

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 460**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2019** **PCT/EP2019/069943**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2020** **WO20020957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2019** **E 19748488 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024** **EP 3829641**

54 Título: **Nuevas partículas portadoras para formulaciones de polvo seco para inhalación**

30 Prioridad:

27.07.2018 EP 18186078

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

09.10.2024

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT

72 Inventor/es:

GUIDI, TOMASO;
PAUDEL, AMRIT;
ZELLNITZ, SARAH ELISABETH y
TEIXEIRA PINTO, JOANA FILIPA FERNANDES

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 981 460 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

Nuevas partículas portadoras para formulaciones de polvo seco para inhalación

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a partículas portadoras para usar en formulaciones de polvo seco para inhalación y procesos para su preparación.

10 Antecedentes de la invención

La terapia con fármacos por inhalación de polvo seco (DPI) se ha usado durante muchos años para tratar afecciones respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades sistémicas. El documento EP 2 601 973 describe partículas de pulverización secadas para inhalación que comprenden manitol en el intervalo de tamaño de 1-100 micrómetros.

El documento WO 2011/069197 describe partículas inhalables de tamaño respirable (1-300 micrómetros) que comprenden dos o más fármacos y manitol al menos parcialmente en forma cristalina, los documentos EP 2 601 973 y WO 2011/069197 se refieren a partículas, obtenidas por secado por pulverización, que combinan el ingrediente activo y el excipiente (por ejemplo, manitol) juntos en una sola partícula.

El documento WO 02/15880 describe procesos para la producción de manitol en polvo que fluye libre para usar en inhaladores de polvo. Las partículas pueden tener un tamaño de distribución de 1 a 200 micrómetros, pero sólo se describen específicamente partículas que tienen un tamaño de 1-20 micrómetros.

En comparación con la ingesta de fármacos orales, sólo se necesitan dosis relativamente pequeñas para una terapia efectiva, ya que se evita y/o se reduce significativamente el metabolismo de primer paso.

Dosis tan pequeñas reducen la exposición del cuerpo al fármaco y minimizan los efectos secundarios. Los efectos adversos sistémicos también se reducen ya que la administración pulmonar tópica suministra el fármaco directamente al lugar de acción. Los regímenes de dosificación más bajos también pueden proporcionar ahorros de costos considerables, particularmente cuando se trata de agentes terapéuticos costosos.

Para que el suministro sea efectivo en los pulmones, se requiere que las partículas del fármaco tengan un tamaño de partícula en el intervalo de unos pocos micrómetros, generalmente de 1-5 micras.

Las formulaciones de polvo seco típicamente se formulan por la mezcla del fármaco con partículas portadoras gruesas, que da origen a una mezcla ordenada donde las partículas activas micronizadas se adhieren a la superficie de las partículas portadoras mientras están en el dispositivo inhalador.

El portador hace que el polvo micronizado sea menos cohesivo y mejora su fluidez, lo que facilita la manipulación del polvo durante el proceso de fabricación (vertido, dosificación de llenado, etc.). Además, el portador actúa como agente de volumen cuando la dosis terapéutica del fármaco está en el intervalo de microgramos.

Durante la inhalación, las partículas del fármaco se separan de la superficie de las partículas portadoras y penetran en la parte inferior de los pulmones, mientras que las partículas portadoras más grandes se depositan principalmente en la cavidad orofaríngea.

El desprendimiento de las partículas del fármaco de la superficie del portador se considera el factor más crítico que rige la disponibilidad del medicamento en los pulmones. Esto dependerá de la estabilidad mecánica de la mezcla en polvo y de la forma en que ésta se ve influenciada por las características de adhesión entre el fármaco y el portador, y las fuerzas requerida externa para romper los enlaces no covalentes formados entre las partículas adheridas. Los enlaces demasiado fuertes entre las partículas adheridas pueden impedir de hecho la separación de las partículas micronizadas del fármaco de la superficie de las partículas portadoras.

En la técnica se han propuesto diferentes enfoques destinados a modular la adhesión para promover la liberación de las partículas de fármaco de las partículas portadoras y, por tanto, aumentar la fracción respirable. Por ejemplo, para satisfacer dicho propósito, se ha sugerido como solución al problema técnico la adición de partículas finas de excipiente y/o aditivos finos con propiedades lubricantes o antiadherentes (en adelante colectivamente partículas finas). Típicamente, dichas partículas finas tienen un tamaño inferior a 50 micras, preferentemente inferior a 20 micras.

Sin embargo, dado que las partículas finas tienen malas propiedades de flujo, las propiedades de fluidez de

las formulaciones en polvo relevantes tienden a empeorar a medida que aumenta el contenido de partículas finas.

Por otra parte, la vía de inhalación se utiliza cada vez más para ingredientes activos que deben administrarse en dosis únicas bastante altas.

Esto se convierte en una tarea desafiante ya que se sabe que cuanto mayor sea la dosis y, por tanto, la concentración del ingrediente activo, mayor es el riesgo de formar aglomerados desiguales (es decir, partículas micronizadas de fármaco mantenidas juntas por fuertes fuerzas cohesivas) que son perjudiciales para la posibilidad de lograr una buena uniformidad de distribución del fármaco en la mezcla de polvo y, por tanto, una buena precisión de la dosis, así como también una desagregación adecuada tras la inhalación por el paciente. Además, cuanto mayor sea la dosis y, por tanto, la concentración del ingrediente activo, mayor puede ser el número de partículas finas necesarias para tener una fracción respirable satisfactoria.

Una cantidad elevada de un ingrediente activo micronizado y/o partículas finas de excipiente puede tener un efecto perjudicial sobre la fluidez de la formulación relevante, lo que a su vez afectaría a la capacidad del dispositivo de suministrar la dosis correcta tras la activación del inhalador.

Por lo tanto, sería ventajoso para proporcionar partículas portadoras capaces de acomodar cantidades bastante altas de fármacos micronizados, sin poner en peligro las propiedades de flujo de las formulaciones en polvo relevantes.

Sería incluso más ventajoso para proporcionar partículas portadoras capaces de acomodar cantidades bastante altas de fármacos micronizados, y que mantiene al mismo tiempo un buen rendimiento del aerosol sin usar partículas finas de excipiente y/o aditivos finos.

El problema se resuelve mediante las partículas portadoras de la presente invención y el proceso de preparación de las mismas.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención, como se establece de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, está dirigida a partículas solidificadas por pulverización fundidas (por ejemplo, congeladas por pulverización) que consisten en manitol para su uso como un portador para formulaciones de polvo seco para inhalación, dichas partículas tienen un diámetro de volumen en el intervalo de 30 a 300 micrómetros, de manera que dichas partículas se caracterizan por una forma regular representada por un factor de forma comprendido entre 0,80 y 1,00, preferentemente entre 0,90 y 1,00, con mayor preferencia entre 0,95 y 1,00, son dichas partículas obtenible mediante un proceso que comprende las etapas de:

- i) calentar manitol hasta su fusión completa;
- ii) pulverizar el manitol fundido mediante una tobera adecuada en la cámara de congelación por pulverización para obtener microgotas;
- iii) enfriar las microgotas para inducir la solidificación y la formación de partículas,
- iv) separar las partículas obtenidas;
- v) someter las partículas a una etapa de acondicionamiento.

En un segundo aspecto, la invención se dirige a un proceso para preparar las partículas congeladas por pulverización reivindicadas, dicho proceso comprende las siguientes etapas:

- i) calentar manitol hasta su fusión completa;
- ii) pulverizar el manitol fundido mediante una tobera adecuada en la cámara de congelación por pulverización para obtener microgotas;
- iii) enfriar las microgotas para inducir la solidificación y la formación de partículas;
- iv) separar las partículas obtenidas; y
- v) someter las partículas a una etapa de acondicionamiento.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación que comprende las partículas portadoras de la invención y uno o más ingredientes activos.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un inhalador de polvo seco relleno con la composición farmacéutica de polvo seco antes mencionada.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar la composición farmacéutica antes mencionada que comprende una etapa de mezclar las partículas portadoras de la invención con uno o más ingredientes activos en un mezclador de alto cizallamiento.

En un aspecto adicional, la invención también se dirige a un empaque que comprende una formulación farmacéutica en polvo seco de acuerdo con la invención y un inhalador de polvo seco.

Definiciones

A menos que se especifique de cualquier otra manera los términos "fármaco activo", "ingrediente activo", "activo" y "sustancia activa", "compuesto activo" y "agente terapéutico" se usan como sinónimos.

El término "micras" se usa como sinónimo de "micrómetros".

En términos generales, el tamaño de las partículas se cuantifica por medición de un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro de volumen, por difracción láser.

El tamaño de partícula también puede cuantificarse por medición del diámetro de la masa por medio de instrumentos y técnicas adecuadas conocidas por expertos tales como tamizaje.

El diámetro de volumen (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (se asume que el tamaño sea independiente de la densidad de las partículas).

Alternativamente, el tamaño de partícula se puede expresar en términos de diámetro de volumen. En particular, la distribución del tamaño de partículas se puede expresar en términos de: i) el diámetro medio de volumen (VMD), que corresponde al diámetro del 50 por ciento en peso de las partículas, por ejemplo, $d(v0,5)$, y ii) el diámetro de volumen (VD) en micras del 10 % y 90 % de las partículas, respectivamente, por ejemplo, $d(v0,1)$ y $d(v0,9)$.

El término "partículas finas" se refiere a partículas que tienen un diámetro de volumen medio preferentemente inferior a 20 micras, con mayor preferencia inferior a 15 micras, hechas de un excipiente fisiológicamente aceptable y/o hechas de un aditivo con propiedades lubricantes o antiadherentes, o su mezcla.

El término "buenas propiedades de flujo" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de garantizar un suministro preciso y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

Las características del flujo se pueden evaluar al medir el índice de Carr; generalmente se considera que un índice de Carr inferior a 25 indica buenas características de flujo.

Alternativamente, las características de flujo se pueden evaluar al medir el coeficiente de función de flujo (ffc) con un módulo de celda de cizallamiento de un reómetro de polvo. Según el valor de ffc, el polvo se puede clasificar como endurecido ($ffc \leq 1$), muy cohesivo (ffc 1-2), cohesivo (ffc 2-4) a que fluye fácilmente (ffc 4-10) y que fluye libre ($ffc \geq 10$). Generalmente se toma un valor superior a 10 para indicar un polvo que fluye libremente y buenas características de flujo.

La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en donde, tras la mezcla, la uniformidad del contenido del ingrediente activo, expresada como desviación estándar relativa (RSD), es inferior al 5 %.

La expresión "físicamente estable en el dispositivo antes de usar" se refiere a una formulación en donde las partículas activas no se segregan y/o se desprenden sustancialmente de la superficie de las partículas portadoras tanto durante la fabricación del polvo seco como en el dispositivo de suministro antes de usar.

La expresión "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas de ingrediente activo que llegarían a los pulmones profundos de un paciente. La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas (FPF), se evalúa comúnmente mediante el uso *in vitro* de un aparato adecuado, típicamente el impactador en cascada multietapa o el impulsor de líquido de múltiples etapas (MLSI), el impactador de detección rápida (FSI) o el impactador de próxima generación (NGI) de acuerdo con los procedimientos informados en las Farmacopeas comunes. Se calcula mediante la relación entre la dosis respirable y la dosis suministrada (emitida).

La dosis suministrada se calcula a partir de la deposición acumulativa del fármaco en las etapas del aparato, mientras que la dosis respirable (dosis de partículas finas) se calcula a partir de la deposición en las etapas correspondientes a partículas que tienen un diámetro $\leq 5,0$ micras. El experto en la técnica deberá ajustar otros parámetros como el flujo de inspiración, de acuerdo con las pautas reportadas en las Farmacopeas comunes.

Una fracción respirable superior al 30 % es un índice de buen rendimiento inhalatorio.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de ingrediente activo que cuando se

suministra en los pulmones a través de una formulación de polvo seco, como se describió en la presente descripción, proporciona el efecto biológico deseado.

"Dosis única" significa la cantidad de ingrediente activo administrada de una vez por inhalación tras el accionamiento del inhalador.

El término "accionamiento" significa la liberación de ingrediente activo del dispositivo mediante una única activación (por ejemplo, mecánica o respiración).

La definición de "dosis única terapéuticamente efectiva bastante alta" significa una dosis nominal igual o superior a 800 microgramos (μg).

La expresión "mezclador de alto cizallamiento" se refiere a un mezclador en donde un rotor o impulsor, junto con un componente estacionario conocido como estator, se usa en un tanque que contiene el polvo a mezclar para crear un cizallamiento.

El término "manitol" se refiere a las tres formas polimórficas de manitol: α , β y δ . La forma β es la forma termodinámicamente estable a 20 °C y más. La forma δ es la forma de manitol con el punto de fusión más bajo. La forma δ es termodinámicamente inestable y puede transformarse espontáneamente a la forma β , más termodinámicamente estable. La transición polimórfica de δ a β puede desencadenarse, por ejemplo, por la humedad.

Figuras

Figura 1 - Un diagrama esquemático de un aparato de congelación por pulverización.

Figura 2 - Imágenes SEM de partículas de manitol.

Figura 3 - patrón WAXS del manitol congelado por pulverización durante 6 meses (estudio de estabilidad).

Figura 4 - Patrón WAXS posterior a la preparación y acondicionamiento del manitol congelado por pulverización.

Figura 5 - Patrón WAXS posterior a la preparación y acondicionamiento del manitol congelado por pulverización (ampliado).

Figura 6 - Imágenes de microscopía óptica.

Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a partículas congeladas por pulverización hechas de manitol para su uso como un portador para formulaciones de polvo seco para inhalación.

La congelación por pulverización, también conocida como enfriamiento por pulverización, es un proceso sin disolventes que transforma una masa fundida en partículas esféricas bien definidas.

En la Figura 1 se muestra un diagrama esquemático representativo de un aparato de congelación por pulverización:

La muestra fundida se alimenta desde un contenedor de líquido calentado (1) a una tobera calentada (2) se pulveriza la muestra dentro de una cámara de congelación (3). La tobera calentada y el contenedor calentado están conectados a las líneas de suministro de gas comprimido (4) y (5). El aire se alimenta a la parte superior de la cámara de congelación (3) a través de un filtro de entrada HEPA (Aire de Partículas de Alta Eficiencia) (6) conectado a un intercambiador de calor (7) y una unidad enfriadora (8). El aire de la cámara (3) se descarga a través de un filtro HEPA de salida (9) y un ventilador (10) a una salida de escape (11).

Las partículas secas se recuperan de la parte inferior de la cámara de congelación (3) a través de un conducto de salida (12) alimentado con gas comprimido suministrado desde las líneas de suministro de gas (13) y (14).

Pueden ser usados otros aparatos similares al trabajar según los mismos principios.

El manitol se utiliza porque, a diferencia de otros azúcares como la lactosa, no se produce ninguna degradación durante la fusión.

Todas las partículas tendrán un tamaño de partícula, expresado como masa o diámetro de volumen, en el intervalo de 30 a 300 micrómetros.

En una modalidad preferida de la invención, cuando se expresa como diámetro de volumen, la distribución del tamaño de partícula de las partículas portadoras cumple los siguientes parámetros: $d(v,0,1)$ comprendido entre 25 y 45 micras, $d(v,0,5)$ comprendido entre 70 y 110 micras y $d(v,0,9)$ comprendido entre 150 y 220

micras.

El ancho de la distribución del tamaño de partícula de dichas partículas portadoras, expresada como intervalo, podría estar comprendida ventajosamente entre 1,3 y 2,2, preferentemente entre 1,6 y 2,0. De acuerdo a Chew y otros J en el documento Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168, el intervalo corresponde a $[d(v,0,9)d(v,0,1)]/d(v,0,5)$.

El factor de forma se usa para caracterizar la forma de las partículas portadoras de la invención.

En consecuencia, las partículas portadoras de la invención se caracterizan por un factor de forma comprendido entre 0,80 y 1,00, preferentemente entre 0,90 y 1,00, con mayor preferencia entre 0,95 y 1,00.

El factor de forma se determina de acuerdo con la siguiente ecuación informada en el documento de Kumar S y otros Curr Appl. Phys. Influence of metal powder shape on drag coefficient in a spray jet, 2009, 9, 678-682

$$SF = 1/RN$$

en donde:

RN indica la redondez de la partícula y se calcula al aplicar la siguiente fórmula:

$$RN = p^2 / 4\pi A$$

en donde p y A son los valores medios de perímetro y área, respectivamente, de diez partículas esféricas medidos a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM).

Alternativamente, el perímetro y el área medios se pueden medir con un microscopio óptico.

En el documento de Kumar S y otros se informa que el factor de forma (SF) del círculo es 1,00. También se informa que la desviación de la unidad conduce a la irregularidad de la partícula, pero se puede considerar que las partículas con un valor SF superior a 0,8 tienen forma esférica.

En una modalidad típica, las partículas portadoras generadas mostraron un factor de forma de 0,986 medido por Malvern Morphology G3 Ver. 8.12 (Malvern Instruments Inc, Pensilvania, EE. UU.).

También se puede usar Microscopía electrónica de barrido (SEM) o microscopía óptica para apreciar cualitativamente las características de las micropartículas de polvo de la invención, tales como la forma de las partículas y su morfología de superficie.

Las partículas portadoras de la invención muestran una fluidez mejorada que podría medirse, por ejemplo, con un reómetro de polvo FT4 (Freeman Technology, Tewkesbury, Reino Unido). En consecuencia, las partículas portadoras de la invención se caracterizan por un valor de ffc superior a 10, típicamente entre 14 y 16.

También se pueden usar varios otros métodos para determinar las características de las partículas portadoras de la invención, por ejemplo, la densidad verdadera, las densidades aparente y compactada, y el área superficial específica.

La densidad verdadera de las partículas de la invención se puede medir mediante picnometría de helio (picnómetro: AccuPyc II 1340, Micromeritics, Norcross, GA, EE. UU.) de acuerdo con el siguiente procedimiento: 20 purgas a 19,5 psi y cinco corridas analíticas a 19,5 psi con una velocidad de equilibrio de 0,0050 psi/min. Se midió el volumen de partículas, lo que permitió calcular la densidad de las partículas.

Típicamente, la densidad verdadera está comprendida entre 1,3 y 1,6 g/cm³, preferentemente entre 1,4 y 1,5 g/cm³.

Las densidades aparente y compactada se pueden determinar de acuerdo con métodos conocidos.

Por ejemplo, la muestra se insertó en un cilindro de 10 ml hasta alcanzar el 70-90 % del volumen (se registra el peso y la altura exactos en el cilindro).

La densidad en masa aparente (ABD) se determinó mediante la fórmula

$$ABD = M / V_0 \text{ (expresado en g/ml)}$$

donde M es el peso de la muestra y V₀ es el volumen inicial de la muestra en el cilindro.

Típicamente, la densidad en masa aparente está comprendida entre 0,55 y 0,75 g/ml, preferentemente entre 0,6 y 0,7 g/ml.

Se aplicaron un número progresivo de golpes: Se registraron 10, 40, 50, 100, 300, 250 y 500 y el correspondiente volumen en masa compactada extraída. El análisis se completó con 1250 golpes en total si la altura no cambia en la etapa de 250 a 500 golpes: si se observa un cambio, se agregan 1250 golpes adicionales hasta alcanzar el equilibrio.

La densidad en masa compactada (TBD) se midió mediante el uso la siguiente fórmula:

$$TBD = M / V_t \text{ (expresado en g/ml)}$$

donde M es el peso de la muestra y V_t es el volumen final de la muestra en el cilindro.

Típicamente, la densidad en masa compactada está comprendida entre 0,7 y 0,9 g/ml, preferentemente entre 0,75 y 0,85 g/ml.

A partir del IBD y el TBD, el índice de Carr se puede calcular mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Carr} = 100 \times (TBD - IBD) / TBD \text{ (expresado en \%)}$$

Típicamente, los valores resultaron ser mucho más bajos que 25, lo que indica que las partículas portadoras de la invención están dotadas de buenas características de flujo.

Se puede determinar el área superficial específica (SSA) por el método de adsorción de nitrógeno Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido.

El área superficial específica de las partículas portadoras de la invención está comprendida entre 0,09 y 0,26 m²/g, preferentemente entre 0,10 y 0,20 m²/g.

Sorprendentemente, las formulaciones farmacéuticas que comprenden las partículas portadoras de la invención pueden dar lugar a buenos rendimientos de aerosol sin usar partículas finas de excipiente y/o aditivos finos.

Además, si la mezcla se produce en un mezclador de alto cizallamiento durante tiempos de mezcla cortos (iguales o inferiores a 20 minutos), dichas formulaciones exhiben una buena homogeneidad de ingredientes activos que se suministran en dosis bastante altas, por ejemplo, a 800 microgramos por disparo del inhalador.

Sin embargo, se podría lograr una buena homogeneidad al someter el polvo a tiempos de mezclado más largos mediante el uso de mezcladores convencionales.

Dichas características óptimas son los resultados del proceso utilizado para preparar las partículas portadoras.

Por lo tanto, la invención se dirige a un proceso para preparar las partículas portadoras de la invención, dicho proceso comprende las siguientes etapas:

- i) calentar manitol hasta su fusión completa;
- ii) pulverizar el manitol fundido mediante una tobera adecuada (2) en la cámara de congelación por pulverización (3) para obtener microgotas;
- iii) enfriar las microgotas para inducir la solidificación y la formación de partículas,
- iv) separar las partículas obtenidas;
- v) someter las partículas a una etapa de acondicionamiento.

El manitol está disponible comercialmente y puede usarse en cada una de sus formas polimórficas cristalinas (formas α, β y δ) y/o una mezcla de ellas, así como también en forma amorfa y/o cristalina, así como también una mezcla de ellas.

Los aparatos de congelación por pulverización están disponibles comercialmente, por ejemplo, en ProCepT (Zelzate, Bélgica).

Ventajosamente, en la etapa i), el manitol se calienta a una temperatura de al menos 185 °C,

preferentemente de 190 a 200 °C al vacío.

En la etapa ii), como tobera adecuada puede ser usada una tobera bifluido.

5 Alternativamente, podrían utilizarse ventajosamente otros tipos de toberas tales como atomizador ultrasónico y atomizador rotatorio.

10 El experto ajustará los parámetros relacionados con el tipo de tobera, su diámetro interior, la presión y la velocidad de pulverización en dependencia del tamaño del lote.

Típicamente, para obtener partículas portadoras con el tamaño de partícula como se reivindicó, el diámetro interior de una tobera bifluido es de 1,2 mm y la velocidad de pulverización se ajusta a un intervalo entre 18,3 y 21,5 g/min. El aire de la tobera se ajusta a 5 l/min correspondiente a una presión de 0,44 bar.

15 El enfriamiento de las microgotas en la etapa iii) podría lograrse mediante temperatura ambiente o al aplicar aire de enfriamiento durante la pulverización a una temperatura de al menos -10 a -20 °C.

20 En algunos aparatos, la solidificación de fusión por pulverización de las partículas se podría lograr al verter las microgotas en nitrógeno líquido.

En la etapa iv), las partículas se separan a continuación de la corriente de gas, por ejemplo, en un filtro ciclónico y/o de bolsa.

25 Dado que durante la solidificación se produce la formación de la forma δ metaestable de manitol, las partículas en la etapa v) se someten a una etapa de acondicionamiento para convertir la forma metaestable en la forma β estable.

30 Ventajosamente, la etapa de acondicionamiento se realiza al exponer el polvo a temperatura ambiente en una cámara sellada a una humedad relativa del 90-97 %, preferentemente del 93 %, durante 12 - 48 horas, preferentemente 24 horas.

El ambiente de humedad deseado podría obtenerse con una solución salina saturada de sulfato de potasio o nitrato de potasio, preferentemente nitrato de potasio.

35 La transición de la forma δ a la forma β se puede monitorear mediante DSC o análisis WAXS de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto.

Una vez que toda la forma δ se convierte en polimorfos más estables, no se pueden observar más cambios.

40 La dispersión de rayos X de gran ángulo (WAXS) puede ser usado para determinar la cristalinidad y las formas polimórficas de las muestras de polvo. Las mediciones deben realizarse a temperatura ambiente mediante el uso de un sistema de cámara de enfoque puntual S3 - cámara MICRO (Bruker AXS GmbH, Alemania). Las muestras deben llenarse en capilares de vidrio de 2 mm de diámetro y analizarse con rotación constante (9 rpm/min) durante 600 s a 30 conteos/s.

45 Los resultados de WAXS después del acondicionamiento pueden revelar la desaparición del pico de Bragg característico de la forma δ a ca. 22° y la aparición de forma β de pico de Bragg más prominente a ca. 23°. Si este es el caso, se puede concluir que el procedimiento de acondicionamiento seleccionado tuvo éxito en producir la transición polimórfica deseada de δ a β .

50 Alternativamente, un calorímetro diferencial de barrido (DSC 204F1 Phoenix®, Netzsch GmbH, Selb, Alemania) con las siguientes configuraciones puede usarse para la caracterización de estado sólido.

- Masa de muestras de 10-12 mg (n = 3)
- cacerolas de aluminio selladas con tapa perforada
- calentamiento de 25 a 200 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min mediante el uso de nitrógeno puro como gas de purga a un régimen de flujo de 20 ml/min.

60 Las partículas de manitol están sustancialmente presentes en forma cristalina.

Ventajosamente, el grado de cristalinidad, expresado como % en peso de las partículas cristalinas con respecto al peso total de las partículas, es superior al 90 %, preferentemente superior al 95 %.

65 La cristalinidad y su extensión se pueden determinar mediante el uso de difracción de rayos X en polvo u otras técnicas conocidas por el experto, tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC), dispersión de rayos X de gran ángulo (WAXS) o microcalorimetría.

Las partículas portadoras acondicionadas resultaron ser físicamente estables durante al menos 6 meses a temperatura ambiente, se hace posible para proporcionar formulaciones farmacéuticas estables.

Por lo tanto, la invención también se dirige a una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación que comprende las partículas portadoras de la invención en una mezcla física con uno o más ingredientes activos.

El ingrediente activo puede ser prácticamente cualquier compuesto farmacéuticamente activo que pueda administrarse por inhalación en polvos secos.

Para que la sustancia activa sea inhalable, es decir, que pueda pasar al pulmón profundo, como a los bronquiolos terminales y a los conductos y sacos alveolares, debe estar en forma de partículas con una partícula de diámetro medio (medido como diámetro medio en masa) a lo máximo de aproximadamente 10 micras, por ejemplo, de 1 a 10 micras, y preferentemente de 1 a 6 micras. Tales partículas micronizadas pueden obtenerse de una manera conocida per se, por ejemplo, mediante micronización, precipitación controlada a partir de solventes seleccionados, secado por pulverización, fluidos supercríticos, o de acuerdo con los procesos descritos en los documentos WO 2004/073827, WO 2008/155570, WO 2008/114052 y WO 2010/007447.

La cantidad terapéutica de la sustancia activa puede variar dentro de amplios límites en dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, el tipo y la gravedad de la afección a tratar y la afección del paciente que necesita tratamiento.

Típicamente, las partículas de sustancia activa se añaden a las partículas portadoras de la invención y se mezclan de acuerdo con procedimientos conocidos, preferentemente en un mezclador de alto cizallamiento.

Los mezcladores de alto cizallamiento típicos son P 100 y P 300 (Diosna GmbH, Alemania), Roto Mix (IMA, Italia) y Cyclomix™ (Hosokawa Micron Group Ltd, Japón).

En particular, el experto ajustará la velocidad de rotación del mezclador y el tiempo de mezclado para obtener una buena uniformidad de distribución del ingrediente activo en la formulación.

Típicamente, se logra una excelente uniformidad de distribución del ingrediente activo en un mezclador de alto cizallamiento al aplicar un tiempo de mezclado de al menos 5 minutos y una velocidad de 100-500 rpm, preferentemente durante 20 minutos a una velocidad de 100-250 rpm.

Como ejemplo, los ingredientes activos pueden elegirse entre agonistas de β_2 de acción corta y acción prolongada tales como terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, olodaterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina o hexoprenalina o sales y/o formas solvatos de los mismos; anticolinérgicos de acción corta y de acción prolongada tales como tiotropio, ipratropio, oxitropio, oxibutinina, aclidinio, tropio, glicopirronio o los compuestos conocidos con los códigos GSK 573719 y GSK 1160274, en forma de sales y/o formas de solvato de los mismos; compuestos bifuncionales antagonistas muscarínicos y agonistas de β_2 (MABA) para inhalación tales como GSK 961081; inhibidores de elastasa de neutrófilos tales como ONO-6818 y MK0339; inhibidores de la quinasa map p38 tales como VX-702, SB-681323 y GW-856553; corticosteroides de acción corta y de acción prolongada tales como butixocart, rofleponida, flunisolid, budesonida, ciclesonida, mometasona y su éster, es decir furoato, fluticasona y su éster, es decir propionato y furoato, beclometasona y su éster, es decir propionato, loteprednol o formas acetónido y solvato de triamcinolona de los mismos; antagonistas de leucotrienos, tales como andolast, iralukast, pranlukast, imitrodast, seratrodist, zileuton, zafirlukast o montelukast; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como filaminast, piclamilast o roflumilast; un inhibidor de PAF, tal como apafant, rorapafant o israpafant; analgésicos tales como morfina, fentanilo, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina o metadona; agentes potenciadores tales como sildenafil, alprostadil o fentolamina; o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos o clases de compuestos anteriores. En la medida en que cualquiera de estos compuestos posea centros quirales, los compuestos pueden usarse en forma ópticamente pura o pueden presentarse como mezclas diastereoméricas o mezclas racémicas.

Las formulaciones de polvo seco también pueden contener como ingredientes activos antibióticos tales como ciprofloxacina, levofloxacina y colistina, tobramicina, amikacina y gentamicina; proteínas tales como insulina y α_1 -antitripsina; medicamentos antivirales como zanamivir y ribavirina; agentes antimicóticos como itraconazol e inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-5 como sildenafil y tadalafil. Preferentemente, las formulaciones de polvo seco para inhalación que comprenden las partículas portadoras de la invención y uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases de compuestos bifuncionales antagonistas muscarínicos y agonistas de β_2 (MABA), inhibidores de la elastasa de neutrófilos, inhibidores de la quinasa map p38, corticosteroides de acción corta y de acción prolongada e inhibidores de la fosfodiesterasa.

La concentración del ingrediente activo en la formulación en polvo dependerá del peso en el disparo suministrada al accionar el inhalador.

Por ejemplo, se considera una dosis única esperada de 800 microgramos, si el peso del disparo de la formulación suministrada al accionar el inhalador es de 10 mg, esto corresponde a una concentración del ingrediente activo del 8 % p/p.

De manera análoga, para un peso de inyección de 20 mg, la concentración del ingrediente activo sería del 4 % p/v.

En una modalidad preferida, las formulaciones de polvo seco que comprenden las partículas portadoras de la invención son particularmente útiles para la administración de ingredientes activos que se suministran por accionamiento del inhalador en dosis únicas que oscilan entre 800 microgramos y 1 mg.

Aunque no es esencial lograr buenos rendimientos del aerosol, la formulación en polvo puede comprender además una fracción de partículas finas que tienen un diámetro de volumen medio inferior a 20 micras, más ventajosamente inferior a 15 micras, preferentemente inferior a 10 micras.

Dichas partículas finas pueden estar hechas de un excipiente fisiológicamente aceptable como se define anteriormente y/o pueden estar hechas de un material aditivo seleccionado de la clase de los antiadherentes tales como los aminoácidos, por ejemplo, leucina e isoleucina, o de la clase de lubricantes tales como estearato de magnesio; estearil fumarato de sodio, alcohol estearílico, ácido esteárico y monopalmitato de sacarosa.

En una modalidad particular, las partículas finas pueden estar compuestas de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y partículas de un aditivo en cualquier relación, y se preparan de acuerdo con las enseñanzas del documento WO 01/78695.

En otra modalidad, las partículas finas pueden consistir en una mezcla de 90 a 99,5 por ciento en peso de partículas de alfa-lactosa monohidrato y 0,5 a 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro en volumen inferior de 12 micras, y el diámetro medio en volumen de dichas partículas está comprendido entre 4 y 6 micras.

Dichas partículas finas podrían añadirse a la formulación y mezclarse de acuerdo con métodos conocidos.

La formulación de polvo seco para inhalación que comprende las partículas portadoras de la invención se puede utilizar con cualquier inhalador de polvo seco.

Los inhaladores de polvo seco se pueden dividir principalmente en: i) inhaladores monodosis (dosis unitarias), para la administración de dosis únicas subdivididas del compuesto activo; ii) inhaladores multidosis predosificados o inhaladores de reservorio precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Las formulaciones de polvo seco pueden presentarse en forma de dosificación unitaria. Las composiciones de polvo seco para suministro tópico al pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina o blísteres, por ejemplo, de hoja de aluminio laminado, para usar en un inhalador o insuflador.

La formulación de polvo seco de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para inhaladores de polvo seco multidosis que comprenden un reservorio del que pueden extraerse dosis terapéuticas individuales bajo demanda mediante el accionamiento del dispositivo.

Un dispositivo multidosis preferido es el inhalador descrito en el documento WO 2004/012801, en particular desde la primera línea de la página 1 hasta la última línea de la página 39.

Otros dispositivos multidosis que pueden usarse son, por ejemplo, el ELLIPTA[™] o DISKUS[™] de GlaxoSmithKline, el TURBOHALER[™] de AstraZeneca, TWISTHALER[™] de Schering y CLICKHALER[™] de Innovata.

Como ejemplos de dispositivos monodosis comercializados se puede citar ROTOHALER[™] de GlaxoSmithKline y HANDIHALER[™] de Boehringer Ingelheim.

Los siguientes ejemplos ilustran en detalle la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de las partículas portadoras de manitol de la invención

Manitol Pearlitol 300DC se adquirió de Roquette (Francia).

Se usó un aparato de congelación por pulverización disponible en ProCepT (Bélgica).

5 Se prepararon tres muestras diferentes (60 g, 2 x 500 g que comprenden 4 veces 125 g).

Se calentó manitol a 200 °C al vacío hasta su completa fusión y se pulverizó a través de una tobera bifluido de 1,2 mm de diámetro interior, se aplica aire de refrigeración en la cámara a una temperatura de -7 °C a -10 °C (punto de ajuste de temperatura del enfriador -20 °C), en la cámara de solidificación.

10 Las partículas obtenidas (rendimiento: aproximadamente 45 %) se separaron de la corriente de gas en un filtro ciclónico.

15 La formación de δ manitol durante la congelación por pulverización generó preocupación sobre la estabilidad de las partículas finales. De hecho, la forma δ es un polimorfo metaestable de manitol que tiene 2 polimorfos estables (α y β). El estudio de estabilidad de un mes del lote seleccionado de congelación por pulverización mostró que la forma δ detectada después de WAXS se convierte en la forma estable β o α con el tiempo (Figura 3). Sin embargo, la forma δ podría convertirse con éxito en un manitol β estable con una etapa de acondicionamiento posterior a la congelación por pulverización (24 h a 93 % de humedad relativa con una solución salina saturada de nitrato de potasio en una cámara sellada) (Figuras 4 y 5). El material acondicionado es estable hasta por 6 meses (Figura 3).

25 La morfología de las partículas se examinó mediante el uso de un microscopio electrónico de barrido (SEM) (Zeiss Ultra 55, Zeiss, Oberkochen, Alemania) que opera a 5 kV. Las muestras se montaron sobre una cinta de carbono y se pulverizaron con oro-paladio antes del análisis (Figura 2).

30 El análisis del factor de forma se realizó de la siguiente manera. Se aisló una muestra del polvo congelado pulverizado por medio de una espátula graduada (19 mm³ de muestra), la alícuota se cargó en el soporte de muestra Morphology G3 (sistema de análisis de imágenes de microscopía óptica, Malvern Morphology G3 Ver. 8.12) y se dispersó en un portaobjetos de vidrio específica con una presión controlada (1 bar) mediante el uso una cámara de dispersión específica. El análisis de la imagen se realizó mediante el uso de un objetivo de 5x en un área seleccionada (un área circular con un radio de 25 mm) para garantizar al menos 20 000 partículas medidas. Los parámetros de medición se configuraron para adquirir partículas individuales para el análisis de forma y cualquier anomalía de muestreo, es decir, se eliminaron múltiples partículas mediante un filtro de software.

40 El factor de redondez (RN) se determinó mediante el uso de la ecuación $RN = p/2\sqrt{4\pi A}$, donde p es el perímetro y A es el área. El software Morphology calculó el factor de Forma de Partícula (PSF) mediante el uso de la ecuación $1/RN$ (este factor se denomina Circularidad HS en la terminología de Malvern Morphology). El polvo exhibió una morfología esférica uniforme como lo demuestran la microscopía óptica y las imágenes SEM (Figuras 2 y 6). El factor de forma de partícula (PSF), determinado mediante análisis de imágenes de ~40 000 partículas individuales, arrojó un valor promedio de 0,986 y confirmó la morfología esférica de las partículas.

45 El estado físico se investigó por WAXS a temperatura ambiente mediante el uso de un sistema de cámara de enfoque puntual S3 - MICRO cámara (Bruker AXS GmbH, Alemania). Las muestras se llenaron en capilares de vidrio de 2 mm de diámetro y se analizaron bajo rotación constante (9 rpm/min) durante 600 s a 30 conteos/s.

50 Los resultados de WAXS indican que el patrón de picos encontrado de la muestra acondicionada corresponde a una mezcla de polimorfos α y β (el manitol δ da lugar a manitol β), predominantemente α (Burger y otros, Journal of Pharmaceutical Science, 2000, Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol).

55 Su caracterización micromerítica se informó de acuerdo con los siguientes métodos.

60 El tamaño de partícula se determinó por difracción láser mediante el uso de una lente R1 (Sympatec HELOS). Se dispersó una muestra del polvo para dos condiciones de medición mediante el uso una presión de aire de 0,5 y 3 bar respectivamente (Sympatec RODOS) y se tomaron muestras a una velocidad de 5 m/s desde una unidad dosificadora de temperatura y humedad controlada (Sympatec ASPIROS). Los valores promedio de $d[v, 10]$, $d[v, 50]$, $d[v, 90]$ se calcularon a partir de mediciones por triplicado.

El intervalo se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$65 \quad \text{Intervalo} = [d(v, 0.9) - d(v, 0.1)]/d(v, 0.5)$$

El área superficial específica de las partículas de manitol se investigó mediante el uso de Micromeritics Tristar II 3020 (Norcross, EE. UU.). Todas las muestras se secaron al vacío durante dos días a 25 °C mediante el uso de la unidad de desgasificación Micromeritics VacPrep 061 (Norcross, EE. UU.). Las mediciones se realizaron mediante el uso de isothermas de adsorción y desorción de nitrógeno a la temperatura del N₂ líquido (-196 °C); es usada la teoría de la adsorción de Brunauer, Emmett y Teller (BET) (Emmett, 1936) para calcular el área superficial específica, mediante el uso de un intervalo de presión de 0,05-0,30 normalizado a la presión de saturación del adsorbato.

Es usado 1,5 g de polvo, lo que dio como resultado factores de correlación BET superiores a 0,999, lo que indica la aplicabilidad del método. Cada medición se realizó por triplicado.

La densidad verdadera se determinó mediante picnometría de helio (AccuPyc II 1340, Micromeritics, EE. UU.). Las muestras de polvo se pesaron con precisión y se midió su volumen en cinco corridas consecutivas, mediante el uso de 20 purgas de gas a 19,5 psi con una velocidad de equilibrio de 0,005 psi/min. La densidad de las partículas se calculó como la relación entre la masa y el volumen de la muestra.

Las características de los tres lotes se informan en la Tabla 1.

Tabla 1

	Escala lote 60 g	Lote 500 g n.1	Lote 500 g n.2
Área superficial específica (m ² /g)	0,1621	0,1467	0,1173
Densidad verdadera [g/cm ³]	1,4373	1,4533	1,4569
PSD (X ₁₀ - μm)	31,07	32,0	31,2
PSD (X ₅₀ - μm)	94,08	89,0	88,3
PSD (X ₉₀ - μm)	208,20	189,6	184,1
PSD (Intervalo - μm)	1,8	1,8	1,7

Ejemplo 2: Preparación de formulaciones que comprenden las partículas portadoras de la invención.

El compuesto éster 1-(S)-1-[(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)fenil]-2-[(3,5-dicloro-1-oxi)-4-piridinil]etilico de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-[(metanosulfonil)-amino]-benzoico, citado en lo sucesivo como CHF 6001, se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO 2010/089107.

Se prepararon partículas de manitol como se informa en el Ejemplo 1.

Las formulaciones CHF 6001 (tamaño de lote 25 g) que contiene 4 % p/p de fármaco se prepararon por mezcla en un mezclador de alto cizallamiento (Hosokawa Lab Cyclomix, Japón) durante 20 minutos a 100 rpm o 250 rpm.

La homogeneidad de las mezclas preparadas se comprobó al final del proceso de mezclado. Para cada formulación se recogieron diez muestras (de 20 a 60 mg cada una) de diferentes puntos del lecho de polvo. Cada muestra se disolvió en 50 ml de un solvente apropiado (CH₃CN/agua solución 60:40 v/v) y la cuantificación del fármaco se realizó mediante HPLC-UV.

Se asumió homogeneidad con un coeficiente de variación (calculado como el porcentaje de la relación entre la desviación estándar y el valor medio de las diez mediciones) inferior al 5 %. El ensayo se expresa como % con respecto a la reivindicación del contenido teórico.

Los resultados se informan en la Tabla 2.

Tabla 2.

Lote	Tiempo de mezcla (min)	Velocidad de Mezcla (RPM)	Ensayo (%)	RSD (%)
Lote 1	20	100	96,6	3,9
Lote 2	20	250	97,0	1,5
Lote 3	20	250	96,8	0,9

Ejemplo 3: Prestaciones Aerodinámicas in vitro

La formulación en polvo del Ejemplo 3 se caracterizó en términos de rendimiento de aerosol después de cargarla en el inhalador de polvo seco multidosis descrito en el documento WO 2004/012801, y conocido como NEXThaler®. El peso promedio del disparo de la formulación en dependencia de la densidad del polvo y para esta formulación es de alrededor de 20 mg. La resistencia nominal de la formulación probada (4 % p/p de carga de fármaco) corresponde a 800 μg/20 mg por disparo.

La evaluación aerodinámica *in vitro* se realizó mediante el uso de un Impactador de Próxima Generación (NGI, Copley Scientific, Reino Unido) equipado con un puerto de inducción USP, un preseparador, siete etapas de impactación y un colector de microorificio final.

- 5 Después de completar el ensamble, el NGI se conectó a una bomba de vacío (y el régimen de flujo a través del impactador se midió mediante un medidor de flujo de masa).

Flujo Crítico (relación P_3/P_2) fue $\leq 0,5$ a un régimen de flujo de muestreo de 60 ml/min.

- 10 Una vez conectado el dispositivo al impactador a través de una boca de goma hermética, se activó la bomba de vacío a un flujo de 60 l/min durante 4 segundos para extraer 4 l de aire a través del aparato de acuerdo con Ph. Eur. 8.0, 2.9.18.

- 15 El fármaco CHF 6001 depositado en cada etapa del impactador se recuperó de NGI mediante el uso del solvente $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40 % v/v) dispensado en el puerto de inducción (incluida la boquilla - 50 ml), el preseparador (100 ml) y cada etapa (10 ml). Todas las muestras se analizaron por HPLC/UV.

- 20 La distribución aerodinámica del tamaño de las partículas se basó en 2 accionamientos del NEXThaler®, un dispositivo multidosis descrito en el documento WO 2004/012801, y en particular desde la primera línea de la página 1 hasta la última línea de la página 39), cada uno de ellos muestreado en 4 litros de aire (equivalente a un tiempo de inhalación de 4 s).

El rendimiento aerodinámico se evaluó mediante el cálculo:

- 25 • dosis emitida (ED), obtenida como la suma de las porciones de fármaco recuperadas en todas las partes del impactador expresadas en μg , y su porcentaje con respecto a la dosis nominal;
- 30 • masa de partículas finas (FPM), específicamente, la cantidad de fármaco con un diámetro de corte inferior a 5 μm , calculada por interpolación de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 8.0, 2.9.18.) y expresada en μg ;
- 35 • la fracción de partículas finas (FPF), calculada como la relación entre el FPM y la ED expresada como porcentaje;
- el diámetro aerodinámico de masa medio (MMAD), calculado como la mediana de la distribución de la masa de partículas en el aire con respecto al diámetro aerodinámico.

Los resultados del rendimiento de los aerosoles se presentan en la Tabla 3.

40 Tabla 3.

Lote	Tiempo de mezcla (min)	Velocidad de Mezcla (rpm)	Dosis teórica μg	ED μg	ED %	FPM μg	FPF %	MMAD (μm)
Lote 1	20	100	800	770,8	96,35	320,5	41,6	2,1
Lote 2	20	250	800	768,1	96,01	322,2	41,9	2,0

- 45 Como se puede apreciar, se obtuvieron buenos rendimientos de aerosol con todas las preparaciones, con FPF significativamente superior al 40 %.

- 50 Se obtuvieron excelentes valores en términos de porcentajes de las dosis emitidas.

Se obtuvieron resultados similares con respecto al porcentaje de la dosis emitida al reemplazar CHF 6001 por dipropionato de beclometasona a la misma dosis nominal por disparo (800 μg /20 mg).

REIVINDICACIONES

1. Partículas congeladas por pulverización que consisten en manitol para su uso como un portador para formulaciones de polvo seco para inhalación, dichas partículas tienen un diámetro de volumen determinado mediante técnica de difracción de luz láser en el intervalo comprendido entre 30 y 300 micrómetros, caracterizado por un factor de forma, determinado de acuerdo con la ecuación $SF = 1/RN$ en donde RN indica la redondez de la partícula y se calcula al aplicar la fórmula: $RN = p^2 / 4\pi A$ en donde p y A son los valores medios de perímetro y área, respectivamente, de diez partículas esféricas medidos a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido, comprendidos entre 0,80 y 1,15; de manera que dichas partículas se pueden obtener mediante un proceso que comprende las etapas de:
 - i) calentar manitol hasta su fusión completa;
 - ii) pulverizar el manitol fundido mediante una tobera de presión (2) en la cámara de congelación por pulverización (3) para obtener microgotas;
 - iii) enfriar las microgotas para inducir la solidificación y la formación de partículas;
 - iv) separar las partículas obtenidas; y
 - v) someter las partículas a una etapa de acondicionamiento.
2. Las partículas congeladas por pulverización de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el factor de forma está comprendido entre 0,90 y 1,10.
3. Las partículas congeladas por pulverización de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el factor de forma está comprendido entre 0,95 y 1,05.
4. Las partículas congeladas por pulverización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tienen un área superficial específica comprendida entre 0,09 y 0,26 m²/g.
5. Las partículas congeladas por pulverización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tienen una densidad verdadera comprendida entre 1,3 y 1,6 g/cm³.
6. Las partículas congeladas por pulverización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la etapa de acondicionamiento se realiza al exponer el polvo a temperatura ambiente en una cámara sellada a una humedad relativa del 90-97 % durante 12-48 horas.
7. Un proceso para preparar las partículas congeladas por pulverización que consisten en manitol solo para su uso como un portador para formulaciones de polvo seco para inhalación, dichas partículas tienen un diámetro de masa en volumen determinado mediante la técnica de difracción de luz láser en el intervalo comprendido entre 10 y 300 micrómetros, caracterizado además por un factor de forma, determinado de acuerdo con la ecuación $SF = 1/RN$ en donde RN indica la redondez de la partícula y se calcula al aplicar la fórmula: $RN = p^2 / 4\pi A$ en donde p y A son los valores medios de perímetro y área, respectivamente, de diez partículas esféricas medidos a partir de imágenes de microscopía electrónica de barrido, comprendidos entre 0,80 y 1,15, dicho proceso comprende las siguientes etapas:
 - i) calentar manitol hasta su fusión completa;
 - ii) pulverizar el manitol fundido mediante una tobera de presión (2) en la cámara de congelación por pulverización (3) para obtener microgotas;
 - iii) enfriar las microgotas para inducir la solidificación y la formación de partículas;
 - iv) separar las partículas obtenidas; y
 - v) someter las partículas a una etapa de acondicionamiento.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la etapa de acondicionamiento se realiza al exponer el polvo a temperatura ambiente en una cámara sellada a una humedad relativa del 90-97 % durante 12-48 horas.
9. Una composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación que comprende las partículas congeladas por pulverización de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en mezcla física con uno o más ingredientes activos.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ingrediente activo se suministra por accionamiento del inhalador en dosis únicas que oscilan entre 800 microgramos y 1 mg.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el ingrediente activo se selecciona de las clases de compuestos bifuncionales antagonistas muscarínicos y agonistas de beta2 (MABA), inhibidores de la elastasa de neutrófilos, inhibidores de la quinasa map p38, corticosteroides de acción corta y de acción prolongada, e inhibidores de la fosfodiesterasa.

12. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicho proceso comprende una etapa de mezclar las partículas congeladas por pulverización con uno o más ingredientes activos en un mezclador de alto cizallamiento.
- 5 13. Un inhalador de polvo seco relleno con la composición farmacéutica de polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.
14. Un empaque que comprende la formulación farmacéutica en polvo seco de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 y un inhalador de polvo seco.

Figura 1

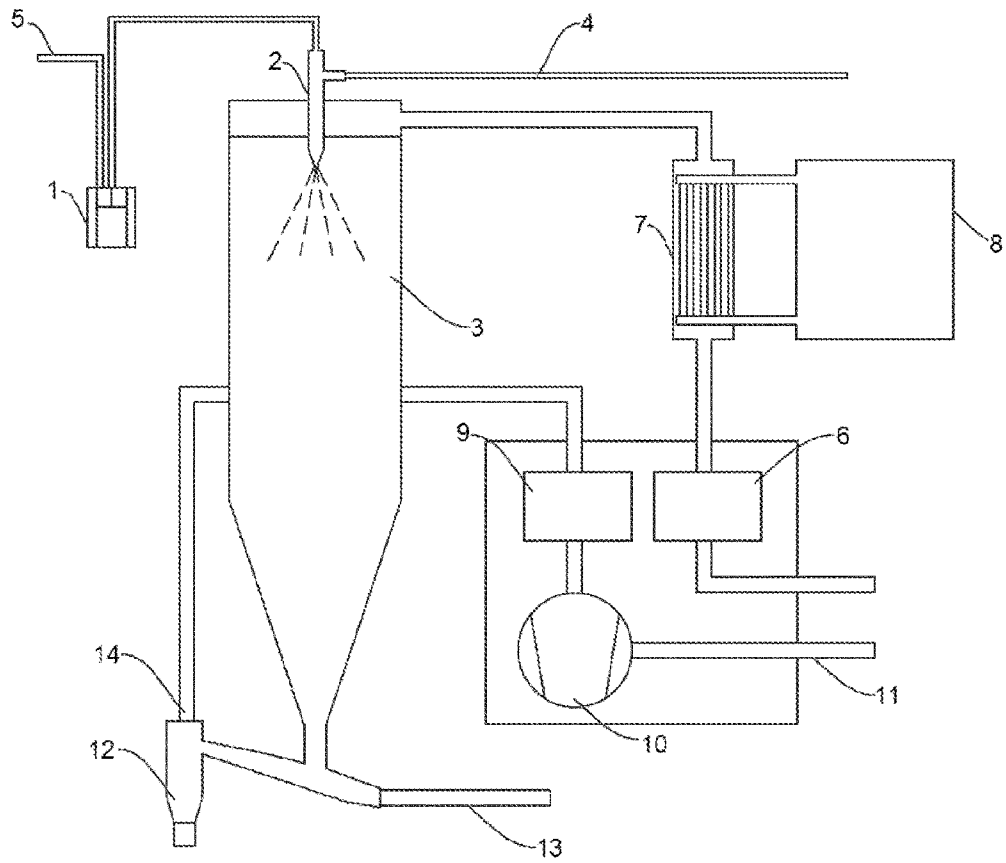


Figura 2

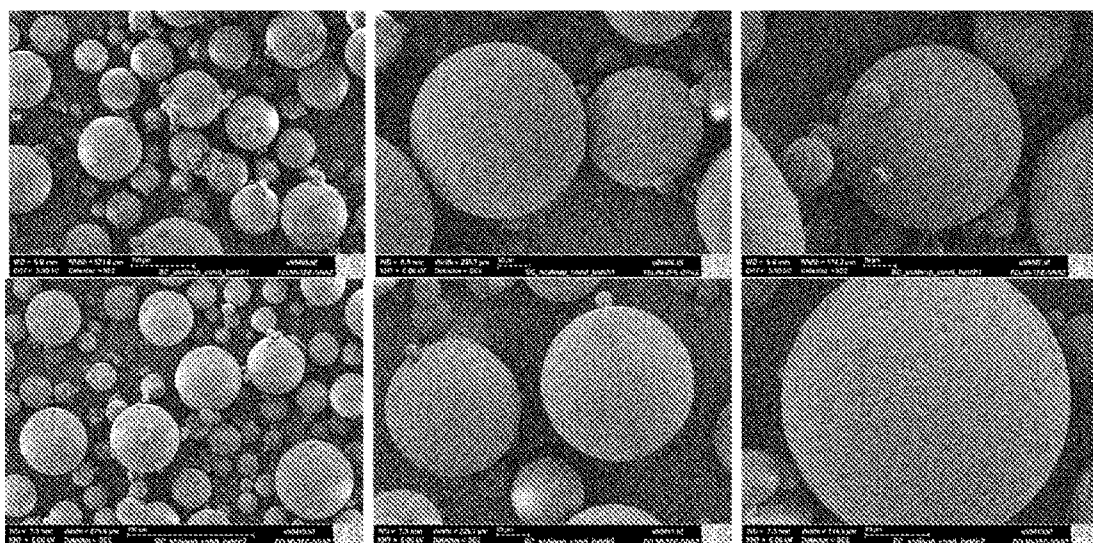


Figura 3

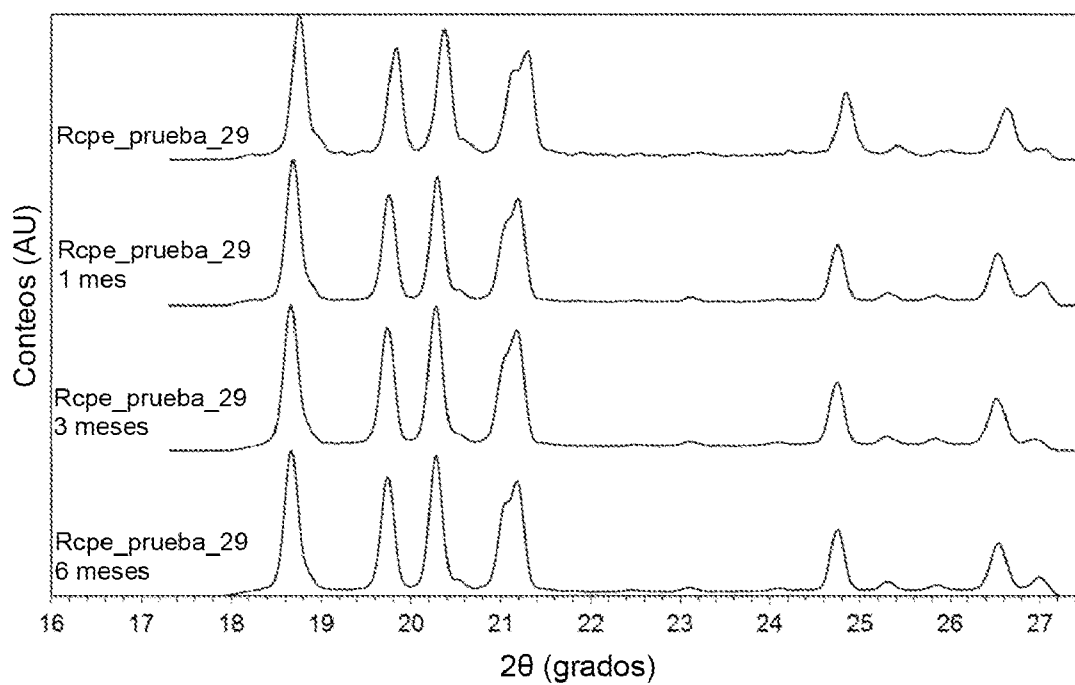


Figura 4

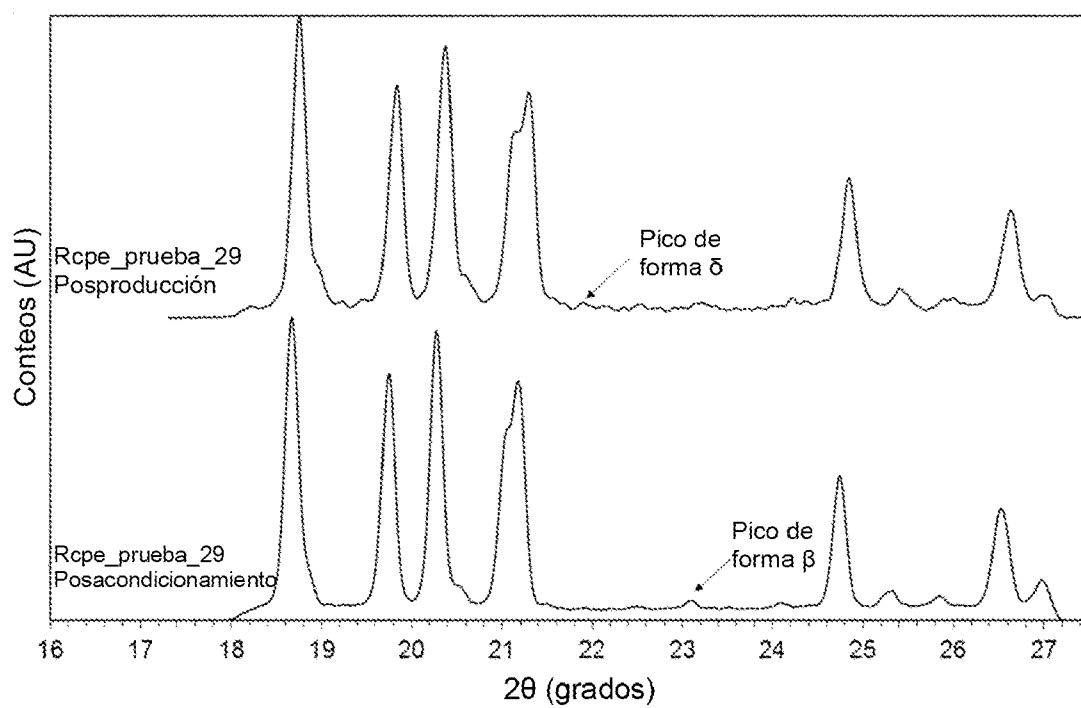


Figura 5

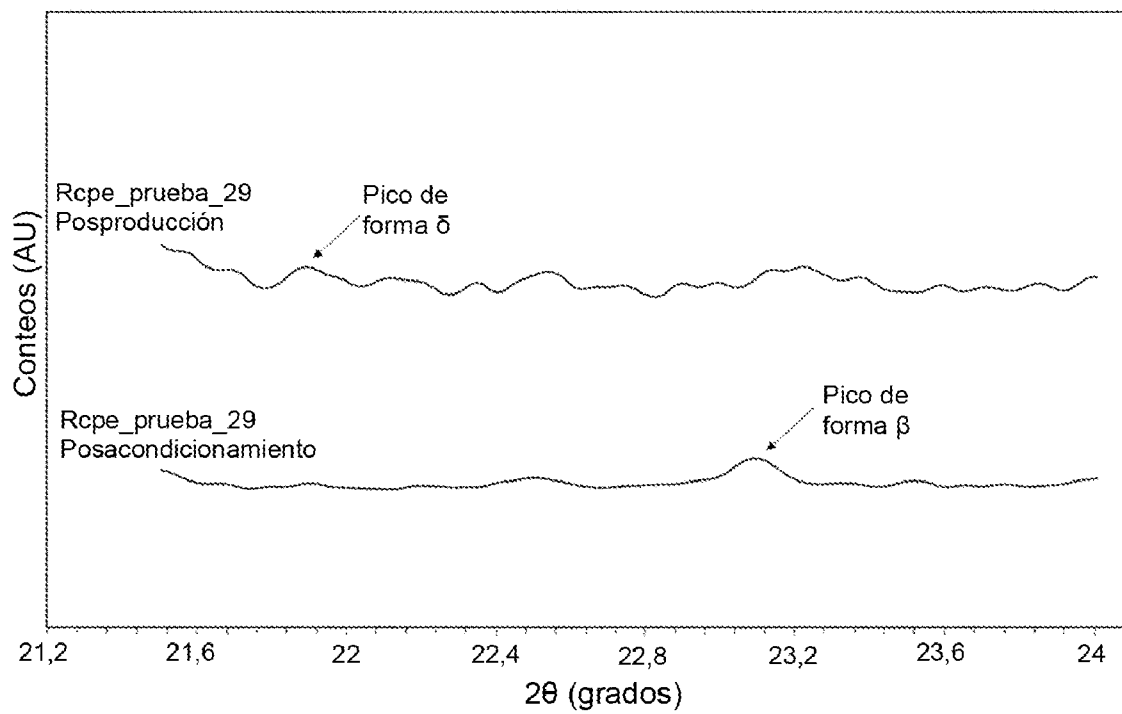
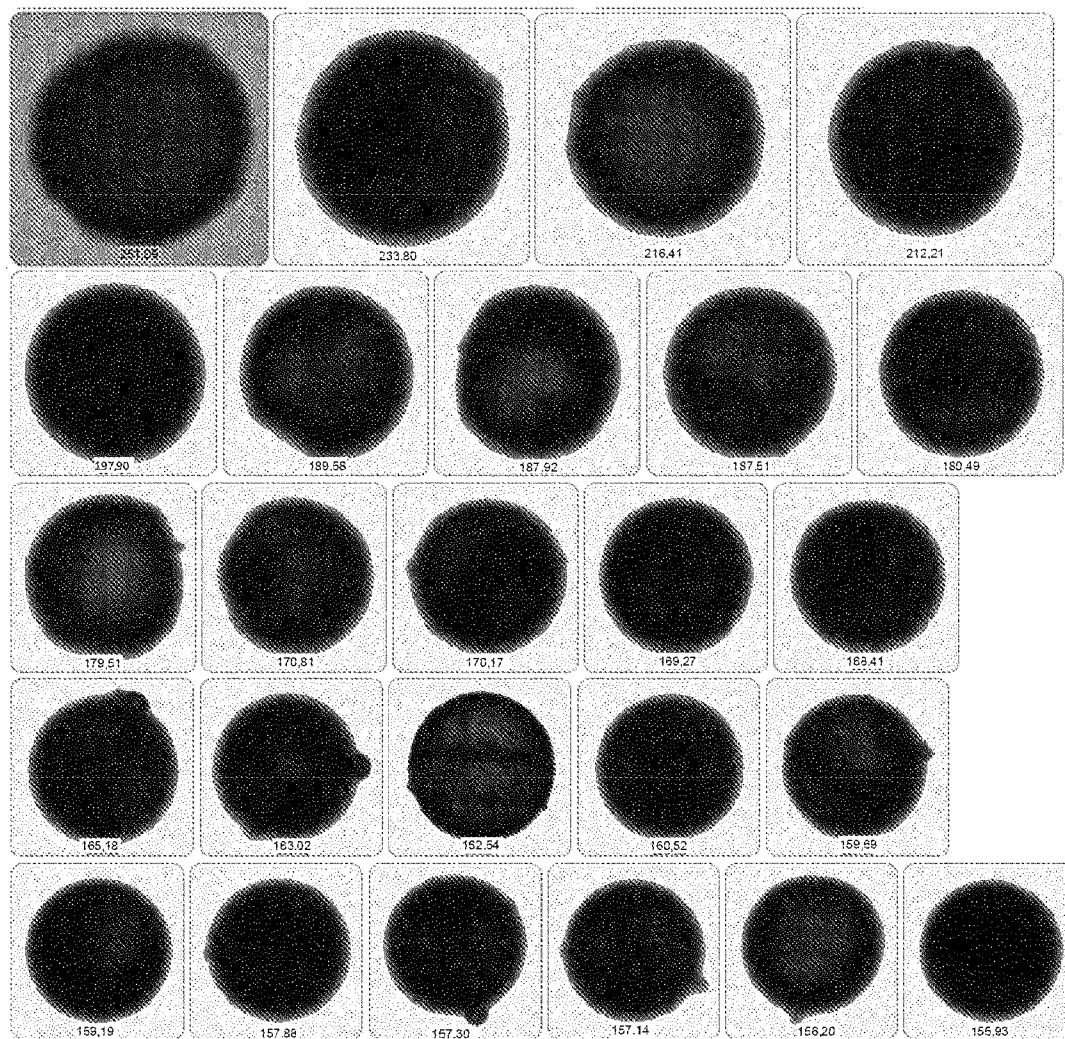


Figura 6



Medición: Lactosa_Inhalac50_CH.vmes, Registro: 259 – Manitol Congelado por Pulverización A2,50 19 mm3 1 bar 5xRep EXMODE2