado o de molienda entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 bar. Variar la presión permite controlar la cantidad de reducción del tamaño de las partículas. La presión de molienda puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 bar, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 bar, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 bar, o de aproximadamente 4 bar. La presión de alimentación de partículas puede ser mayor que la presión de molienda. La presión de alimentación puede estar en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 13 bar, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 bar, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 bar, o de aproximadamente 7 bar.

20 La molienda de energía fluida puede llevarse a cabo en dos o más etapas, para combinar los efectos beneficiosos de la molienda a diferentes presiones. El uso de múltiples etapas puede permitir a uno personalizar las propiedades de las partículas trituradas de energía de fluido para adaptarse a un dispositivo inhalador particular o para dirigirse a partes particulares del pulmón.

25 Un material aditivo puede combinarse con la primera pluralidad de partículas y procesarse en el molino de energía fluida. La combinación de un material aditivo con la primera pluralidad de partículas puede denominarse molienda de "energía de cochorro o cofluida". El aditivo puede recubrir las partículas, en dependencia de la presión de molienda.

30 El molino de energía fluida puede ser cualquier tipo útil de molino de energía fluida. Los molinos de energía de fluido útiles incluyen, por ejemplo, un molino de chorros en espiral Atritor M3, un molino de chorros en espiral AS50, un Micronizador Hosakawa MC50, otros molinos de chorro en espiral, molinos de chorro en panqueque o molinos de chorro de lecho de fluido opuestos. La tasa de alimentación del molino de energía fluida dependerá del tamaño del molino. Los molinos de chorro en espiral pequeños pueden usar una velocidad de alimentación de, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g por minuto, mientras que los molinos de escala industrial tendrán una velocidad de alimentación en el orden de kilogramos por hora. Los ejemplos más abajo utilizan el molino jet de chorro en espiral Atritor M3. Este molino de energía fluida proporcionado a más de aproximadamente 90 % de rendimiento del producto o menos de aproximadamente 10 % de pérdida del producto.

40 Las propiedades de las partículas trituradas por chorro de fluido pueden, en cierta medida, ajustarse o modificarse al realizar cambios en el funcionamiento de la unidad de triturado por chorro de fluido. Por ejemplo, el grado de reducción del tamaño de las partículas puede ajustarse al cambiar el número de chorros que se usan en el molino de chorros de fluido, o al ajustar su orientación, es decir, los ángulos en los que se colocan.

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

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

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

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

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

65 La Figura 1 es un diagrama de flujo esquemático de un método ilustrativo 100 de formación de las partículas 135. El método 100 incluye combinar nicotina 102, un azúcar 104, y un aminoácido o péptido 106 en un portador líquido para formar una mezcla líquida 115 en el bloque 110. Luego, en el bloque 120, la mezcla líquida 115 se seca por atomizado

para formar una primera pluralidad de partículas 125. Luego, la primera pluralidad de partículas 125 se tritura en el bloque 130 (molienda de energía fluida, por ejemplo) para formar una segunda pluralidad de partículas 135.

Ejemplos

Todos los ejemplos (excepto Tabla 3 ejemplos) se forman al combinar la base de nicotina y el ácido en agua (en la relación especificada) para formar una solución de sal de nicotina estable. Luego el azúcar y el aminoácido (leucina) se combinan con la solución de sal de nicotina para formar una mezcla líquida. Luego, la mezcla líquida se atomiza y se seca para formar partículas secas que se recogen para formar la composición de polvo seco.

Los ejemplos de la Tabla 3 se formulan combinando una base libre de nicotina con azúcar y aminoácido (leucina) para formar una mezcla líquida. Luego, la mezcla líquida se atomiza y se seca para formar partículas secas que se recogen para formar la composición de polvo seco.

El secador por atomizado fue un secador por atomizado Buchi B-290 (comercializado por Buchi Corp., DE, Estados Unidos). La mezcla líquida se proporcionó al secador por atomizado por chorro de aire a una velocidad de flujo de 2 ml/min a una presión de atomización de 5 bar. La temperatura de salida fue de aproximadamente 80 grados centígrados para los ejemplos que utilizan trehalosa. Tabla 1 a continuación describe el ácido láctico formulaciones de polvo de nicotina. Tabla 2 a continuación describe el ácido pirúvico formulaciones de polvo de nicotina. Tabla 3 a continuación describe sin ácido formulaciones de polvo de nicotina. Tabla 4 informa la distribución de tamaño de partícula de varios ejemplos.

Tabla 1 – Formulaciones de polvo de nicotina de ácido láctico

Ejemplo	Formulación	pH de la solución en polvo	Comentarios
L1	10 % de nicotina, ácido láctico (1:1), 85 % de trehalosa	7,3	Pequeña cantidad de polvo que se adhiere a la superficie del secador por atomizado
L2	15 % de nicotina, ácido láctico (1:1), 77 % de trehalosa	7,0	Pequeña cantidad de polvo que se adhiere a la superficie del secador por atomizado
L3	10 % de nicotina, ácido láctico (1:1), 80 % de trehalosa, 5 % de leucina	7,5	Polvo de flujo libre – sin adherencia
L4	15 % de nicotina, ácido láctico (1:1), 72 % de trehalosa, 5 % de leucina	7,1	Polvo de flujo libre – sin adherencia
L5	20 % de nicotina, ácido láctico (1:1), 64 % de trehalosa, 5 % de leucina	--	Polvo de flujo libre – sin adherencia

Tabla 2 – Formulaciones de polvo de nicotina de ácido pirúvico

Ejemplo	Formulación	pH de la solución en polvo	Comentarios
P1	10 % de nicotina, ácido pirúvico (0,6:1), 87 % de trehalosa	7,5	Polvo que se adhiere a la superficie del secador por atomizado, polvo cohesivo
P2	15 % de nicotina, ácido pirúvico (0,6:1), 80 % de trehalosa	7,8	Polvo cohesivo, alguna carga estática
P3	10 % de nicotina, ácido pirúvico (0,6:1), 82 % de trehalosa, 5 % de leucina	7,7	Polvo de flujo libre – sin adherencia, alguna carga estática
P4	15 % de nicotina, ácido pirúvico (0,6:1), 75 % de trehalosa, 5 % de leucina	7,8	Polvo de flujo libre – sin adherencia
P5	20 % de nicotina, ácido pirúvico (0,6:1), 68 % de trehalosa, 5 % de leucina	7,7	Polvo de flujo libre – sin adherencia

Tabla 3 – Formulaciones de polvo de nicotina sin ácido

Ejemplo	Formulación	pH de la solución en polvo	Comentarios
N1	10 % de nicotina, 90 % de trehalosa	9,3	Algo de polvo que se adhiere a la superficie del secador por atomizado
N2	15 % de nicotina, 85 % de trehalosa	9,5	Algo de polvo que se adhiere a la superficie del secador por atomizado
N3	10 % de nicotina, 85 % de trehalosa, 5 % de leucina	8,6	Polvo de flujo libre – sin adherencia, alguna carga estática
N4	15 % de nicotina, 80 % de trehalosa, 5 % de leucina	8,7	Polvo de flujo libre – sin adherencia

ES 3 005 760 T3

N5	20 % de nicotina, 75 % de trehalosa, 5 % de leucina	8,8	Polvo de flujo libre – sin adherencia
----	---	-----	---------------------------------------

Tabla 4 – Distribución de tamaño de las partículas – se informa en micrómetros

Ejemplo	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD
L1	0,65	1,43	3,54	1,81
L2	0,68	1,62	3,75	1,97
L3	0,76	1,89	3,86	2,14
L4	0,92	2,14	3,99	2,35
L5	0,78	1,95	3,90	2,19
P1	0,67	1,54	3,47	1,85
P2	0,67	1,53	3,54	1,86
P3	0,66	1,48	3,54	1,84
P4	0,72	1,78	3,79	2,06
P4	0,65	1,43	3,54	1,81
N1	0,68	1,62	3,75	1,97
N2	0,76	1,89	3,86	2,14
N3	0,92	2,14	3,99	2,35
N4	0,78	1,95	3,90	2,19
N5	0,67	1,54	3,47	1,85

X₁₀ se refiere al tamaño de la partícula donde el 10 % de las partículas, en volumen, son menores que este tamaño.
 X₅₀ se refiere al tamaño de la partícula donde el 50 % de las partículas, en volumen, son menores que este tamaño.
 X₉₀ se refiere al tamaño de la partícula donde el 90 % de las partículas, en volumen, son menores que este tamaño.

VMD se refiere al diámetro medio volumétrico.

La distribución de tamaño de las partículas descrita en la presente descripción se determinó mediante el dimensionamiento láser Sympatec, la Impactación en Cascada de Andersen y la microscopía electrónica de barrido.

Tabla 5 – Formulaciones adicionales

Ejemplo	Formulación	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	MMAD
1	Nicotina al 10 %, ácido láctico (1:1), Trehalosa al 80 %, leucina al 5 %	0,92	2,17	4,15	2,4	3,8
2	Nicotina al 10 %, ácido pirúvico (1:0,6), Trehalosa al 82 %, leucina al 5 %	1,04	2,56	5,08	2,9	4,0
3	Nicotina al 10 %, ácido cítrico (1:0,25), Trehalosa al 82 %, leucina al 5 %	0,81	2,34	5,48	2,8	3,5
4	10 % de nicotina, ácido aspártico (1:0,6), Trehalosa al 80 %, leucina al 5 %	0,82	2,24	4,96	2,6	4,2

Ejemplos de molienda de energía fluida

Los siguientes ejemplos se formulan como se describió anteriormente. El ejemplo 5 incluye mentol al 5 % en peso que se disuelve en etanol y se añade a la mezcla líquida. El Ejemplo 6 está libre de mentol.

La mezcla líquida se atomiza y se seca con un secador por atomizado para formar partículas secas que luego se muelen con energía fluida para formar la composición de polvo seco.

El secador por atomizado fue un secador por atomizado Buchi B-290 (comercializado por Buchi Corp., DE, Estados Unidos). La mezcla líquida se proporcionó al secador por atomizado por chorro de aire a una velocidad de flujo de 2 ml/min a una presión de atomización de 5 bar. La temperatura de salida fue de aproximadamente 80 grados centígrados para los ejemplos que utilizan trehalosa.

El molino de energía fluida fue un molino de energía fluida Atritor M3 (comercializado por Atritor Limited, Inglaterra). La velocidad de alimentación al molino fue de aproximadamente 3 gramos por minuto, mediante el uso de una alimentación de inyección accionada por aire comprimido a una presión de aproximadamente 7 bar y una presión de molienda de aproximadamente 4 bar, a temperatura ambiente. El Ejemplo 5 se trituró para crear el Ejemplo 5M y el Ejemplo 6 se trituró para crear el Ejemplo 6M.

Tabla 6 – Formulaciones de polvo de nicotina

Ejemplo	Formulación	pH de la solución en polvo
5	Nicotina al 5 %, ácido láctico (1:1), Trehalosa al 82 %, leucina al 5 %, mentol al 5 %	7,3

ES 3 005 760 T3

6	Nicotina al 5 %, ácido láctico (1:1), Trehalosa al 82 %, leucina al 5 %	7,2
---	--	-----

El ejemplo 5 y el ejemplo 6 se muelen entonces con energía de fluido como se describió anteriormente. Antes de la molienda de energía fluida el Ejemplo 6 tenía una fracción de partículas respirables del 52 % (capaz de alcanzar los pulmones durante la inhalación). Después de la molienda de energía fluida el ejemplo de 6M tenía una fracción de partículas respirables del 70 % (capaz de alcanzar los pulmones durante la inhalación).

Tabla 7 – Tamaño de partícula antes y después de la molienda de energía fluida

Ejemplo	MMAD
5	3,24
6	3,74
5M	2,16
6M	2,54

Tabla 8 informa la distribución de tamaño de las partículas inmediatamente después (t=0) y 7 días (t=7) después del secado por atomizado y la molienda de energía fluida. Las condiciones de almacenamiento fueron de 40 grados centígrados y 75 % de humedad relativa (HR) durante siete días.

Tabla 8

Ejemplo	X ₁₀	X ₅₀	X ₉₀	VMD	Contenido de humedad
5 t=0	0,74	1,79	3,61	2,02	2,59
5 t=7	0,74	1,80	3,66	2,05	2,32
5 M t=0	0,62	1,14	2,32	1,33	2,32
5 M t=7	0,62	1,19	2,50	1,14	2,98
6 t=0	0,82	2,03	4,03	2,27	2,77
6 t=7	0,80	2,03	4,05	2,27	3,02
6 M t=0	0,65	1,34	2,80	1,56	2,94
6 M t=7	0,64	1,32	2,80	1,56	2,99

Las pruebas del panel de expertos se realizaron en el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6 y el Ejemplo 6M. El ejemplo 6M y el ejemplo 5 se consideraron esencialmente iguales en la sensación de inhalación percibida en comparación con el ejemplo 6.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:
 5 combinar nicotina, azúcar y un aminoácido con un portador líquido para formar una mezcla líquida, el aminoácido que comprende leucina; y
 secar por atomizado la mezcla líquida para formar una primera pluralidad de partículas; y
 moler la primera pluralidad de partículas de nicotina para formar una segunda pluralidad de partículas.
2. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la nicotina es una sal de nicotina.
3. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de molienda comprende molienda de energía fluida y la molienda de energía fluida disminuye un diámetro aerodinámico mediano de masa de la primera pluralidad de partículas a un diámetro aerodinámico mediano de masa de la segunda pluralidad de partículas por una relación de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 5:1.
4. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de secado por atomizado forma una primera pluralidad de partículas de nicotina que comprende aproximadamente 90 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 4,5 micrómetros o menos medido por un impactador en cascada y aproximadamente 50 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2,5 micrómetros medido por un impactador en cascada y aproximadamente 10 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 0,85 micrómetros medido por un impactador en cascada.
5. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la etapa de molienda forma una segunda pluralidad de partículas de nicotina que comprende aproximadamente 90 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 3,0 micrómetros medido por un impactador en cascada, y aproximadamente 50 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1,5 micrómetros medido por un impactador en cascada, y aproximadamente 10 % en volumen de las partículas que tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 0,7 micrómetros medido por un impactador en cascada.
6. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la nicotina comprende lactato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina o aspartato de nicotina, y el azúcar es trehalosa.
7. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la nicotina comprende lactato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina o aspartato de nicotina.
8. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, que comprende además empacar la segunda pluralidad de partículas en un elemento consumible de suministro para inhalación.
9. El método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el azúcar comprende lactosa, sacarosa, rafinosa, trehalosa, fructosa, dextrosa, glucosa, maltosa, manitol o sus combinaciones.
10. Una composición de polvo seco, que comprende:
 45 una pluralidad de partículas formadas de nicotina, un azúcar, y un aminoácido que comprende leucina, en donde aproximadamente 90 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 2,8 micrómetros medido por un impactador en cascada, y aproximadamente 50 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 1,35 micrómetros medido por un impactador en cascada, y aproximadamente 10 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 0,65 micrómetros medido por un impactador en cascada.
11. La composición de polvo seco de conformidad con la reivindicación 10 en donde, la nicotina comprende lactato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina, aspartato de nicotina y el azúcar comprende trehalosa.
12. La composición de polvo seco de conformidad con la reivindicación 10 u 11, que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso de nicotina.
13. La composición de polvo seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende aproximadamente 60 % en peso a aproximadamente 95 % en peso de azúcar, y aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de aminoácido.
14. La composición de polvo seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el azúcar comprende lactosa, sacarosa, rafinosa, trehalosa, fructosa, dextrosa, glucosa, maltosa, manitol o sus combinaciones.

15. Un elemento consumible de suministro de inhalación que contiene la composición en polvo seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

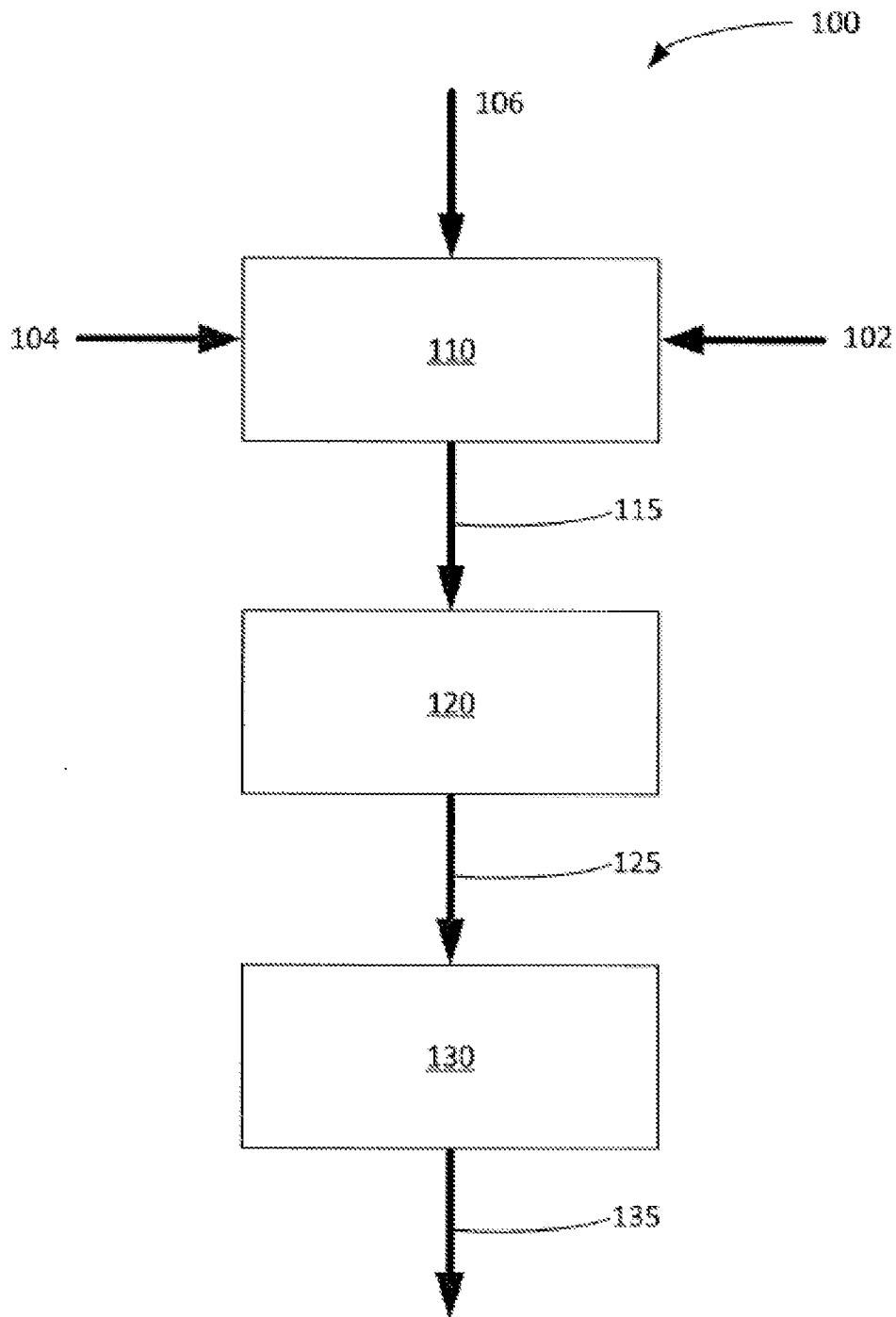


Figura 1