

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 080**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**C08B 37/16** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61P 5/40** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2005** **E 18214449 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021** **EP 3520779**

54 Título: **Formulación de DPI que contiene sulfoalquil éter ciclodextrina**

30 Prioridad:

**23.04.2004 US 56489204 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.05.2022**

73 Titular/es:

**CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**5980 Horton Street Suite 405**  
**Emeryville, CA 94608, US**

72 Inventor/es:

**PIPKIN, JAMES D;**  
**MOSHER, GEROLD L. y**  
**HECKER, DOUGLAS B**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 909 080 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

Formulación de DPI que contiene sulfoalquil éter ciclodextrina

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de administración y a una formulación en polvo seco para la administración de un agente activo inhalable por inhalación con un inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) usando sulfoalquil éter ciclodextrina como un vehículo para el mismo. La invención también se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos del pulmón mediante la administración de un agente terapéutico que comprende polvo seco y SAE-CD como un vehículo.

## Antecedentes de la invención

La administración de un fármaco por inhalación permite la deposición del fármaco en diferentes secciones del tracto respiratorio, por ejemplo, la garganta, la tráquea, los bronquios y los alveolos. En general, cuanto menor sea el tamaño de partícula, mayor tiempo se mantendrá la partícula suspendida en el aire y más lejos podrá administrarse el fármaco en el tracto respiratorio. Los fármacos se administran por inhalación usando un nebulizador, un inhalador de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés) o un inhalador de polvo seco (DPI).

Los inhaladores de polvo seco proporcionan productos farmacéuticos en polvo en forma de aerosol a los pacientes. Para generar un aerosol, el polvo en su estado estático debe fluidizarse y arrastrarse al flujo de aire inspirador del paciente. El polvo se somete a numerosas fuerzas cohesivas y adhesivas que debe superar si ha de dispersarse. La fluidización y el arrastre requieren la entrada de energía al lecho de polvo estático.

Los DPI pueden dividirse en dos clases: dispositivos pasivos y activos. Los dispositivos pasivos dependen solamente del flujo inspiratorio de los pacientes a través del DPI para proporcionar la energía necesaria para la dispersión. Este método tiene la ventaja de que la liberación del fármaco se coordina automáticamente con la inhalación del paciente. La desventaja es que la dispersión de forma típica es altamente dependiente de la capacidad del paciente de inhalar a un caudal óptimo para la generación de aerosol. Dependiendo del diseño del inhalador, este requisito puede ser difícil para algunos pacientes si la resistencia del dispositivo al flujo de aire es alta. Los dispositivos de dispersión activos han estado en desarrollo durante los pasados diez años, pero ninguno se ha aprobado todavía. Como los inhaladores de dosis medida dirigidos por propulsor, los dispositivos activos usan una fuente externa al paciente para proporcionar la energía necesaria para la dispersión del polvo. Esto tiene la ventaja de reducir potencialmente la dependencia de la dosificación uniforme según las capacidades del paciente. Sin embargo, sin un mecanismo de retroalimentación para la fuente de energía, aún es posible que diferentes pacientes recibieran diferentes dosis. Además, la complejidad de estos dispositivos ha contribuido a su incapacidad de lograr una aprobación reguladora y puede aumentar el coste del dispositivo.

Los dispositivos pasivos han progresado en su complejidad y rendimiento desde la producción del Rotahaler de Allen y Hanbury y el Spinhaler de Fison en la década de los 70. La dispersión pasiva depende del flujo de aire generado por el usuario para aerosolizar el fármaco en polvo. Todos los dispositivos pasivos dispersan el fármaco haciendo pasar el flujo de aire a través del lecho en polvo. Los dispositivos anteriores dispersaban cantidades muy pequeñas de partículas de tamaño respirable, normalmente del orden del 10 % de la dosis nominal. En general, este escaso rendimiento puede atribuirse a la disgregación incompleta de partículas de fármaco más pequeñas a partir de partículas vehículo más grandes usadas como un diluyente y una ayuda para el flujo de polvo durante la dispersión. Los dispositivos modernos utilizan turbulencia significativa para ayudar en el proceso de disgregación. La turbulencia puede proporcionarse por trayectorias de flujo tortuosas para el flujo de aire cargado de partículas como en el Turbuhaler de AstraZeneca, el Twisthaler de Schering-Plough y la patente de EE.UU. 5.469.843; por dimensiones cambiantes de la trayectoria del flujo de aire (patente de EE.UU. 5.437.271); o mediante placas impactoras que también reducen la emisión de partículas más grandes (patente de EE.UU. 5.724.959). Un dispositivo desarrollado por Innovative Devices (patentes de EE.UU. 6.209.538 y 5.988.163) aborda el deseo de dispersar polvo a caudales óptimos a través de canales cuyo funcionamiento es dependiente de flujo. Inicialmente, el flujo se desvía alrededor del fármaco y se permite pasar a través del fármaco solamente cuando se haya obtenido el caudal óptimo. Este dispositivo une el hueco que hay entre los dispositivos pasivos y activos añadiendo rasgos activos a un dispositivo pasivo.

Los dispositivos activos usan mecanismos tales como resortes o una batería para almacenar energía que pueda liberarse para ayudar en la dispersión del polvo. Los dispositivos activos mejor conocidos son el sistema de administración Deep Lung de Inhale (Nektar) y el Dura Spiros. El dispositivo de Inhale usa aire comprimido generado por el usuario a través de un mecanismo de bomba cargada por resorte para dispersar el fármaco en polvo. Hay unas pocas patentes distintas identificadas que utilizan aire comprimido (Patentes de EE.UU. 5.875.776 y 6.003.512) o un aspirador (patente de EE.UU. 6.138.673) para proporcionar energía para la dispersión. El DPI Dura Spiros usa un impulso dirigido por batería para dispersar el polvo de fármaco. El impulso funciona solamente cuando el paciente inhala a través del DPI para asegurar que la dosificación no se produce cuando no se usa. Las patentes de EE.UU. 5.469.843 y 5.482.032 describen otro mecanismo de dispersión (uso de un martillo u otros medios de impacto para

desalojar el fármaco de un lecho de polvo contenido típicamente en una tira blíster). Hay pocos datos publicados disponibles para los dispositivos activos ya que la mayoría de su desarrollo se ha producido en una atmósfera propietaria. Algo de la tecnología patentada, tanto para los dispositivos activos como pasivos, es solamente conceptual.

Para la deposición en el pulmón, se requiere generalmente que las partículas de fármaco sean más pequeñas que 10 µm (micrómetros) en diámetro aerodinámico. Pueden prepararse por métodos de reducción de tamaño, tales como molienda, o bien por métodos de construcción de partículas, tales como condensación, evaporación o precipitación. Históricamente, las partículas respirables se producen por molinos de chorro, molinos de chorro, donde hay poco control sobre el tamaño, la forma o la morfología de partícula. Las partículas fracturadas resultantes son altamente electrostáticas, cohesivas y subjetivas a los cambios en la cristalinidad. Los métodos alternativos de generación de partículas incluyen secado por pulverización, evaporación del disolvente o extracción o condensación de fluidos supercríticos. Todos estos métodos producen partículas estructuralmente más uniformes.

Las partículas más pequeñas que 10 µm exhiben generalmente propiedades de flujo escasas debido a sus altas fuerzas interpartícula. Las estrategias de formulación para mejorar la fluidez de las partículas respirables incluyen la aglomeración controlada de partículas de fármaco o la adhesión sobre partículas vehículo excipientes en forma de mezclas interactivas. Se requiere que los aglomerados o las mezclas interactivas sean suficientemente fuertes para resistir el procesamiento, los procesos de almacenamiento o transporte, pero lo suficientemente débiles para permitir la disgregación y la dispersión del fármaco durante la activación. La aglomeración controlada puede lograrse suministrando polvos micronizados a través de un suministrador de tornillo, seguido de esferonización en una bandeja o tambor giratorios. Este método puede usarse para formulaciones que contienen el fármaco solo o combinaciones de fármaco/lactosa. Los factores que afectan a la dispersión de formulaciones a base de vehículo incluyen propiedades de fármaco y de vehículo, tales como el tamaño, la forma, la rugosidad de la superficie (rugosidad), la composición química y el estado cristalino, la relación fármaco-vehículo y la presencia de componentes ternarios.

El tamaño de partícula afecta a la dispersión del aerosol. Se examinaron manitol (2,7 a 7,3 µm) y cromoglicato disódico (2,3 a 5,2 µm) secados por pulverización de diferentes tamaños. Se observó en partículas más grandes dispersión más alta del aerosol, debido a menos cohesión; sin embargo, se produjo una fracción de partícula fina (FPF) menor debido a un mayor impacto en la garganta y en fases superiores del impactador y menor proporción de partículas finas. El acondicionamiento o la modificación de superficie de las partículas de fármaco pueden reducir la agregación y mejorar la dispersión del aerosol. El contenido amorfo de las partículas puede reducirse mediante el tratamiento con vapor de agua en condiciones controladas de temperatura y humedad relativa o el tratamiento en un horno de vacío. La modificación de superficie por adhesión de nanopartículas sobre las partículas de fármaco puede aumentar la dispersión de aerosol. Las nanopartículas de ácido silícico hidrófilo y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) aumentaron la emisión del dispositivo y las fracciones respirables de hidrato de pranlukast tanto en formulaciones de fármaco solo como a base de vehículo.

Existen informes en conflicto sobre la influencia de la concentración de fármaco en formulaciones de DPI a base de vehículo. La concentración de fármaco en aumento puede aumentar la fracción respirable o reducir la fracción respirable.

El tamaño de partícula, la forma, la morfología de superficie y la composición química de las partículas vehículo puede influir en la dispersión del aerosol. La dispersión y la deposición del fármaco aumentadas se observan generalmente con tamaño de vehículo más pequeño y proporción aumentada de partículas finas. Sin embargo, el tamaño del vehículo no afectó a la FPF en algunas formulaciones. Se produjo FPF más alta con tamaños de vehículos más grandes (dentro de 63-90 µm). Se obtuvo escasa dispersión de nedocromilo usando sistemas de vehículo gruesos, mientras que el uso de partículas vehículo finas y técnicas de mezcla de alta cizalla interrumpieron físicamente los contactos fármaco-fármaco y promovieron la disgregación. Los vehículos alargados aumentaron la dispersabilidad del aerosol y la FPF del fármaco, posiblemente debido a una duración aumentada en las fuerzas de arrastre de la corriente de aire. Los vehículos con superficies suaves produjeron fracciones respirables más altas. Las fracciones respirables bajas se obtuvieron a partir de vehículos con rugosidad de superficie macroscópica o superficies suaves, mientras que las fracciones respirables altas se obtuvieron a partir de vehículos con rugosidad de superficie microscópica, donde el área de contacto más pequeña y la adhesión reducida del fármaco se produjeron en las protuberancias minúsculas de la superficie. También se ha descrito una modificación de la formulación del vehículo implica el uso de gránulos de lactosa friables blandos que contienen partículas de lactosa micronizada, que rompen en las partículas primarias durante la inhalación. El gránulo de lactosa puede recubrirse con fármaco. En otro estudio, las partículas vehículo con buenas características de flujo en polvo exhibieron adhesión reducida a una superficie sólida definida y produjeron deposición de fármaco más alta en un modelo animal. La influencia del tamaño de partícula del vehículo en el rendimiento de una formulación en un dispositivo DPI se resume en la siguiente tabla.

| Propiedad   | Mejorada por  |
|---|---|
| Uniformidad y combinación                               | Tamaño de partícula en aumento  |
| Flujo del polvo   | Tamaño de partícula en aumento  |
| Tendencia al arrastre                                   | Tamaño de partícula en aumento (típicamente, pero depende de las propiedades del vehículo)    |
| Dispersión y Potencial para la Administración al Pulmón | Tamaño de partícula decreciente (función del vehículo-fármaco y tamaño de partícula agregado) |

De esta manera para formulaciones de inhalador de polvo seco, el tamaño de las partículas de vehículo debe seleccionarse en base a un equilibrio entre estas características de rendimiento interrelacionadas. Específicamente, las fuerzas interparticulado deben ser de tal manera que las partículas de fármaco se adhieran al vehículo (para ayudar en la combinación, la uniformidad y permitir el arrastre el fármaco en la corriente de aire inspiratoria), aunque también permitir la separación de las partículas de fármaco finas de la superficie de las partículas de vehículo más gruesas de tal manera que pueda facilitarse la administración al pulmón.

La deposición de fármaco *in vitro* se ha examinado usando diferentes grados de vehículo de lactosa. La FPF más alta de sulfato de salbutamol (albuterol) obtenida de lactosa anhidra y media se atribuyó a una proporción más alta de partículas finas y rugosidad de la superficie suave. La FPF más alta de nacistelina obtenida de  $\beta$ -lactosa anhidra se atribuyó a su rugosidad de superficie intermedia. Se investigaron otros azúcares como vehículos finos y gruesos. Se obtuvo una FPF más alta usando vehículo grueso de manitol, posiblemente debido a un contenido de partículas finas más alto y una forma más alargada. Las mezclas con vehículo de partículas finas añadido produjeron FPF más alta con poca diferencia observada entre el tipo de vehículo fino.

La adición de componentes ternarios ha aumentado la FPF de diversas partículas de fármaco. Los componentes ternarios examinados incluyeron estearato magnésico, lactosa, L-leucina, PEG 6000 y lecitina. Existen muchas explicaciones posibles para el mecanismo de acción de los componentes ternarios, incluyendo la saturación de sitios activos en el vehículo, interacciones electrostáticas y redistribución de fármaco en el componente ternario.

Los recientes desarrollos en la mejora de la eficiencia de la formulación de DPI se centran en técnicas de diseño de partículas. La dispersión por aerosol mejorada de las partículas puede lograrse mediante el co-secado por pulverización con excipientes, tales como cloruro sódico o seroalbúmina humana (HSA, por sus siglas en inglés). Las partículas de tamaño respirable compuestas por fármaco hidrófobo y excipientes hidrófilos se produjeron mediante secado por pulverización simultáneo de soluciones separadas a través de una boquilla co-axial. Las partículas de péptido terapéuticamente activo se han producido mediante secado por pulverización con buenas propiedades de flujo y dispersibilidad, incluyendo insulina,  $\alpha$ -1-antitripsina y  $\beta$ -interferón. La adición de excipientes estabilizantes, tales como manitol y seroalbúmina humana (HSA) se requiere en general. Las microesferas secadas por pulverización compuestas por éteres de alquilo inferiores de celulosa, tales como hidroxipropil metil celulosa, pueden usarse para una liberación de fármaco sostenida. Estas partículas son adhesivas después de la adsorción de agua a partir de la mucosa del pulmón. Las formulaciones en polvo seco estables de complejos de polinucleótidos se produjeron mediante liofilización con un crioprotector, tales como manitol, seguido de tamizado o molienda.

Las partículas porosas grandes (diámetros geométricos de 5-30  $\mu\text{m}$  y densidad aparente final de menos de 0,4 g/ml) con diámetros aerodinámicos de 1-5  $\mu\text{m}$  se preparan mediante secado por pulverización. Estas grandes partículas son menos cohesivas, debido a las fuerzas de van der Waals reducidas y tienen propiedades mejoradas de flujo y dispersión de aerosol. La textura de la superficie rugosa aumentada puede minimizar además la agregación de las partículas y mejorar el flujo. Las partículas depositadas en las regiones alveolares pueden evitar el englobamiento fagocítico por exclusión de tamaño. La tasa controlada de liberación de fármaco se logra usando polímeros biodegradables, tales como ácido poli(láctico) (PLA) y ácido poli(glucólico) (PGA). Los tensioactivos, tales como dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) pueden incorporarse para mejorar además el flujo del polvo, la dispersión del aerosol y la deposición del pulmón.

El fármaco o el péptido encapsulados en microcápsulas huecas son de fluidez libre, se degradan fácilmente y producen altas fracciones respirables. Los materiales de la pared incluyen seroalbúmina humana (HSA) o PGA y PLA. La disolución reducida puede obtenerse recubriendo con ácidos grasos, tales como ácido palmítico o tensioactivos solubles en lípidos, tales como Span 85. Las partículas huecas pequeñas PulmoSphere™ (diámetro geométrico de 5  $\mu\text{m}$  y densidades aparentes de menos de 0,1 g/ml) se secan por pulverización a partir de emulsiones de fármaco, fosfatidilcolina y perfluorocarbono.

Las formulaciones de DPI comerciales actuales se basan en aglomerados de fármaco o mezclas interactivas a base de vehículo. Los excipientes actúan como diluyentes y potenciadores de la estabilidad y mejoran la fluidez y la dispersibilidad del aerosol. Ya que la lactosa es el único excipiente aprobado por los EE.UU. para las formulaciones de DPI, existe una necesidad de excipientes seguros alternativos. Las sugerencias incluyeron carbohidratos, tales como fructosa, glucosa, galactosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, melecitosa; alditos, tales como manitol y xilitol; maltodextrinas, dextranos, ciclodextrinas, aminoácidos, tales como glicina, arginina, lisina, ácido aspártico, ácido

glutámico y polipéptidos, tales como seroalbúmina humana y gelatina. Para enmascarar el sabor desagradable de algunos compuestos de fármaco inhalados, pueden incorporarse partículas saborizantes que contienen maltodextrina y aceite de menta en formulaciones de polvo seco. Las partículas de tamaño grande aumentan la deposición en la boca y reducen la deposición en los pulmones.

Las formulaciones comerciales administran predominantemente broncodilatadores, anticolinérgicos y corticosteroides para el tratamiento local de asma y obstrucción crónica de las vías aéreas. Las nuevas formulaciones contienen componentes de fármacos múltiples, tales como fluticasona y salmeterol. Esto trae complicaciones adicionales en las interacciones de partículas implicadas con sistemas en polvo. Ha habido mucha especulación en la administración potencial de fármacos que actúan local y sistémicamente tales como analgésicos (fentanilo y morfina), antibióticos, péptidos (insulina, vasopresina, hormona de crecimiento, calcitonina, hormona paratiroidea), fragmentos de ARN/ADN para terapia génica y vacunas. Sin embargo, la única nueva terapia proporcionada usando formulaciones de DPI es zanamivir (Relenza), que se dirige principalmente al tracto respiratorio superior como diana para el tratamiento de la gripe.

El uso de aditivos de formulación para potenciar la ingesta de fármaco también se ha considerado. La naturaleza de estos promotores de la absorción se basa en una diversidad de mecanismos, no todos de los cuales se han dilucidado completamente. El mejor modo son los potenciadores de absorción clásicos tales como las sales biliares y los tensioactivos que se sabe que rompen las membranas celulares y abren las uniones estrechas haciendo a los epitelios más permeables. Esto se ha seguido por el uso de pequeños particulados que contienen fármaco, que pueden encontrar su camino a través de los epitelios intactos. Muchos de estos enfoques particulados todavía han de publicarse con respecto a la administración al pulmón pero algunas de las compañías con tecnología relevante incluyen Nanosystems, PDC y BioSante. Un enfoque alternativo implica la asociación estrecha de una molécula vehículo con péptidos y proteínas para el transporte a través del epitelio. El mecanismo de la captación mejorada no se caracteriza completamente por estas moléculas con respecto al epitelio pulmonar. Las dosis máximas que pueden administrarse a los pulmones limitan la administración sistémica de fármacos. Sin embargo, la ventaja potencial de todos los promotores del transporte particulados o moleculares es que pueden mejorar la biodisponibilidad del fármaco, maximizando la proporción de la dosis que alcanza el sitio de acción. Esto es particularmente importante para macromoléculas que no pueden administrarse eficazmente por cualquier otra vía de administración. Las implicaciones de seguridad del uso de cualquier agente que modifique la fisiología del pulmón deben considerarse completamente si ha de adoptarse para cualquier producto comercialmente viable.

Las ventajas principales de un DPI y un MDI sobre un nebulizador son que pueden usarse volúmenes muy bajos de una formulación haciendo factible de esta manera la fabricación y el uso de pequeños dispositivos de administración. Además, los dispositivos DPI y MDI requieren tiempos de administración muy cortos en comparación con los nebulizadores. Los dispositivos MDI, sin embargo, se están volviendo menos aceptables debido a las restricciones internacionales del uso de propulsores de clorofluorocarbonos que se requieren para el funcionamiento de un MDI.

La administración de estos fármacos en forma de polvo micronizado requiere el uso de inhaladores de polvo seco (DPI) adecuados.

Los DPI a su vez pueden dividirse en dos tipos básicos adicionales:

- inhaladores de dosis única, para la administración de dosis subdivididas únicas del compuesto activo;
- inhaladores de polvo seco multidosis (MDPI), precargados con cantidades de principios activos suficientes para ciclos de tratamiento más largos.

Aunque la micronización de las partículas de fármaco es esencial para la penetración de las ramificaciones más profundas del árbol pulmonar durante la inhalación, también se sabe que cuanto más finas son las partículas, más fuertes son las fuerzas de cohesión. En inhaladores multidosis, dichos efectos impiden la carga de las dosis de polvo desde el sistema de reservorio a la cámara de aerosolización, ya que las fuerzas de cohesión reducen la fluidez libre de las partículas y promueven su aglomeración y/o su adhesión a las paredes. Los efectos anteriormente mencionados por lo tanto deterioran la eficiencia y reproducibilidad de la dosis administrada y son perjudiciales para la fracción respirable.

Los inhaladores multidosis funcionan apropiadamente cuando se usan los denominados polvos de fluidez libre, generalmente formulados mezclando el fármaco micronizado con un material vehículo (generalmente lactosa, preferentemente monohidrato de  $\alpha$ -lactosa) que consiste en partículas más gruesas, aproximadamente igual o mayor que 100 micrómetros. En dichas mezclas, las partículas activas micronizadas se adhieren principalmente a la superficie de las partículas vehículo mientras que están en el dispositivo inhalador; por el contrario, durante la inhalación, se produce una redispersión de las partículas de fármaco desde la superficie de las partículas de vehículo permitiendo que las primeras alcancen el sitio de absorción en los pulmones.

La mezcla con el vehículo también facilita la introducción y la extracción de la preparación de inhalación, en una dosis regular, del reservorio de un inhalador multidosis o su dosificación en envases monodosis. La mezcla del fármaco micronizado con el vehículo más grueso por lo tanto da lugar a la producción de una mezcla en la que el fármaco

micronizado se distribuye uniformemente en las partículas de vehículo como resultado de las interacciones, habitualmente de una naturaleza electrostática, que se establece entre las partículas de fármaco y las partículas de vehículo.

Dichas interacciones dan lugar a la producción de una denominada mezcla ordenada. Es extremadamente importante para las interacciones que sean débiles y reversibles, de manera que, ya que el transporte en la corriente de aire y la respirabilidad del polvo dependen del tamaño de partícula, solamente las partículas de fármaco micronizadas serán capaces de depositarse en los pulmones, mientras que las partículas de vehículo más gruesas se depositarán, debido a su masa, en las vías aéreas superiores. Debido a las interacciones débiles entre los dos componentes de la mezcla, la inspiración a través del inhalador provoca la separación de las partículas de fármaco micronizadas de las partículas de vehículo más gruesas y por lo tanto la inhalación de las partículas más pequeñas y la deposición de las partículas más gruesas en la cavidad orofaríngea. Por consiguiente, es de gran interés de aplicación encontrar nuevos vehículos para inhaladores y nuevas técnicas para la producción de mezclas de fármaco-vehículo que sean fáciles de manejar y capaces de generar una fracción respirable alta.

El uso de un vehículo de hecho no está libre de desventajas en que las fuerzas interpartícula fuertes entre los dos ingredientes pueden prevenir la separación de las partículas de fármaco micronizadas de la superficie de las de vehículos más gruesas en la inhalación, comprometiendo de esta manera la disponibilidad del fármaco al tracto respiratorio.

En la técnica anterior hay muchos ejemplos de procesos para modificar las condiciones de superficie del vehículo con el objeto de reducir la fuerza de las interacciones entre las partículas durante la inhalación, sin provocar la pre-separación de las partículas de fármaco en el inhalador.

Ganderton (GB 2 240 337) informa que las condiciones de superficie de las partículas, en particular su rugosidad, son críticas para el comportamiento del vehículo durante la inhalación y reivindica vehículos farmacéuticos, tales como lactosa, que consisten en partículas cuya rugosidad se controla por un proceso de cristalización. La rugosidad de las dichas partículas se evalúa usando mediciones del área superficial, basándose en la permeametría de gases. El valor del área superficial medido por esta técnica, con respecto al valor del área superficial teórico, proporciona un índice numérico de rugosidad denominado escala Ganderton.

Staniforth (documento WO 95/11666) reivindica un proceso de molienda llevado a cabo preferentemente en un molino de bolas, denominado corrosión (por analogía al efecto del viento en las rocas), que altera las características de superficie del vehículo retirando asperezas en forma de pequeños granos; estos granos a su vez pueden fijarse a las hendiduras del área superficial de las partículas, saturando de esta manera los sitios de alta energía. Como resultado de este tratamiento preliminar del vehículo, las partículas de fármaco micronizadas se depositan preferencialmente en sitios de menor energía y de esta manera se someten a fuerzas más débiles de adhesión interpartícula.

Por otro lado, el funcionamiento de algunos inhaladores multidosis requiere el uso de vehículos óptimos de alta fluidez, una característica que solamente puede impartirse usando partículas con una distribución granulométrica mayor.

La disgregación del principio activo del vehículo durante la inhalación también puede hacerse más eficiente mediante la adición de una fracción de partículas finas del mismo vehículo. La patente de Boheringer EP 0 663 815 reivindica el uso de vehículos para controlar y optimizar la cantidad de fármaco liberado durante la fase de aerosolización, que comprende mezclas adecuadas de partículas gruesas con tamaño > 20 micrómetros y de partículas finas con tamaño < 10 micrómetros.

Por último, en la técnica anterior, se han empleado aditivos con propiedades lubricantes, deslizantes o anti-adherentes, mezclados en seco con el vehículo con el objeto de reducir las fuerzas de atracción entre fármaco y vehículo. Por ejemplo, la mezcla de estearato magnésico con lactosa cristalina es capaz de reducir las fuerzas de adhesión entre fármaco y vehículo, cuando se usa esta mezcla como vehículo de inhalación. Para explicar la eficacia del estearato magnésico en la aerosolización de los polvos de inhalación, pueden tenerse en cuenta las investigaciones llevadas a cabo en mezclas en polvo para comprimidos (Staniforth et al., J. Pharm. Pharmacol. 1982,34,141-145). Estas investigaciones mostraron que la presencia de lubricantes provoca una disminución en la cohesión de los comprimidos debido a que forman una capa lubricada en las partículas en polvo que han de presionarse juntas, interfiriendo de esta manera con el enlace entre ellas.

Este mecanismo también se considera responsable de la disminución en la fuerza de adhesión de las partículas de fármaco micronizadas en las partículas de vehículo (Kassem, tesis, London University, 1990).

En el documento WO 96/23485, las partículas se mezclan con una sustancia con propiedades anti-adherentes o antifricción, que consiste en uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos (en particular leucina), fosfolípidos o tensioactivos; la deposición del aditivo en el vehículo se lleva a cabo preferentemente en forma seca y no da lugar a un recubrimiento completo del vehículo, sino más bien a una cobertura discontinua para saturar los sitios de alta energía. Preferentemente, las partículas de vehículo y el aditivo se someten al proceso de corrosión en un molino de bolas como se describe en el documento WO 95/11666.

Sigue a partir de la examinación de la técnica anterior que en caso de un polvo de inhalación, que consiste en una mezcla de fármaco-vehículo, la disgregación eficiente del principio activo del vehículo durante la inhalación depende de las fuerzas interpartícula de vehículo-fármaco y por lo tanto depende de las características de superficie del último.

El mercado actual de los Inhaladores de Polvo Seco (DPI) se está expandiendo por varias razones que incluyen: preocupaciones ambientales y técnicas con inhaladores de dosis medida presurizados, rendimiento mejorado y aceptación de DPI nuevamente comercializados y la utilidad potencial de los DPI para compuestos de fármaco novedosos y que actúan sistémicamente. Sin embargo, a pesar del crecimiento del mercado, los DPI actuales tienen varios defectos. Los inhaladores de polvo seco disponibles en el mercado son generalmente menos eficientes y reproducibles administrando fármacos a las vías aéreas inferiores que los inhaladores de dosis medida. Por lo tanto, existen varias oportunidades para mejorar el rendimiento de los DPI incluyendo:

- aumentar la fracción de partículas finas administrada (por inferencia, aumentar la deposición en pulmón y reducir la deposición orofaríngea);
- disminuir la variabilidad de la dosis emitida y la fracción de partículas finas;
- disminuir la dependencia de la dosis administrada y la región de administración en el caudal inspiratorio;
- disminuir la resistencia y la energía del inhalador requeridas para dispersar el aerosol del fármaco;
- aumentar la estabilidad física;
- mejorar la facilidad de fabricación de DPI;
- disminuir la deposición orofaríngea;
- potenciar el control sobre la deposición pulmonar regional; y
- aumentar la biodisponibilidad pulmonar.

Hay otras áreas en las que el rendimiento puede mejorarse tales como: aumentar la estabilidad física; y mejorar la facilidad de fabricación de los DPI y las formulaciones en polvo seco. Las necesidades más inmediatas del diseño de inhalador de polvo seco son aumentar la fracción de partículas finas y disminuir la variabilidad entre dosis.

Aunque las formulaciones de DPI y MDI de fármaco pueden ser altamente deseables, el número y el tipo de formulaciones adecuadas que pueden prepararse son limitados. Esto se debe en gran parte a los compuestos limitados adecuados como vehículos en estas formas de dosificación.

Se sabe en la técnica de las formulaciones en polvo inhalables que las propiedades morfológicas y fisicoquímicas del fármaco y los excipientes (vehículo) pueden afectar al rendimiento de un dispositivo usado para administrar los dos. En particular, el tamaño de partícula del fármaco y del vehículo inerte tiene un gran impacto en el sitio último de administración para cada uno. Un tamaño de partícula más pequeño (menos de aproximadamente 10 micrómetros) se acepta para administración al pulmón mientras que tamaños de partícula más grandes se prefieren para administración traqueal, a la garganta u oral con un dispositivo DPI. También se sabe que la higroscopicidad del fármaco y del vehículo pueden afectar al rendimiento. Otros factores que se sabe que afectan a la eficiencia de la administración de un sólido en polvo con un dispositivo DPI incluyen: interacciones electrostáticas entre las partículas de fármaco y de vehículo, morfología de superficie de las partículas, hidrofobicidad/hidrofiliad de las partículas de fármaco y de vehículo y otros.

Las propiedades deseadas de un vehículo inerte para su uso en un DPI incluyen: 1) un diámetro de partícula que esté dentro de 50-1000 micrómetros; 2) capacidad de asociarse con un fármaco suficientemente para ayudar a suspenderlo durante el periodo de administración equilibrado contra una capacidad de disociarse del fármaco en la cavidad oral o la garganta de un sujeto para permitir la administración pulmonar del fármaco pero no del vehículo; 3) ser inerte hacia la degradación del fármaco; 4) ser inerte en términos de no proporcionar un efecto terapéutico a un sujeto; 5) propiedades morfológicas controlables y modificables; 6) adecuabilidad para la preparación por un intervalo de procesos diferentes; y/o 7) propiedades químicas controlables y modificables.

Los mono- o disacáridos, tales como glucosa, lactosa, lactosa monohidrato, sacarosa o trehalosa, alcoholes de azúcar, tales como manitol o xilitol, ácido poliláctico, glucosa y trehalosa están entre los pocos compuestos que se usan como vehículos en estos dispositivos. Las propiedades de estos compuestos pueden modificarse al menos de alguna manera para optimizar su rendimiento. Aun así, hay muchos fármacos que no pueden formularse adecuadamente con lactosa para este tipo de administración. Por lo tanto, la identificación de otro material que sea adecuado como vehículo y cuyas propiedades puedan modificarse de manera controlada sería deseable.

El foco actual en la terapia de DPI es administrar altas concentraciones de fármaco, usar volúmenes de dosis unitaria más pequeños, desarrollar nuevos vehículos que tengan propiedades específicas, identificar y desarrollar vehículos adecuados para su uso con formatos de dispositivos DPI específicos.

Para potenciar la absorción del fármaco a través del revestimiento pulmonar, los investigadores han propuesto la inclusión de potenciadores de permeación en dispositivos DPI y PMDI. Se han propuesto las ciclodextrinas para su uso en formulaciones líquidas de nebulizador así como formulaciones sólidas de DPI y PMDI. Sin embargo, la administración de algunas ciclodextrinas en los pulmones de un mamífero podría no ser aceptable. Existe bibliografía

sobre la toxicidad potencial u observada de ciclodextrinas nativas y derivados de ciclodextrina. El NTP Chemical Repository indica que la  $\alpha$ -ciclodextrina puede ser dañina por inhalación. Nimbalkar et al. (Biotechnol. Appl. Biochem. (2001), 33, 123-125) advierte sobre el uso pulmonar de un complejo HP- $\beta$ -CD/diacetildapsona debido a su efecto inicial de retardar el crecimiento celular de las células pulmonares.

Aun así, se ha informado de un número de estudios con respecto al uso de ciclodextrinas para inhalación aunque no han sido comercializadas formulaciones consiguientes. Los estudios sugieren que se requerirán diferentes combinaciones de fármaco-ciclodextrina para formulaciones inhaladas o intra-nasales óptimas o incluso útiles específicas. Se han realizado intentos de desarrollar polvos y soluciones que contienen ciclodextrina para administración oral, pulmonar y/o nasal.

Un número de publicaciones científicas y referencias de patente desvelan composiciones de polvo seco inhalable que comprenden una ciclodextrina. En su mayoría, la ciclodextrina se incluye como un complejo de inclusión con el fármaco.

Rajewski et al. (J. Pharm. Sci. (1996), 85(11), 1142-1169) proporcionan una revisión de las aplicaciones farmacéuticas de las ciclodextrinas. En esa revisión, citan estudios que evalúan el uso de complejos de ciclodextrinas en sistemas de inhalación de polvo seco.

La Publicación de Patente Preconcedida de EE.UU. N.º 2003-215512 y la Patente de EE.UU. N.º 6.309.671 de Billingsley et al. desvela una composición inhalable en polvo en la que el fármaco está embebido dentro de una matriz vítrea formada por una ciclodextrina. Como tal, el fármaco se compleja con el fármaco y no es separable del mismo durante la administración con un dispositivo DPI.

Shao et al (Eur. J. Pharm. Biopharm. (1994), 40, 283-288) informaron de la eficacia de las ciclodextrinas como promotores de la absorción pulmonar. La eficacia relativa de las ciclodextrinas potenciando la absorción de insulina pulmonar, como se mide por farmacodinámica, y la eficiencia relativa se clasificaron como sigue: dimetil-p-ciclodextrina >  $\alpha$ -ciclodextrina >  $\beta$ -ciclodextrina >  $\gamma$ -ciclodextrina > hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

La Solicitud de Patente de Nueva Zelanda N.º 510168 desvela una composición particulada para la administración de un fármaco a los alveolos de los pulmones. La composición seca comprende el fármaco y al menos un 40 % en peso de ciclodextrina. Las partículas se preparan secando por pulverización una composición líquida que contiene la ciclodextrina y el fármaco, de tal manera que la ciclodextrina se compleja con el fármaco y no es separable del mismo durante la administración de la composición con un dispositivo DPI.

Rodrigues et al. (Artificial Organs, (MAYO 2003) Vol. 27, n.º 5, pág. 492-497) desvelan la preparación de partículas que contienen un complejo de insulina y ciclodextrina de tal manera que las dos se administran al pulmón.

Nakate et al. (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2003), 56(3), 319-325) desvelan la administración de FK224 por DPI usando partículas  $\beta$ -CD en una mezcla con el fármaco. La formulación se fabrica por micronización simultánea del FK224 y  $\beta$ -CD de tal manera que ambos son de un tamaño de partícula adecuado para la administración a los pulmones.

Fukaya et al. (European Respiratory Journal (2003), 22(2), 213-219) desvelan los resultados de una evaluación de una formulación de polvo seco de DPI que contiene un complejo de ciclosporina A y una ciclodextrina.

Kinnarinen et al. (Journal of Controlled Release (2003), 90(2), 197-205) desvelan una formulación de DPI que comprende un complejo de budesonida y  $\gamma$ -CD.

Vozzone et al. (Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2002), Fecha del Volumen 2003, 44(1-4), 111-115) desvelan la administración de budesonida y dimetil- $\beta$ -CD presentes como un complejo preformado o bien una mezcla física en una composición para inhalación de polvo seco. No observaron diferencia estadística entre las medias de dosis emitida tanto del complejo como de la mezcla física, pero observaron una media de fracción de partícula fina estadísticamente significativa más alta que la que fue para el complejo. Sugirieron que usar un polvo del complejo de CD secado por pulverización para la administración pulmonar de fármaco puede aumentar la fracción respirable de fármaco y en consecuencia su efectividad terapéutica.

La Publicación internacional PCT n.º WO 01/87278 de Kampinga desvela la preparación y el uso de partículas que contienen el 10-40 % de fármaco y el 90-60 % de un sacárido, que puede ser ciclodextrina. Si estuviera presente una ciclodextrina, se complejaría con el fármaco debido al método de preparación empleado.

Camoës et al. (Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (2000), 27º, 794-795) desvela complejos de  $\beta$ -CD con salbutamol para inhalación de polvo seco.

Pinto et al. (S.T.P. Pharma Sciences (1999), 9(3), 253-256) desvelan complejos de HP- $\beta$ -CD con beclometasona y el uso de los mismos en una formulación inhalable en polvo seco.



La Patente de EE.UU. N.º 6.582.728 de Platz et al. desvela una formulación inhalable de polvo seco que comprende un fármaco y un vehículo, que puede ser ciclodextrina. La formulación se prepara secando por pulverización el fármaco y el vehículo juntos. Si una ciclodextrina fuera el vehículo, se complejaría con el fármaco debido al método de preparación.

La Patente Europea N.º 1283035 desvela una formulación de polvo seco inhalable que comprende hormona paratiroidea, un potenciador de la absorción y un vehículo de partícula gruesa. La ciclodextrina puede ser un potenciador, pero no se sugiere que sea un vehículo adecuado. Ya que es un potenciador de la absorción, se administra a los pulmones con el fármaco.

La Solicitud de Patente Preconcedida de EE.UU. N.º 2003-0138403 de Drustrup desvela formulaciones que contienen interferón y SAE-CD. Las formulaciones se sugieren ser adecuadas para la administración por inhalación. Las formulaciones contienen el complejo preformado de interferón y SAE-CD.

Las Solicitudes de Patente Preconcedidas de EE.UU. N.º 2003-064928 de Backstrom et al. y N.º 2003-059376 de Libbey et al. y las Patentes de EE.UU. N.º 6.436.902 y N.º 5.952.008 de Backstrom et al. desvelan formulaciones inhalables en las que la ciclodextrina se incorpora en la matriz de las partículas para potenciar la absorción de fármaco en el pulmón. La ciclodextrina no es separable del fármaco durante la administración.

La Patente de EE.UU. N.º 6.599.535 de Guitard et al. desvela composiciones de dispersión sólidas que comprenden un fármaco macróido y un medio de vehículo, que puede ser una ciclodextrina. Se sugiere un número de derivados de ciclodextrina hidrosolubles, incluyendo SAE-CD; sin embargo, el proceso para preparar la composición da como resultado la complejación del fármaco y la ciclodextrina. Por tanto, el fármaco y la ciclodextrina se administran ambos al pulmón.

La Publicación de Patente Preconcedida de EE.UU. N.º 2002-117170 de Platz et al. desvela una composición secada por pulverización que contiene FSH y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser una ciclodextrina. Es probable que FSA y la ciclodextrina estuvieran presentes como un complejo debido al proceso de secado por pulverización descrito en la solicitud.

La Patente de EE.UU. N.º 6.495.120 de McCoy et al. desvela la administración pulmonar de un fármaco, HP- $\beta$ -CD y un disolvente vehículo. La formulación comprende el fármaco, una ciclodextrina y un disolvente, de manera que el fármaco se compleja con la ciclodextrina.

La Patente de EE.UU. N.º 6.306.440 de Backstrom et al. desvela formulaciones inhalables que comprenden insulina y un potenciador de la absorción, tales como una ciclodextrina. Tanto la ciclodextrina como la insulina pretenden administrarse al pulmón. Van der Kuy et al. (Eur. J. Clin. Pharmacol. (Nov de 1999), 55(9), 677-80) informan los resultados de las propiedades farmacocinéticas de dos preparaciones intranasales de formulación que contiene mesilato de dihidroergotamina (DHEM) usando una preparación intranasal disponible en el mercado. Las formulaciones también contenían  $\beta$ -ciclodextrina aleatoriamente metilada (RAMEB). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración en plasma máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), en el tiempo para alcanzar  $C_{m\acute{a}x}$  ( $t_{m\acute{a}x}$ ), en el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo ( $AUC_{0-8\text{ h}}$ ), en  $F_{rel}(t = 8\text{ h})$  y en  $C_{m\acute{a}x}/AUC(t = 8\text{ h})$  para las tres preparaciones intranasales. Los resultados indican que las propiedades farmacocinéticas de las preparaciones intranasales no son significativamente diferentes del pulverizador nasal disponible en el mercado.

Las Patentes de EE.UU. 5.942.251 y 5.756.483 de Merkus abarcan composiciones farmacéuticas para la administración intranasal de dihidroergotamina, apomorfina y morfina que comprenden uno de estos ingredientes farmacológicamente activos en combinación con una ciclodextrina y/o un disacárido y/o un polisacárido y/o un alcohol de azúcar.

La Patente de EE.UU. 5.955.454 desvela una preparación farmacéutica adecuada para la administración nasal que contiene un progestágeno y una  $\beta$ -ciclodextrina que tiene un grado de sustitución de entre 0,5 y 3,0.

El documento de EE.UU. 5.977.070 de Piazza et al. desvela una composición farmacéutica para la administración nasal de compuestos útiles para tratar osteoporosis, que comprende una cantidad eficaz de un análogo fisiológicamente activo truncado de PTH o PTHrp, o una sal del mismo y un potenciador de la absorción seleccionado del grupo que consiste en dimetil- $\beta$ -ciclodextrina.

La Publicación Internacional PCT n.º WO 00/015.262 de Clark et al. desvela composiciones en polvo inhalables que comprenden un inhibidor del crecimiento higroscópico y un fármaco. El inhibidor puede ser una ciclodextrina entre otras cosas y se ejemplifica SBE-CD como una ciclodextrina adecuada. La ciclodextrina se compleja con el fármaco en la formulación debido al proceso de preparación empleado.

La Publicación Internacional PCT n.º WO 00/066.206 de Thurston et al. desvela una composición inhalable multi-componente, en la que puede incluirse una ciclodextrina como un agente estabilizante de fármaco. La ciclodextrina se compleja con el fármaco en la formulación debido al proceso de preparación empleado.

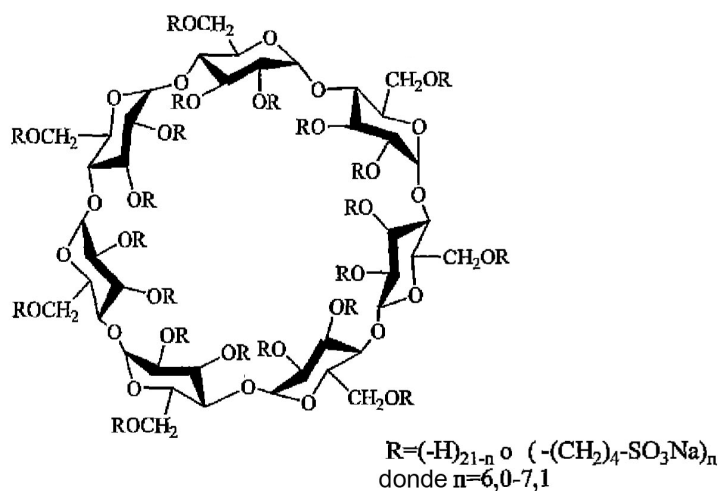
Otras referencias sugieren el uso, en general, de una ciclodextrina como un vehículo en una formulación de DPI. La Publicación Internacional PCT n.º WO 01/05429 de Caponetti et al. desvela el uso de mezclas adecuadas para la inhalación de polvo seco. Las composiciones comprenden partículas de vehículo suaves en mezcla con un fármaco.

Las ciclodextrinas, entre otras cosas, se sugieren ser adecuadas para el vehículo. No hay ejemplificación de un uso tal. Las partículas de vehículo se fabrican suavizando la superficie de partículas rugosas en un granulador mezclador de alta velocidad alternativamente en presencia de un disolvente o en forma seca.

La Patente de EE.UU. N.º 6.645.466 de Keller et al. desvela una formulación de polvo seco para inhalación. La formulación contiene un fármaco de tamaño de partícula inhalable fino, un vehículo de tamaño de partícula no inhalable más grueso y estearato magnésico unido al vehículo. Una ciclodextrina puede servir aparentemente como el vehículo. No hay divulgación con respecto a ejemplos o propiedades preferidas para la ciclodextrina como vehículo, ni hay ninguna divulgación de un método de preparación de la CD para hacerla adecuada como el vehículo.

Las ciclodextrinas parentales contienen 6, 7 u 8 unidades de glucopiranososa y se denominan  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina respectivamente. Cada subunidad de ciclodextrina tiene grupos hidroxilo secundarios en las posiciones 2 y 3 y un grupo hidroxilo primario en la posición 6. Las ciclodextrinas pueden dibujarse como conos truncados huecos con superficies exteriores hidrófilas y cavidades interiores hidrófobas.

Las propiedades físicas y químicas de las ciclodextrinas parentales pueden modificarse



Sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina (Captisol®)

derivatizando los grupos hidroxilo con otros grupos funcionales. Un derivado tal es una sulfoalquil éter ciclodextrina. Un derivado de sulfobuti éter de beta ciclodextrina (SBE- $\beta$ -CD), en particular el derivado con un promedio de aproximadamente 7 sustituyentes por molécula de ciclodextrina (SBE7- $\beta$ -CD), se ha comercializado por CyDex, Inc. como CAPTISOL®. El sustituyente sulfobutil éter aniónico mejora drásticamente la solubilidad acuosa de la ciclodextrina parental. Además, la presencia de cargas disminuye la capacidad de la molécula para complejarse con colesterol en comparación con el derivado hidroxipropilo. La complejación reversible no covalente de los fármacos con la ciclodextrina CAPTISOL® permite generalmente la solubilidad y la estabilidad aumentadas de fármacos en soluciones acuosas. Aunque el CAPTISOL® es una ciclodextrina relativamente nueva pero conocida, algunas referencias se dirigen específicamente a desvelar el uso de SAE-CD en una formulación líquida inhalable. Aun así, su uso en la preparación de formulaciones en polvo seco sólidas para un DPI no ha sido evaluado previamente.

La Patente de EE.UU. N.º 5.874.418 de Stella et al. desvela formulaciones sólidas que comprenden una mezcla física de un fármaco y una SAE-CD, en la que una porción mayor del fármaco no se compleja con la SAE-CD. Sin embargo, Stella et al. no sugieren que una formulación tal sea adecuada para la administración a través de inhalación, en particular con un dispositivo DPI o PMDI. Tampoco desvelan ningún método de control o variación de las propiedades morfológicas y fisicoquímicas de la SAE-CD, por lo que un experto en la materia no sería capaz de preparar formas de SAE-CD que sean adecuadas para la administración con DPI.

Otro derivado tal es hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD). Müller et al. (Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. (1997), 24, 69-70) desvela los resultados de un estudio en la preparación de micropartículas de budesonida por un proceso de dióxido de carbono supercrítico ASES para su uso en un inhalador de polvo seco. La HP- $\beta$ -CD se sugiere como un vehículo para un polvo.

Pinto et al. (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 253-256) desvelan los resultados de un estudio del uso de HP- $\beta$ -CD en una formulación de polvo seco inhalable para beclometasona. La HP- $\beta$ -CD se evaluó como un complejo o una mezcla física con el fármaco en un estudio de la deposición *in vitro* de la dosis emitida a partir de un dispositivo de inhalación MICRO-HALER™. La cantidad de fracción de fármaco respirable se informó la más alta con el complejo y la más baja con el fármaco micronizado solo.

Williams et al. (Eur. J. Pharm. Biopharm. (Mar de 1999), 47(2), 145-52) informaron los resultados de un estudio para determinar la influencia de la técnica de formulación para 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) en la estabilidad de aspirina en una formulación de inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) a base de suspensión que contiene un propulsor de hidrofluoroalcano. La HP- $\beta$ -CD se formuló en un pMDI como un complejo de inclusión liofilizado o una mezcla física con aspirina. La aspirina en el complejo de inclusión liofilizado exhibió el grado más significativo de degradación durante el almacenamiento de 6 meses, mientras que la aspirina sola en el pMDI demostró un grado moderado de degradación. La aspirina formulada en la mezcla física mostró el menor grado de degradación. Según se informa, puede usarse la HP- $\beta$ -CD para potenciar la estabilidad de un fármaco químicamente lábil, pero la estabilidad del fármaco puede verse afectada por el método de preparación de la formulación.

Worth et al. (24th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1997)) desvelan los resultados de un estudio que evalúa la utilidad de los complejos de esteroide/ciclodextrina para la administración pulmonar. En comparaciones de lado a lado,  $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD y HP- $\beta$ -CD se evaluaron de acuerdo con su capacidad de formar complejos de inclusión con dipropionato de beclometasona (BDP) y su metabolito activo monopropionato de beclometasona (BMP). El BMP se solubilizó más fácilmente con una ciclodextrina y el orden observado de potencia de solubilización fue: HP- $\beta$ -CD (el más alto) >  $\beta$ -CD > SBE7- $\beta$ -CD. Aunque no se desvelaron resultados con respecto a la utilidad real en una formulación inhalada, sugieren que el BMP en lugar del BDP sería una mejor alternativa para el desarrollo de una solución nebulizadora.

Kinnarinen et al. (11th International Cyclodextrin Symposium CD, (2002)) desvelan los resultados de un estudio de la deposición pulmonar *in vitro* de un complejo de inclusión de budesonida/ $\gamma$ -CD para la inhalación de polvo seco. No se observó ventaja por complejación con  $\gamma$ -CD. Vozzone et al. (11th International Cyclodextrin Symposium CD, (2002)) desvelan los resultados de un estudio de complejación de budesonida con  $\gamma$ -ciclodextrina para su uso en inhalación de polvo seco. No se observó diferencia en las dosis emitidas del complejo de ciclodextrina o una mezcla física de budesonida y la CD. Pero, una diferencia observada en la fracción de partícula fina de ambas formulaciones sugirió que el uso de un complejo de ciclodextrina para la administración de fármaco pulmonar podría aumentar la fracción respirable.

Gudmundsdottir et al. (Pharmazie (Dic de 2001), 56(12), 963-6) desvelan los resultados de un estudio en el que se formuló midazolam en solución acuosa tamponada de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina. El pulverizador nasal se probó en voluntarios sanos y se comparó con midazolam intravenoso en un ensayo cruzado. La formulación nasal según informes se aproxima a la forma intravenosa en velocidad de absorción, en concentración sérica y en efecto de sedación clínico. No se observaron efectos secundarios graves.

Srichana et al. (Respir. Med. (Jun de 2001), 95(6), 513-9) informan los resultados de un estudio para desarrollar un nuevo vehículo en aerosoles de polvo seco. Se eligieron dos tipos de ciclodextrina; gamma ciclodextrina ( $\gamma$ -CD) y dimetil-beta-ciclodextrina (DMCD) como vehículos en formulaciones de polvo seco. El salbutamol se usó como un fármaco modelo y se incluyó una formulación control que contiene lactosa y el fármaco. Se usó un impactador de doble fase (TSI, por sus siglas en inglés) para evaluar la eficiencia de administración de aquellas formulaciones de polvo seco. A partir de los resultados obtenidos, se descubrió que la formulación que contenía  $\gamma$ -CD potenció la administración de fármaco hasta la fase menor del TSI (deposición = 65 %) mucho más que aquella de ambas formulaciones que contenían DMCD (50 %) y la formulación control (40 %) ( $P < 0,05$ ). La hemólisis de los eritrocitos incubados con el complejo DMCD fue más alta que aquella obtenida en el complejo  $\gamma$ -CD. La liberación de fármaco en ambas formulaciones que contienen  $\gamma$ -CD y DMCD fue rápida (más del 70 % se liberó en 5 min) y casi todo el fármaco se liberó en 30 min.

El documento de EE.UU. 6.436.902 de Backstrom et al. desvela composiciones y métodos para la administración pulmonar de una hormona paratiroidea en forma de un polvo seco adecuado para la inhalación en los que al menos el 50 % del polvo seco consiste en (a) partículas que tienen un diámetro de hasta 10 micrómetros; o (b) aglomerados de dichas partículas. Un dispositivo inhalador de polvo seco contiene una preparación que consiste en un polvo seco que comprende (i) una hormona paratiroidea (PTH) y (ii) una sustancia que potencia la absorción de PTH en el tracto respiratorio inferior, en el que al menos el 50 % de (i) y (ii) consiste en partículas primarias que tienen un diámetro de hasta 10 micrómetros y en el que la sustancia se selecciona del grupo que consiste en una sal de un ácido graso, una sal biliar o un derivado de los mismos, un fosfolípido y una ciclodextrina o un derivado de la misma.

La patente de EE.UU. 6.518.239 de Kuo et al. desvela una formulación de aerosol dispersable que comprende un agente activo y un dipéptido o un tripéptido para la administración aerosolizada al pulmón. Las composiciones según se informa pueden incluir también excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, Ficolls (un azúcar

polimérico), hidroxietilalmidón, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina, polietilenglicoles y pectina.

La Publicación Internacional PCT N.º WO 03/066.031 de Mueller et al. de PharmaTech GmbH desvela una formulación de suspensión para su uso en un pMDI. La suspensión comprende un fármaco, un propulsor y un derivado de ciclodextrina, que puede ser una hidroxialquil éter ciclodextrina o una sulfoalquil éter ciclodextrina, entre otros derivados de CD.

Nakate et al. (Eur. J. Pharm. Biopharm. (Mar de 2003), 55(2), 147-54) desvelan los resultados de un estudio para determinar la mejora de la absorción pulmonar del ciclopeptido FK224 (baja solubilidad acuosa) en ratas co-formulándolo con beta-ciclodextrina. El propósito del estudio fue investigar el efecto de la administración pulmonar en la absorción sistémica de FK224 en comparación con otras vías de administración y determinar la biodisponibilidad (BD) de FK224 después de la administración pulmonar en ratas usando diversas formas de dosificación. Después de la administración de una suspensión acuosa, la biodisponibilidad se redujo al 2,7 % en comparación con el 16,8 % para la solución. Sin embargo, se descubrió que la  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) era un aditivo eficaz en lo que respecta a mejorar la solubilidad de FK224. La biodisponibilidad de la suspensión acuosa que contiene  $\beta$ -CD se aumentó al 19,2 %. Se observó que tanto la C(máx) como el AUC de FK224 aumentaron conforme la cantidad de  $\beta$ -CD aumentaba. Los perfiles en plasma mostraron absorción sostenida. Sugieren que la  $\beta$ -CD o derivados con diversos grados de solubilidad acuosa son vehículos de fármaco potenciales para controlar la absorción pulmonar.

Kobayashi et al. (Pharm. Res. (Ene de 1996), 13(1), 80-3) desvelan los resultados de un estudio de administración pulmonar de polvos secos de calcitonina de salmón (sCT) que contienen potenciadores de absorción en ratas. Después de la administración intratraqueal de polvo seco de sCT y preparaciones líquidas (soluciones) a ratas, se midieron los niveles de sCT y calcio en plasma. Según se informa, sCT en el polvo seco y en el líquido se absorbieron prácticamente en el mismo grado. Los potenciadores de absorción (ácido oleico, lecitina, ácido cítrico, ácido taurocólico, dimetil-p-ciclodextrina, octil- $\beta$ -D-glucósido) fueron mucho más eficaces en el polvo seco que en la solución.

Adjei et al. (Pharm. Res. (Feb de 1992), 9(2), 244-9) desvelan los resultados de un estudio de la biodisponibilidad de acetato de leuprolida después de la administración nasal e inhalación a ratas y humanos sanos. La administración sistémica de acetato de leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), se comparó después de la administración de inhalación (i.h.) e intranasal (i.n.). La biodisponibilidad i.n. en ratas se aumentó significativamente por  $\alpha$ -ciclodextrina (CD), EDTA y volumen de solución.

La absorción varió del 8 al 46 % en comparación con los controles i.v. Los estudios en varones humanos se llevaron a cabo con acetato de leuprolida i.n. por pulverizador, o aerosol de inhalación (i.h.) e inyección subcutánea (s.c.) e intravenosa (i.v.). La inyección s.c. fue el 94 % biodisponible en comparación con i.v. La biodisponibilidad i.n. promedió el 2,4 %, con variabilidad sujeto a sujeto significativa. La administración por inhalación dio una variabilidad intersujeto ligeramente menor. La C<sub>máx</sub> media con una dosis de 1 mg de aerosol de solución fue 0,97 ng/ml, en comparación con 4,4 y 11,4 ng/ml para aerosoles de suspensión dados a dosificaciones de bolo de 1 y 2 mg, respectivamente. La biodisponibilidad media de los aerosoles de suspensión (28 % con respecto a la administración s.c.) fue cuatro veces mayor que aquella del aerosol de solución (6,6 %).

CyDex (Cyclopedia (2002), 5(1), 3) desvela que SBE-CD no es tóxica para las ratas en una composición de aerosol inhalada cuando se presenta sola.

Las necesidades más inmediatas en el diseño de inhalador de polvo seco son: aumentar la fracción de partícula fina (masa) y disminuir la variabilidad entre dosis. La lactosa es la única partícula de vehículo usada en los DPI aprobados por la FDA en EE.UU. y se sabe que exhibe una gran variabilidad lote a lote en el rendimiento. Por lo tanto, existen oportunidades adicionales para mejorar las propiedades del material y las variables del proceso.

En resumen, la técnica desvela formulaciones de polvo seco que contienen un fármaco inhalable y ciclodextrina; sin embargo, en casi cada caso, la ciclodextrina está presente como un complejo de inclusión con el fármaco. En los pocos casos en los que la ciclodextrina se ha sugerido como un vehículo, se usa generalmente como un potenciador de la absorción. Para el conocimiento de los presentes inventores, la técnica no sugiere que un derivado de ciclodextrina hidrosoluble, en particular una sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD) fuera adecuado como un vehículo en un dispositivo DPI, de tal manera que el fármaco y no la SAE-CD se administra a los pulmones después de la administración. Tampoco la técnica proporciona ningún material cuyas propiedades morfológicas, químicas y fisicoquímicas se modifiquen fácilmente y se adapten para su uso adecuado en un dispositivo DPI con un amplio intervalo de fármacos diferentes. También fallan proporcionando un vehículo adecuado para su uso en dispositivos DPI de diferentes formatos, particularmente aquellos que tienen caídas de presión bajas o altas.

El documento US5874418A divulga en su título "sulfoalkyl ether cyclodextrin based solid pharmaceutical formulations and their use" (formulaciones farmacéuticas sólidas basadas en sulfoalquil éter ciclodextrina y su uso).

Se mantiene una necesidad en la técnica de un material vehículo que proporcione ventajas significativas sobre la lactosa y otros vehículos, que sea adecuado para la administración en forma de polvo con un DPI y que tenga

propiedades morfológicas y fisicoquímicas y químicas fácilmente modificables que puedan adaptarse para optimizar la interacción con un agente activo en una formulación de polvo seco para DPI.

## Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona una composición sólida de sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD) que tiene un índice de Carr que varía del 10-40 % de capacidad de compresión, un ángulo estático de reposo que varía de 28-45 grados y un análisis de dimensión fractal de microflujo de 1,0-1,2, cuando se miden de acuerdo con los métodos expuestos en el Ejemplo 6; y donde la composición se prepara mediante aglomeración por pulverización.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la composición de SAE-CD y un agente activo.

La presente divulgación busca superar las desventajas presentes en las formulaciones en polvo seco conocidas. Como tal, se desvela una formulación en polvo seco inhalable basada en ciclodextrina derivatizada, por ejemplo, basada en sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD). La presente formulación incluye un agente principio activo y SAE-CD como un vehículo.

Las propiedades de las partículas de vehículo SAE-CD pueden modularse de tal manera que se hagan coincidir diferentes propiedades fisicoquímicas con las propiedades de partículas de fármaco para optimizar la dispersión de los inhaladores de polvo seco.

Dependiendo de las propiedades del fármaco, el tamaño de partícula, la distribución del tamaño, las propiedades morfológicas y la carga electrostática, las características de la SAE-CD pueden modularse a través de una diversidad de técnicas para producir interacciones fármaco-vehículo que promuevan mayor dispersión y administración de fármaco independiente de flujo a partir de sistemas de administración inhalados de polvo seco pasivos. Las propiedades pueden adaptarse a usos particulares cambiando la identidad del contraíón, cambiando la longitud de cadena de alquilo, el grado promedio de sustitución o el tamaño del anillo de la ciclodextrina parental de la que se fabrica la SAE-CD.

Además, la presente formulación posee otras ventajas sobre los materiales tales como lactosa. A diferencia de la lactosa, que es óptima para su uso solamente en unos pocos formatos de dispositivos DPI diferentes, la SAE-CD como un vehículo sólido es adecuada para su uso en dispositivos DPI que tienen una caída de presión baja, moderada y alta.

Cuando se compara con la lactosa, la SAE-CD como un vehículo exhibe las siguientes ventajas según se determina por evaluaciones en los dispositivos DPI:

- La variabilidad de la dosis emitida y la fracción de partículas finas es menos para el polvo de SAE-CD, especialmente para polvo de SAE-CD derivado de espuma desgastada, que para la lactosa convencional.
- La dispersión de fármaco de dicho polvo de SAE-CD, especialmente aquel derivado de espuma desgastada, es independiente de la caída de presión (caudal inspiratorio); mientras que, el polvo de lactosa mostró dependencia de la caída de presión.
- La resistencia del inhalador y la energía requerida para dispersar el aerosol de fármaco pueden reducirse para la SAE-CD, especialmente para polvo de SAE-CD derivado de espuma desgastada, en comparación con la lactosa sin influir en la administración del aerosol. Esto permitirá un funcionamiento eficiente de un inhalador de polvo seco por pacientes con obstrucción aumentada de las vías aéreas (por ejemplo, asma) y aquellos con reducción relacionada con la edad de las tasas de inhalación pico (jóvenes y ancianos).
- La fracción de partículas finas derivadas por SAE-CD, especialmente para polvo de SAE-CD derivado de espuma desgastada, es comparable con la lactosa convencional.

La SAE-CD se incluye en una formulación en polvo seco en mezcla con un agente terapéutico de tal manera que todo o sustancialmente todo el fármaco no se compleje con la SAE-CD. Durante su uso, la SAE-CD sirve como un vehículo que facilita la transferencia del fármaco desde el recipiente del DPI pasada la cavidad oral, la cavidad orofaríngea, la garganta y hacia el pulmón. Sin embargo, las partículas de SAE-CD poseen propiedades morfológicas y fisicoquímicas que las predisponen a separarse de las partículas de fármaco, de tal manera que las partículas de fármaco se administran al pulmón pero las partículas de SAE-CD no. En otras palabras, las partículas de SAE-CD y las partículas de fármaco se atraen entre sí lo suficiente para permitir la administración simultánea de las mismas en la cavidad oral, la garganta o la cavidad orofaríngea, sin embargo, las partículas de SAE-CD y de fármaco se vuelven disociadas una de otra de tal manera que las partículas de fármaco continúan hacia los pulmones pero las partículas de SAE-CD no, es decir, se depositan en la cavidad oral o la garganta. Las partículas de SAE-CD se preparan preferentemente por un método particular para proporcionar propiedades morfológicas y fisicoquímicas particulares.

Cuando las partículas de SAE-CD se preparan por algunos métodos, se forman partículas inadecuadas; por lo tanto, las partículas de SAE-CD desveladas en el presente documento se preparan por un procedimiento que proporciona

partículas plurales adecuadas para la administración por DPI como se desvela en el presente documento. El proceso para preparar un vehículo en polvo seco de SAE-CD puede comprender las etapas de:

- 5 proporcionar una solución acuosa que comprende agua, SAE-CD y opcionalmente uno o más materiales distintos; convertir la suspensión en una espuma; opcionalmente, congelar la espuma; deshidratar la espuma para formar un vidrio friable poroso, que puede o puede no estar particulado; desgastar el vidrio poroso para formar micropartículas; y tamizar las micropartículas, formando de esta manera un vehículo en polvo seco.

- 10 Las realizaciones específicas del método incluyen aquellas en las que: 1) el polvo seco se tamiza hasta que sustancialmente todo el vehículo pasa a través de un tamiz de malla 40; 2) la solución se convierte en una espuma burbujeando un gas inerte, tal como nitrógeno, a través de la solución; 3) la espuma se deshidrata por secado por congelación o liofilización; 4) las micropartículas tienen una distribución del tamaño de partícula medio de menos de 420 micrómetros de diámetro; 5) la espuma se desgasta en un desgastador de baja energía.

- 15 También se desvela un polvo seco terapéutico inhalable adecuado para la administración a un sujeto con un dispositivo DPI, comprendiendo el polvo:

- 20 una primera composición particulada que tiene un agente activo adecuado para la administración a través de inhalación, en la que la composición particulada tiene una distribución del tamaño de partícula de tal manera que sustancialmente todas (al menos el 90 % o el 95 %) de las partículas tienen menos de 37 micrómetros de diámetro en tamiz (malla 400); y una segunda composición particulada que comprende SAE-CD, en la que la composición particulada tiene una distribución del tamaño de partícula de tal manera que sustancialmente todas las partículas en la misma pasan a través de un tamiz de 420 micrómetros (malla 40).

- Se desvelan realizaciones en las que: 1) la SAE-CD se fabrica de acuerdo con un proceso desvelado en el presente documento; 2) la segunda composición particulada tiene una superficie sustancialmente suave; 3) la primera composición particulada tiene un diámetro medio de menos de 10 micrómetros; 4) la formulación en polvo seco tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 10 % en peso; 5) la primera composición particulada tiene una carga electrostática más negativa que aproximadamente -2 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente 0-1,5; 6) la primera composición particulada tiene una carga electrostática de aproximadamente -2 a -0,5 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente -0,5 a -2; 7) la primera composición particulada tiene una carga electrostática de aproximadamente 0,5 a -0,5 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente -2 a 2; 8) la segunda composición particulada se ha preparado desgastando una espuma deshidratada que comprende SAE-CD; 9) la segunda composición particulada es un aglomerado de partículas más pequeñas; 10) la superficie de las partículas en la segunda composición particulada es sustancialmente suave como se determina por microscopio; 11) la SAE-CD está presente en forma amorfa; 12) un excipiente en el vehículo está presente en forma cristalina; 13) el agente activo está presente en forma cristalina; 14) el agente activo está presente en forma amorfa; 15) la segunda composición particulada tiene una distribución del tamaño de partícula de tal manera que al menos el 50 % de las partículas en la misma tienen menos de aproximadamente 80 micrómetros de diámetro; 16) la segunda composición particulada tiene un diámetro de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 10 a 300 micrómetros, de 25 a 300 micrómetros, de 37 a 125 micrómetros; 17) la segunda composición particulada tiene un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 10 % en peso, el 8 % en peso, el 7 % en peso, el 2,5 % en peso o el 1 % en peso, o un contenido de humedad en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso, o aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso.

- 50 Puede prepararse una composición de polvo seco basada en SAE-CD por un proceso particular y posee propiedades morfológicas y fisicoquímicas especificadas como se describe en el presente documento. Una formulación en polvo seco inhalable que comprende un fármaco y la SAE-CD de propiedades morfológicas y fisicoquímicas especificadas puede prepararse como se describe en el presente documento. También se desvela el uso del polvo seco de SAE-CD caracterizado de esta manera como un vehículo para la administración de un fármaco a través de un DPI. También se desvela un método de tratamiento de enfermedades o trastornos mediante la administración de la formulación en polvo seco basada en SAE-CD caracterizada de esta manera con un dispositivo DPI.

- Se desvelan realizaciones en las que: 1) la SAE-CD es una composición de fórmula 1 o una mezcla de la misma; 2) la composición en polvo seco comprende además un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente tamponante, un agente potenciador de la solubilidad, un potenciador de la penetración, un electrolito, una fragancia, glucosa, un deslizante, un estabilizante, un agente de carga, un crioprotector, un plastificante, aromas, edulcorantes, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la densidad, un modificador de la volatilidad o una combinación de los mismos; 3) la SAE-CD es una composición de fórmula 2 o una mezcla de la misma.

- 65 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

### Breve descripción de las figuras

Los siguientes dibujos se dan solamente a modo ilustrativo y de esta manera no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

La Figura 1 representa un diagrama de la fracción de partícula fina de cromolina (formulada con espuma desgastada de lactosa y Captisol®) como una función de las diferencias de caída de presión en los dispositivos usados (Media + DE para CAPTISOL® en comparación con lo mismo para lactosa).

La Figura 2 representa un diagrama de la dosis emitida de cromolina como una fracción de la dosis nominal en dispositivos de baja y alta presión (media + DE) de la Figura 1.

### Descripción detallada

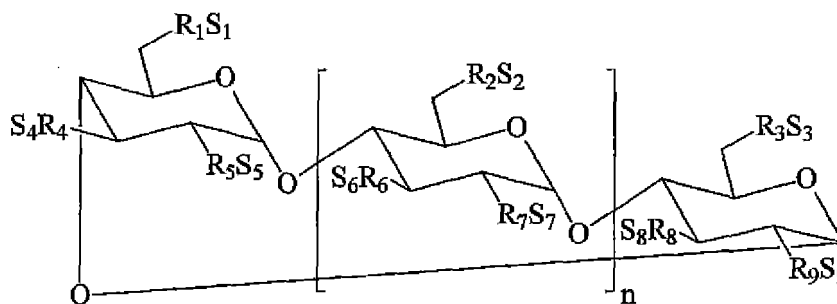
La formulación actualmente reivindicada supera muchas de las propiedades indeseadas de otras formulaciones en polvo seco inhalables conocidas. Incluyendo SAE-CD en una formulación en polvo seco inhalable, uno es capaz de adaptar las propiedades fisicoquímicas, químicas y morfológicas del polvo.

Como se usa en el presente documento, el término desgastar significa abrasionar físicamente un sólido para reducir su tamaño de partícula. Cualquier proceso tal usado en la industria farmacéutica es adecuado para su uso en el proceso de la invención. El proceso de desgaste incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, micronizar, molienda de bolas, molienda de chorros, molienda de martillos, molienda de pasadores, dar vueltas, tamizar, mortero y maja. Pueden usarse métodos tanto de baja como de alta energía.

La formulación de DPI inhalable en polvo seco incluye un agente terapéutico que es adecuado para su administración a través de inhalación. El fármaco está presente en una cantidad suficiente para la administración monodosis o multi-dosis, lo que significa que la formulación puede envasarse en formas de uso únicas o múltiples.

El polvo seco de la invención puede usarse en cualquier dispositivo DPI conocido. Los ejemplares incluyen aquellos listados en el presente documento y muchos otros descritos en la bibliografía científica y de patentes.

La presente invención proporciona formulaciones basadas en SAE-CD, en las que la SAE-CD es un compuesto de fórmula 1:



### Fórmula 1

en la que:

n es 4, 5 o 6;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, en la que al menos uno de R<sub>1</sub> a R<sub>9</sub> es independientemente un grupo-O-(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, preferentemente un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

en el que m es 2 a 6, preferentemente 2 a 4, (por ejemplo,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$  u  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ); y  $\text{S}_1$ ,  $\text{S}_2$ ,  $\text{S}_3$ ,  $\text{S}_4$ ,  $\text{S}_5$ ,  $\text{S}_6$ ,  $\text{S}_7$ ,  $\text{S}_8$  y  $\text{S}_9$  son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable que incluye.

por ejemplo,  $H^+$ , metales alcalinos (por ejemplo,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ), metales alcalinotérreos (por ejemplo,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ), iones amonio y cationes amina tales como los cationes de ( $C_1$ - $C_6$ )-alquilaminas, piperidina, pirazina, ( $C_1$ - $C_6$ )-alcanolamina y ( $C_4$ - $C_8$ )-cicloalcanolamina.

La SAE-CD usada se describe en las Patentes de EE.UU. N.º 5.376.645 y N.º 5.134.127 de Stella et al., las divulgaciones completas de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia. La Patente de EE.UU. N.º 3.426.011 de Parmerter et al. desvela derivados ciclodextrina aniónicos que tienen sustituyentes sulfoalquil éter. Lammers et al. (Reel. Trav. Chim. Pays-Bas (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171) y Qu et al. (J. Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43, 213-221) desvelan ciclodextrinas derivatizadas con sulfoalquil éter. Una

SAE-CD puede fabricarse de acuerdo con las divulgaciones de Stella et al., Parmerter et al., Lammers et al. o Qu et al. y opcionalmente purificarse para retirar la porción mayor de la ciclodextrina parental no derivatizada, usada de acuerdo con la presente invención.

Los términos “alquilen” y “alquilo”, como se usan en el presente documento (por ejemplo, en el grupo -O-(alquilen- $C_2-C_6$ )SO<sub>3</sub> o en las alquilaminas), incluyen grupos alquilen divalentes y grupos alquilo monovalentes lineales, cíclicos y ramificados, saturados e insaturados (es decir, que contienen un doble enlace), respectivamente. El término “alcanol” en este texto incluye igualmente tanto componentes de alquilo lineales, cíclicos y ramificados, saturados e insaturados de los grupos alcanol, en los que los grupos hidroxilo pueden situarse en cualquier posición en el resto alquilo. El término “cicloalcanol” incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por metilo o etilo).

Una realización de la presente invención proporciona composiciones que contienen un tipo único de o una mezcla de derivados ciclodextrina, que tienen la estructura expuesta en la fórmula (I), donde la composición global contiene en promedio al menos 1 y hasta  $3n + 6$  restos de ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. La presente invención también proporciona composiciones que contienen un tipo único de derivado ciclodextrina, o al menos un 50 % de un tipo único de derivado ciclodextrina. La invención además incluye formulaciones que contienen derivados ciclodextrina que tienen un grado estrecho o amplio y alto o bajo de sustitución. Estas combinaciones pueden optimizarse según se necesite para proporcionar ciclodextrinas que tengan propiedades particulares.

Los derivados SAE-CD ejemplares incluyen SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD, SBE11- $\beta$ -CD y SBE5- $\gamma$ -CD que corresponden a derivados SAE-CD de fórmula I en la que  $n = 5, 5,5$  y  $6$ , respectivamente;  $m$  es  $4$ ; y hay en promedio  $4,7, 11$  y  $5$  sustituyentes sulfoalquil éter presentes, respectivamente. Otros derivados SAE-CD ejemplares incluyen aquellos de fórmula SAEx-R-CD (Fórmula 2), en la que SAE es sulfometil éter (SME), sulfoetil éter (SEE), sulfopropil éter (SPE), sulfobutil éter (SBE), sulfopentil éter (SPtE) o sulfohexil éter (SHE);  $x$  (promedio o grado específico de sustitución) es  $1-18, 1-21, 1-24$ , cuando R (estructura de anillo de la ciclodextrina parental) es  $\alpha, \beta$  o  $\gamma$ , respectivamente; y CD es ciclodextrina.

Ya que la SAE-CD es una ciclodextrina poli-aniónica, puede proporcionarse en diferentes formas salinas. Los contraiones adecuados incluyen átomos o moléculas orgánicos catiónicos y átomos o moléculas inorgánicos catiónicos. La SAE-CD puede incluir un tipo único de contraión o una mezcla de diferentes contraiones. Las propiedades de la SAE-CD pueden modificarse cambiando la identidad del contraión presente. Por ejemplo, una primera forma salina de SAE-CD puede tener una carga electrostática mayor que una segunda forma salina de SAE-CD. La forma de sal cálcica se ha descubierto ser más electronegativa que la forma de sal sódica. Igualmente, una SAE-CD que tiene un primer grado de sustitución puede tener una carga electrostática mayor que una segunda SAE-CD que tiene un grado de sustitución diferente.

Por “complejado” se entiende “ser parte de un clatrato o complejo de inclusión con”, es decir, un agente terapéutico complejado es parte de un clatrato o complejo de inclusión con un derivado ciclodextrina. Por “porción mayor” se entiende al menos aproximadamente un 50 % en peso. Por lo tanto, una formulación de acuerdo con la presente invención contiene un agente activo del que más de aproximadamente el 50 % en peso no está complejado con una ciclodextrina. El porcentaje real de agente activo que está complejado variará de acuerdo con la ciclodextrina específica y el agente activo específico empleados. La invención además incluye realizaciones en las que una porción menor del agente activo se compleja con la ciclodextrina derivatizada. También incluye realizaciones en las que sustancialmente todo (al menos el 90 % en peso, al menos el 95 % en peso o al menos el 98 % en peso) del agente activo no se compleja con una SAE-CD. Las realizaciones en las que nada del agente activo se compleja con SAE-CD también se incluyen.

La presente invención además proporciona composiciones que contienen una mezcla de derivados ciclodextrina en las que se incluyen dos o más tipos de derivados ciclodextrina diferentes en la composición. Por tipos diferentes, se entienden ciclodextrinas derivatizadas con diferentes tipos de grupos funcionales, por ejemplo, hidroxialquilo y sulfoalquilo, y no a la naturaleza heterogénea de las ciclodextrinas derivatizadas debido a sus grados variables de sustitución. Cada tipo diferente independiente puede contener uno o más grupos funcionales, por ejemplo, SBE-CD donde el anillo de ciclodextrina tiene solamente grupos funcionales sulfobutilo e hidroxipropil-etil- $\beta$ -CD donde el anillo de ciclodextrina tiene tanto grupos funcionales hidroxipropilo como grupos funcionales etilo. La cantidad de cada tipo de derivado ciclodextrina presente puede variarse según se desee para proporcionar una mezcla que tenga las propiedades deseadas.

Otros derivados ciclodextrina que pueden usarse en combinación con SAE-CD de acuerdo con la invención incluyen los éteres de hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropilo, sus éteres mixtos correspondientes y éteres mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como éteres de metilhidroxietilo, etilhidroxietilo y etil-hidroxipropilo de alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina; y los derivados maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de alfa, beta- y gammaciclodextrina, que pueden contener uno o más restos de azúcar, por ejemplo glucosilo o diglucosilo, maltosilo o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo, una mezcla de derivados maltosilo y dimaltosilo. Los derivados ciclodextrina específicos para su uso en el presente documento incluyen hidroxipropil-beta-ciclodextrina, hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropilgamma-ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil-beta-ciclodextrina, glucosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-beta-ciclodextrina, diglucosil-beta-



ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, maltosil-gamma-ciclodextrina, maltotriosil-beta-ciclodextrina, maltotriosil-gamma-ciclodextrina y dimaltosil-beta-ciclodextrina y mezclas de las mismas tales como maltosil-beta-ciclodextrina/dimaltosil-beta-ciclodextrina, así como metil-beta-ciclodextrina. Los procedimientos para preparar dichos derivados ciclodextrina son bien conocidos, por ejemplo, de la Patente de EE.UU. de Bodor N.º 5.024.998 con fecha del 18 de junio de 1991 y las referencias citadas en la misma.

El vehículo de la invención también puede incluir una combinación de ciclodextrina derivatizada (SAE-CD) y ciclodextrina no derivatizada.

La HP-β-CD puede obtenerse de Research Diagnostics Inc. (Flanders, NJ). La HP-β-CD está disponible con diferentes grados de sustitución. Los productos ejemplares incluyen ENCAPSIN™ (grado de sustitución 4; HP4-β-CD) y MOLECUSOL™ (grado de sustitución 8; HP8-β-CD); sin embargo, también están disponibles realizaciones que incluyen otros grados de sustitución. Ya que la HPCD no es iónica, no está disponible en forma salina.

La dimetil ciclodextrina está disponible de FLUKA Chemie (Buchs, CH) o Wacker (Iowa). Otras ciclodextrinas derivatizadas adecuadas en la invención incluyen ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles. Las ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles ejemplares incluyen derivados carboxilados; derivados sulfatados; derivados alquilados; derivados hidroxialquilados; derivados metilados; y carboxi-β-ciclodextrinas, por ejemplo, succinil-(3-ciclodextrina) (SCD) y 6<sup>A</sup>-amino-6<sup>A</sup>-desoxi-N-(3-carboxipropil)-β-ciclodextrina. Todos estos materiales pueden fabricarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica anterior. Las ciclodextrinas derivatizadas adecuadas se desvelan en Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry (Eds. Christopher J. Easton, Stephen F. Lincoln, Imperial College Press, Londres, RU, 1999) y New Trends in Cyclodextrins and Derivatives (Ed. Dominique Duchene, Editions de Sante, París, Francia, 1991).

La cantidad de ciclodextrina derivatizada requerida para proporcionar el efecto deseado en la formulación variará de acuerdo con los materiales que comprenden la formulación. La cantidad de vehículo que es útil en la composición de esta invención es una cantidad que sirve para distribuir uniformemente el agente activo a través de toda la composición de tal manera que pueda dispersarse uniformemente cuando vaya a administrarse a un sujeto en necesidad de la misma. También debe servir para diluir el agente activo a una concentración a la que el agente activo pueda proporcionar los resultados paliativos o curativos beneficiosos deseados mientras que al mismo tiempo minimice cualquier efecto secundario adverso que pueda producirse de una concentración demasiado alta. De esta manera, para un agente activo que tiene actividad fisiológica alta, se empleará más del vehículo. Por otro lado, para un agente activo que exhibe una actividad fisiológica menor se empleará una cantidad menor del vehículo. En general, la cantidad de vehículo en la composición estará entre aproximadamente el 50 % en peso y el 99,9 % en peso de la composición total.

La formulación de la invención puede administrarse con cualquier dispositivo DPI. Los dispositivos adecuados incluyen aquellos que están disponibles en el mercado tales como, a modo de ejemplo y sin limitación, aquellos vendidos bajo la marca comercial Aerohaler™ (Boehringer-Ingelheim), Aerolizer™ (Novartis), Clickhaler™ (Innovata Biomed /ML laboratories Celltech), Cyclohaler™ (Pharmachemie), Diskhaler™ (GlaxoSmithKline), Diskus/Accuhaler™ (GlaxoSmithKline), Easyhaler™ (Orion Pharma), Pulvinal™ (Chiesi), Rotahaler™ (GlaxoSmithKline), Spinhaler™ (Aventis), Acu-Breathe™ (Respirics, Inc), Nektar™ DPI (Nektar Therapeutics), Spiros™ DPI (Dura Pharmaceuticals, Inc), Skyehaler™ (SkyePharma) u Oriel™ Powder Device (Oriol Therapeutics, Inc). Otros dispositivos adecuados pueden no haberse comercializado todavía pero se describen en la bibliografía científica o de patentes.

Los dispositivos DPI están disponibles en formatos con diferente Resistencia Específica,  $R_D$ , ( $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$ ) al flujo de aire y a menudo se clasifican como: dispositivos de caída de presión alta 0,2 a 0,12  $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$ , media 0,12 - 0,07  $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$  y baja 0,07-0,03  $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$ . El Rotahaler (GlaxoSmithKline), Spinhaler (Rhone Poulenc Rorer) Diskus y Aerolizer tienen una baja resistencia y el Diskhaler (GlaxoSmithKline), tiene una resistencia media; mientras que el Inhalator, Clickhaler, Turbuhaler, Easyhaler (Orion Pharma) y el Twisthaler (Schering Plough) tienen todos una alta resistencia.

Las formulaciones de la técnica anterior son generalmente adecuadas para su uso solamente en unos pocos dispositivos DPI. Por ejemplo, una formulación particular que contiene lactosa puede ser adecuada para su uso en un dispositivo de caída de presión alta, pero esa formulación no sería adecuada en un dispositivo de caída de presión baja. Se llevó a cabo un estudio para determinar la adecuabilidad de las presentes formulaciones para un intervalo de dispositivos DPI que tienen diferentes caídas de presión. Se fabricaron formulaciones que contienen lactosa o SAE-CD, cada una conteniendo cromolina sódica, de acuerdo con procesos específicos. El rendimiento de las formulaciones se evaluó en dispositivos de baja resistencia (0,065  $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$ ) y alta resistencia (0,18  $\text{cmH}_2\text{O}^{0.5}/\text{l}/\text{min}$ ). Las formulaciones descritas en el presente documento son adecuadas para su uso en cualquiera de dichos dispositivos. Las formulaciones que contienen SAE-CD se descubrieron ser adecuadas para administración a caídas de presión bajas (15,2 g/cm<sup>2</sup> a 60 l/min) y altas (54,4 g/cm<sup>2</sup> a 60 l/min) que son equivalentes a los dispositivos Diskhaler e Inhalator (Handihaler) administrando el 25 % de la fracción de partículas finas con una dosis emitida en el intervalo del 80 - 90 %. Por el contrario, la formulación que contiene lactosa era dependiente de caída de presión siendo sustancialmente equivalente a la SAE-CD a caída de presión alta pero administrando solamente el 15 % de

FPF y el 70 % de dosis emitida a baja presión. Las formulaciones de la invención son por lo tanto capaces de usarse en dispositivos DPI de una manera sustancialmente independiente de la caída de presión.

Para administración al tracto respiratorio, particularmente los pulmones, se usa un dispositivo DPI para administrar agregados de tamaño apropiado de partículas de SAE-CD y agente activo de tal manera que los agregados se disocian la mayor parte en partículas individuales mientras que la porción mayor de vehículo SAE-CD se retiene en la cavidad oral o la garganta y la porción mayor de agente activo se administra a la tráquea o más profundo en el tracto respiratorio.

En general, disminuir el tamaño de partícula de las partículas de vehículo influye positivamente en la dispersión del agente activo de la SAE-CD. Como se observa en el estudio de dispersión a continuación, la fracción de partículas finas (deposición de fase 2 en un impactador de doble fase) de las partículas de vehículo más pequeñas fue más alta que para las partículas más grandes. La diferencia en el tamaño de partícula se determinó de acuerdo con el área superficial del lote de SAE-CD usado: cuanto mayor sea el área superficial, menor es el tamaño de partícula. Se observó fluidización aumentada (deposición de fase 1 + 2) con tamaños de vehículo más grandes cuando se usan polvos aglomerados por pulverización SAE-CD: diámetro medio de 175 a 270  $\mu\text{m}$ ), pero esto no mejoró la fracción de partículas finas. Por el contrario, las disminuciones en el tamaño de partícula de vehículo influyeron negativamente en las características de flujo.

Los polvos dispersados inmediatamente (en términos de tamaño de partícula) parecen poseer propiedades óptimas de flujo y dispersión; aunque, un grado de dispersidad puede ayudar a reducir las interacciones interparticulado de forma similar a las mezclas de combinación ternarias. Puede esperarse que las partículas de vehículo de tamaño intermedio eviten o reduzcan las interacciones directas de las partículas de fármaco y de vehículo. Por lo tanto, los polvos monodispersos exhiben generalmente saturación más baja de los sitios de unión de superficie del vehículo que los polvos polidispersos. Sin embargo, los polvos polidispersos también pueden influir negativamente en las propiedades de flujo y dispersión de los sistemas vehículo. La intercalación de partículas más pequeñas dentro de partículas más grandes aumentará el área de contacto eficaz y las interacciones interparticulado dentro del polvo. De esta manera, la polidispersidad del polvo vehículo está equilibrada entre estas influencias que compiten.

Típicamente, el diámetro de partícula medio está entre aproximadamente 0,1 y 10 micrómetros o aproximadamente, de 0,5 a aproximadamente 6,4 micrómetros. Si se desea que las partículas alcancen las regiones más bajas del tracto respiratorio, es decir, los alveolos y los bronquios terminales, el intervalo del tamaño de partícula medio preferido está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5 micrómetros. Si se desea que las partículas alcancen el tracto respiratorio superior, el intervalo del tamaño de partícula preferido está entre 2,5 micrómetros y 10 micrómetros.

En una realización, el diámetro medio de las partículas de vehículo cae entre 50 y 1000 micrómetros, o el diámetro medio de las partículas de vehículo es menos de 355 micrómetros y cae entre 60 y 250 micrómetros, o entre 90 y 250 micrómetros. El diámetro relativamente grande de la partícula de vehículo mejora la oportunidad de que las partículas activas se fijen a las partículas de vehículo que se controla por la técnica anterior para proporcionar buenas características de flujo y arrastre y liberación mejorada de las partículas activas en las vías aéreas para aumentar la deposición de las partículas activas en el pulmón inferior.

La extensión (definida como la relación = (tamaño de partícula del percentil 90° - tamaño de partícula del percentil 10°)/tamaño de partícula medio) de la distribución del tamaño de partícula también puede impactar en el rendimiento del vehículo. Pueden usarse en la invención SAE-CD que tengan una distribución del tamaño de partícula amplia, moderada y estrecha. Las realizaciones específicas incluyen aquellas en las que la extensión es aproximadamente 1,5 y 2,9.

Ya que las partículas están presentes como una distribución, la distribución puede ser monomodal, bimodal o polimodal.

La influencia de la forma de la partícula en las propiedades de flujo y dispersión del polvo es multifaceta. En general, las esferas, o las partículas con un alto grado de simetría rotacional, se prefieren a las formas irregulares para buenas características de flujo y dispersión. Sin embargo, las partículas esféricas pueden tener fuerzas interparticulado aumentadas que restrinjan el flujo cuando se usan polvos polidispersos.

Las partículas con una superficie suave se prefieren generalmente sobre partículas rugosas debido al entrelazado partícula-partícula y los aumentos de las fuerzas friccionales que se producen con partículas rugosas (no suaves). Sin embargo, si las asperezas de superficie (protrusiones) están en las dimensiones apropiadas, los aumentos en las distancias de separación entre partículas pueden dar lugar a fuerzas interparticulado disminuidas y flujo mejorado. Si las asperezas son mucho más grandes que el tamaño de partícula del fármaco, puede producirse el arrastre del agente activo reduciendo de esta manera la dispersión del agente activo del vehículo durante la administración con un dispositivo DPI.

La morfología de las partículas SAE-CD puede depender de su método de preparación. Las partículas de superficie suave (sustancialmente suave) pueden prepararse por secado por pulverización, secado por congelación de un líquido

o una espuma. Las partículas con una superficie rugosa o sustancialmente dentada pueden prepararse por aglomeración por pulverización.

| Parámetro   | Forma              |                    |                     | Rugosidad de superficie        |                                   |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
|   | <i>Esfericidad</i> | <i>Angularidad</i> | <i>Alargamiento</i> | <i>Superficie del material</i> | <i>Apariencia de la partícula</i> |
| Lactosa a granel  | baja               | alta               | moderado            | rugosa                         | Aglomerados                       |
| Lactosa   | baja               | alta               | moderado            | rugosa                         | Aglomerados                       |
| A   | alta               | baja               | bajo                | suave                          | Indentaciones, pelota de fútbol   |
| B   | alta               | baja               | bajo                | suave                          | Aglomerados                       |
| C   | alta               | baja               | bajo                | suave                          | Partículas individuales           |
| D   | alta               | baja               | bajo                | suave                          | Agregados                         |
| E   | Moderada           | baja               | bajo                | rugosa                         | Aglomerados                       |
| F   | Moderada           | baja               | bajo                | rugosa                         | Aglomerados                       |
| G   | baja               | alta               | moderado            | suave                          | Aglomerados                       |
| "A" denota SAE-CD preparada por secado por pulverización usando atomización de dos boquillas de fluidos.<br>"B" denota SAE-CD preparada por secado por pulverización como para "A" seguido de tamizar el particulado.<br>"C" denota SAE-CD preparada por secado por pulverización pero con atomización de boquilla de alta presión contracorriente.<br>"D" denota SAE-CD preparada por secado por pulverización con atomización boquilla de alta presión co-corriente,<br>"E" denota SAE-CD preparada por aglomeración por pulverización al 25 % p/p.<br>"F" denota SAE-CD preparada por aglomeración por pulverización al 50 % p/p.<br>"G" denota SAE-CD preparada por secado por congelación de una espuma congelada que comprende SAE-CD y agua. |                    |                    |                     |                                |                                   |

En general, las partículas de SAE-CD que son más gruesas inesperadamente proporcionan flujo de polvo aumentado en un dispositivo DPI.

Dentro de cada sistema ensayado, por el ejemplo a continuación, para las propiedades de dispersión (es decir, estudios de fármaco-dispositivo y tubos de arrastre) aumentar la esfericidad y la distribución del tamaño de partícula disminuyó la fracción de partícula fina (deposición a la fase 2 del impactador de líquido). Sin embargo, aumentar la esfericidad también disminuyó la deposición de fármaco en el dispositivo y la garganta indicando que la esfericidad no influyó en el arrastre de la partícula de vehículo hasta el grado en que influye el desprendimiento del fármaco de la superficie del vehículo. Esto indica que el polvo se arrastró a través de grandes agregados en lugar de como una función del tamaño de partícula individual. De esta manera, la deposición de fase 1 se aumentó conforme las partículas de vehículo se volvieron más esféricas y se distribuyeron ampliamente. Para los dos estudios de dispersión a continuación, el vehículo SAE-CD derivado de una espuma proporciona rendimiento mejorado sobre el vehículo SAE-CD fabricado de acuerdo con otros procesos específicos.

Las partículas que contienen SAE-CD pueden proporcionarse como partículas individuales (no agregados ni aglomerados pero todavía plurales de alguna manera), agregadas o aglomeradas. Las partículas individuales pueden prepararse por secado por pulverización. Las partículas agregadas pueden prepararse por secado por pulverización. Las partículas aglomeradas pueden prepararse por aglomeración por pulverización, secado por pulverización o secado por congelación de una espuma.

Las propiedades de flujo y microflujo en volumen del sólido de SAE-CD se obtuvieron de acuerdo con los ejemplos a continuación. El índice de Carr varió del 10-40 % de capacidad de compresión. El ángulo estático de reposo varió de 28-45 grados. Las propiedades de microflujo tuvieron un análisis de dimensión fractal de aproximadamente 1,00-1,31, teniendo las realizaciones preferidas un intervalo de aproximadamente 1,0-1,2.

El contenido de humedad del vehículo SAE-CD puede variar de acuerdo con su método de preparación. Se han preparado lotes que tienen un contenido de humedad de menos de aproximadamente el 3 %, el 6 %, el 8 % o el 10 %, en peso.

La SAE-CD es un material polianiónico que posee generalmente una carga electrostática negativa. La carga electrostática del vehículo SAE-CD es en general aproximadamente -1,4 a -3,7, 2 a -3,7 o 2 a -2 nC/g (nC se define como nanoculombios) cuando el material se procesa y se equilibra como se describe en el presente documento. Antes del equilibrado en una atmósfera controlada, el vehículo SAE-CD puede obtenerse con una carga incluso más electronegativa. Aumentando la cantidad de humedad en la atmósfera de equilibrado, la carga electronegativa del vehículo SAE-CD puede modificarse según se necesite.

La carga electronegativa de una combinación (que comprende agente activo y vehículo SAE-CD) variará de acuerdo con la carga electrostática de los componentes individuales, entre otras cosas. La tabla a continuación representa la carga electrostática de algunas combinaciones.

5

| Combinación                | Carga (nC/g) |
|----------------------------|--------------|
| "D" + Na-cromolina         | 1,48         |
| "F" + Na-cromolina         | -0,17        |
| "G" + Na-cromolina         | -0,24        |
| "D" + sulfato de albuterol | 0,52         |
| "F" + sulfato de albuterol | 4,04         |
| "G" + sulfato de albuterol | -0,52        |
| "D" + Na-fluoresceína      | -0,64        |
| "F" + Na-fluoresceína      | -0,63        |
| "G" + Na-fluoresceína      | -0,27        |

Lo anterior debe leerse en vista de la carga electrostática de los fármacos correspondientes, los datos para los cuales se resumen en la tabla a continuación.

| Intervalo de carga electrostática | Magnitud aprox. (nC/g) | Agente activo ejemplar | Intervalo sugerido de carga de vehículo | Magnitud aprox. (nC/g) |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|---|------------------------|
| Altamente negativo                | < -3                   | fluoresceína Na        | Neutro a negativo bajo                  | 0 a - 1                |
| Moderadamente negativo            | -3 a -2                |                        |   | 0 a - 1,5              |
| Negativo bajo                     | -2 a -0,5              | Cromolina Na           | Negativo bajo                           | -0,5 a -2              |
| Neutro                            | -0,5 a 0,5             |                        | Intervalo amplio                        | -2 a +2                |
| Positivo bajo                     | 0,5 a 2                |                        | Positivo bajo                           | 0,5 a 2                |
| Moderadamente positivo            | 2 a 4                  |                        |   | 0 a 1,5                |
| Altamente positivo                | > 4                    | Albuterol              | Neutro a positivo bajo                  | 0 a 1                  |

10

La tabla anterior expone intervalos funcionales aproximados para la carga electrostática sugerida del vehículo SAE-CD y la carga electrostática correspondiente del agente activo. En otras palabras, la tabla debe leerse de tal manera que un agente activo que tenga una carga electrostática particular se formule preferentemente con un vehículo SAE-CD que tenga una carga electrostática particular. Por ejemplo, un fármaco altamente negativo o moderadamente negativo se formula preferentemente en un dispositivo DPI de polvo seco teniendo el vehículo SAE-CD una carga electrostática neutra a negativa baja. En vista de lo anterior y otros aspectos analizados en el presente documento, debe entenderse que una SAE-CD puede servir como un vehículo de polvo seco adecuado para un intervalo completo de fármacos que difieren en sus cargas electrostáticas.

15

Los estudios de dispersión de acuerdo con el ejemplo a continuación de albuterol a partir de combinaciones de Captisol® y lactosa indican influencia significativa de la carga electrostática en los sistemas vehículo. Las mediciones de carga electrostática dinámica mostraron que el albuterol micronizado lleva una carga positiva significativa. La comparación entre Captisol® y lactosa como partículas vehículo mostró que los sistemas de lactosa (carga neutra) administraron más eficientemente el fármaco micronizado a la fase 2 (partículas finas) que los sistemas Captisol® (carga moderada a negativa fuerte). De esta manera, sin desear quedar unido a mecanismo particular alguno, se postula que las partículas vehículo SAE-CD exhiban mayor fijación de fármaco que la lactosa cuando se usa albuterol como el sistema de fármaco modelo. El polvo de SAE-CD (derivado de espuma) con la carga negativa más pequeña exhibió la mayor deposición de fase 2 de albuterol.

25

La carga de las partículas vehículo se comparó con rendimientos de dispersión de los tubos de arrastre para albuterol y cromolina. Las partículas vehículo de carga neutra dieron como resultado una retención del fármaco (albuterol o cromolina) significativamente mayor en el tubo de arrastre. Se obtuvo una correlación similar para la deposición en la Garganta. Además, la deposición de fase 1 mostró una correlación inversa donde aumentar la carga negativa del vehículo dio como resultado un porcentaje mayor de fármaco administrado a esta fase. Las correlaciones entre la dispersión del fármaco a fase 2 y la carga electrostática fueron más pequeñas. La deposición de fase 2 de albuterol también se relacionó con la carga electrostática del vehículo. Sin embargo, la deposición de fase 2 de cromolina (carga negativa pequeña) pareció ser menos dependiente de la electrostática.

35

Por consiguiente, la polaridad y la magnitud de carga de las partículas de vehículo y los fármacos modelo influyen significativamente en el rendimiento de las formulaciones de polvo seco. El albuterol (carga positiva alta), la cromolina sódica (electroneutra) y la fluoresceína (carga negativa moderada) se dispersaron más fácilmente usando Lactosa (electroneutra, tamaño pequeño) o bien SAE-CD derivada de espuma (carga negativa moderada, tamaño pequeño) en comparación con vehículo SAE-CD secado por pulverización o aglomerado por pulverización.

Las características electrostáticas y morfológicas son factores implicados en las buenas propiedades de dispersión observadas con vehículo SAE-CD derivado de espuma. Aquellas partículas en polvo tenían superficies suaves, angulares y se agregaron mínimamente en general con un ligero alargamiento de las partículas. Junto con una carga electrostática relativamente más baja y un tamaño pequeño, la dispersión a la Fase 2 del impactador de líquido fue significativamente más alta que otros sistemas vehículo basados en SAE-CD.

La SAE-CD (carga negativa alta, tamaño grande) fluidizó el albuterol bien (experimentos de tubo de arrastre) y dispersó el fármaco bien cuando se usó un dispositivo inhalador de alta resistencia (alta turbulencia) (Inhalator™). Las fuerzas interparticulado altas entre el vehículo y el albuterol pueden superarse usando el Inhalator. Esto indica que la fluidización del polvo de SAE-CD (debido al tamaño y la morfología) puede maximizarse por selección apropiada del dispositivo para administración pulmonar.

La mezcla del vehículo y las partículas de fármaco micronizadas puede influir en la electrostática del sistema. La mezcla puede inducir la triboelectrificación y aumentar la carga electrostática. La adhesión de partículas de fármaco a la superficie de las partículas de vehículo puede dar como resultado un escudo de carga y reducir la electrostática del sistema. La electrostática de las combinaciones en polvo descritas anteriormente se determinaron y se realizaron intentos de correlacionar estos resultados con el rendimiento de dispersión observado en los estudios de impactador de líquido. Aumentar la carga electrostática de la combinación tiene un efecto beneficioso en la dispersión de la formulación en polvo desde los tubos de arrastre. Aumentar la carga de la combinación se correlacionó con la deposición disminuida en el dispositivo y la garganta, mientras que la deposición de fase 1 se aumentó. Las diferencias en la carga electrostática de las combinaciones pueden resultar de las diferencias en la adhesión entre las partículas de fármaco y de vehículo. Las combinaciones cargadas positivamente pueden resultar de partículas de fármaco micronizadas poco unidas que se desprenden de las partículas de vehículo durante las mediciones de carga electrostática (es decir, durante el flujo del polvo). Además, la carga positiva de las combinaciones puede representar partículas de fármaco micronizadas libres en la combinación. Esto puede resultar de la saturación de los sitios de unión en el vehículo SAE-CD. En este caso, la carga electrostática neta medida estará dominada por la carga de partícula de fármaco micronizada (es decir, el albuterol lleva una carga positiva). Por el contrario, las combinaciones con carga electrostática negativa pueden representar sistemas en los que la adhesión vehículo-fármaco es dominante. De esta manera, en estos casos la carga de la combinación es un predictor útil de las características de la dispersión del polvo.

Como resultado del buen rendimiento de dispersión de la SAE-CD, derivada de espuma, en los tubos de arrastre, se realizó un estudio de dispersión completo en comparación con lactosa usando cromolina sódica como el fármaco modelo en un impactador de cascada no viable de ocho fases. El dispositivo Inhalator™ se usó para proporcionar máxima turbulencia. Los resultados indican que, en este sistema, las propiedades de dispersión de la Lactosa y la SAE-CD fueron equivalentes a caída de presión alta. Sin embargo, el rendimiento de la SAE-CD derivada de espuma pareció ser independiente de la caída de presión (Figura 1). Su rendimiento es consistente para dispositivos diferentes (FPF significa que no son estadísticamente diferentes). Por el contrario, el rendimiento de dispersión de lactosa parece estar significativamente influenciado por las características del dispositivo ( $P=0,005$ ). La viabilidad de FPF también parece ser más alta en la formulación de lactosa (Figura 2) ( $P=0,027$  para varianzas del dispositivo de baja presión, sin diferencia significativa para varianzas del dispositivo de alta presión). No hubo diferencia significativa ( $\alpha = 0,05$ ) en la variabilidad de dosis emitidas para lactosa y espuma de SAE-CD.

Se llevó a cabo una evaluación global del impacto de las propiedades fisicoquímicas y morfológicas de la SAE-CD tras el rendimiento como un vehículo en polvo seco para la administración en DPI.

#### Albuterol

Se usaron el fármaco modelo albuterol y el CAPTISOL™ disponible en el mercado. El albuterol es un polvo altamente cargado positivamente cuando se microniza para la administración respiratoria. Tiene tamaño de partícula y características morfológicas típicos para fármacos micronizados que se preparan para inhalación (tamaño 1-5  $\mu\text{m}$ , predominantemente estructura cristalina). Las propiedades de la SAE-CD se hicieron coincidir con las del albuterol y se obtuvieron los siguientes resultados.

#### Selección de tamaño:

En general, disminuir el tamaño de partícula de las partículas de vehículo influye positivamente en las características de dispersión. Por el contrario, las disminuciones en el tamaño de partícula de vehículo influyeron negativamente en las características de flujo. Por lo tanto, los tamaños de partícula intermedios que equilibran el rendimiento de flujo con las características de dispersión son útiles para las formulaciones de DPI. Las partículas de lactosa y SAE-CD

derivadas de espuma demuestran estas características. El diámetro de partícula medio óptimo para la dispersión, que depende de la naturaleza del fármaco y el vehículo, puede estar entre aproximadamente 47 y 125 µm para las formas específicas de albuterol y SAE-CD evaluadas.

#### 5 Selección de polidispersidad:

La distribución del tamaño de partícula también tiene una influencia en el flujo del polvo y la dispersión. Los polvos dispersados de forma intermedia pueden tener propiedades de flujo y dispersión óptimas. Algún grado de dispersidad ayuda a reducir las interacciones interparticulado de forma similar a las mezclas de combinación ternarias. Las partículas de vehículo de tamaño intermedio pueden evitar o reducir las interacciones directas de las partículas de fármaco y de vehículo. Por lo tanto, los polvos monodispersos exhiben saturación más baja de los sitios de unión de superficie del vehículo que los polvos polidispersos. Sin embargo, los polvos polidispersos pueden influir negativamente en las propiedades de flujo y dispersión de los sistemas vehículo. La intercalación de partículas más pequeñas dentro de partículas más grandes aumentará el área de contacto eficaz y las interacciones interparticulado dentro del polvo. De esta manera, la polidispersidad del polvo vehículo está equilibrada entre estas influencias que compiten. En general, las distribuciones del tamaño de partícula para las partículas de vehículo, para la dispersión óptima, deben tener dispersidad moderada, es decir, la extensión del tamaño de partícula debe estar entre 1,5 y 2,9.

#### 20 Selección de morfología:

La influencia de la forma de la partícula en las propiedades de flujo y dispersión del polvo es multifaceta. En la técnica, las esferas o las partículas con un alto grado de simetría rotacional se prefieren sobre las formas irregulares para buenas características de flujo y dispersión. Sin embargo, las partículas esféricas de SAE-CD pueden tener fuerzas interparticulado aumentadas que restrinjan el flujo cuando se usan polvos polidispersos. En la técnica y de acuerdo con la invención, las partículas suaves se prefieren generalmente sobre las partículas rugosas debido al entrelazado partícula-partícula y los aumentos en las fuerzas friccionales. Sin embargo, si las asperezas de superficie están en las dimensiones apropiadas, los aumentos en las distancias de separación entre partículas pueden dar lugar a fuerzas interparticulado disminuidas y flujo mejorado. Esto se logró usando el Captisol® aglomerado por pulverización en lugar del Captisol® derivado de espuma. Si las asperezas son mucho más grandes que el tamaño de partícula del fármaco puede producirse el arrastre que reduce la dispersión. Por lo tanto, la morfología suave e irregular (es decir, no plana ni geométrica) de la SAE-CD derivada de espuma es deseable para partículas de vehículo con partículas de fármaco micronizadas, cuando se compara con la SAE-CD preparada por otros procesos.

#### 35 Selección de carga:

Las fuerzas electrostáticas aumentan generalmente las fuerzas interparticulado y reducen la dispersión de fármaco tras la administración. La SAE-CD derivada de espuma tiene relativamente menor carga electrostática que la SAE-CD preparada por otros métodos, por lo que uno puede lograr un rendimiento de la dispersión de fármaco significativamente más alto con albuterol usando esa forma particular de SAE-CD. Se sabe que la carga electrostática es una función del contenido de humedad (aumentar el contenido de humedad disminuye la carga electrostática), del tamaño de partícula (disminuir el tamaño de partícula generalmente aumenta la carga electrostática), del área superficial (carga aumentada obtenida con área superficial aumentada) y de otras propiedades físico-químicas (tales como cristalinidad y entrada de energía) del sistema del vehículo y el fármaco. Para el albuterol, con partículas altamente cargadas positivamente, la carga del vehículo debe ser cercana a neutra. Esto se logra preparando SAE-CD de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento.

#### Cromolina

Las propiedades fisicoquímicas y morfológicas del vehículo SAE-CD pueden hacerse coincidir igualmente con aquellas de otros fármacos. La cromolina sódica micronizada para inhalación tiene características de carga electrostática ligeramente negativas (-1 a -1,7 nC/g). De otro modo, tiene tamaño de partícula y características morfológicas típicos para fármacos micronizados que se preparan para inhalación (tamaño 1-5 µm, predominantemente estructura cristalina).

#### 55 Selección del tamaño y la polidispersidad:

La selección del tamaño y la distribución del tamaño (polidispersidad) para partículas de vehículo apropiadas para el desarrollo de un sistema inhalador de polvo seco siguen las mismas directrices que se analizan anteriormente para el albuterol. Son deseables un tamaño de partícula (entre 45 y 125 µm) y características de distribución (la extensión del tamaño de partícula debe estar entre 1,5 y 2,9) moderadas. Además, los rasgos morfológicos adecuados para las partículas de vehículo son sustancialmente los mismos que aquellos descritos para el albuterol: superficies suaves, irregulares (cuyas propiedades se encuentran en el vehículo SAE-CD preparado a partir de espuma seca).

#### Selección de carga:

La SAE-CD derivada de espuma seca tuvo características de carga relativamente menores que pueden contribuir al rendimiento de dispersión del fármaco significativamente más alto de él con cromolina sódica en comparación con

- 5 otros sistemas vehículo de SAE-CD, tales como aquellos preparados por secado por pulverización o aglomeración por pulverización. Sin embargo, se ganó ventaja adicional usando la formulación de SAE-CD derivada de espuma que es también mejor que la lactosa, que es relativamente neutra. Haciendo coincidir las partículas de fármaco ligeramente cargadas negativamente con partículas de vehículo de SAE-CD cargadas negativamente bajas, se obtuvo un sistema de polvo seco que es independiente del flujo, es decir, la dosis de partícula fina fue independiente de la caída de presión usada para dispersar la formulación de polvo seco. Esto es realmente inesperado y es un resultado directo de la combinación deseada de propiedades fisicoquímicas y morfológicas que solamente pueden lograrse con SAE-CD pero no con lactosa.
- 10 Por consiguiente, el tamaño de partícula promedio, la distribución del tamaño, la morfología y las propiedades de carga electrostática de la SAE-CD se modifican fácilmente para coincidir con la amplia diversidad de características de fármacos micronizados que se presentan a un formulador de la técnica. La naturaleza iónica de la SAE-CD facilita la preparación de vehículos de polvo seco de grados variables de carga electrostática, que son dependientes del método de preparación y de la estructura química de la SAE-CD. De esta manera, una ventaja clave de la presente invención
- 15 sobre otros derivados ciclodextrina y lactosa, en términos de su uso como vehículo, es la capacidad de un artesano de modular las propiedades fisicoquímicas de la SAE-CD para coincidir con las propiedades del fármaco dando como resultado de esta manera una formulación en polvo seco óptima adecuada para la administración por DPI.
- 20 Los fármacos destinados a terapia de inhalación, llevada a cabo por la administración de polvos secos, se caracterizan por un tamaño de partícula de unos pocos micrómetros. El tamaño de partícula se cuantifica midiendo un diámetro de esfera equivalente característico, conocido como diámetro aerodinámico, que expresa la capacidad de las partículas para transportarse como una suspensión en una corriente de aire (aerosolización). En general, las partículas con un diámetro aerodinámico de menos de 10 micrómetros o menos de 6,4 micrómetros se consideran respirables, es decir, capaces de penetrar en los pulmones.
- 25 La forma de dosificación de la invención puede usarse para administrar un amplio intervalo de agentes activos por inhalación cuando se administran con un dispositivo DPI. Los agentes activos son adecuados para administración endobronquial (intrapulmonar, intratraqueal, intraalveolar).
- 30 Los corticosteroides que son útiles en la presente invención incluyen generalmente cualquier esteroide producido por la corteza adrenal, incluyendo glucocorticoides y mineralocorticoides y análogos sintéticos y derivados de corticosteroides de origen natural que tienen actividad inflamatoria. Los análogos sintéticos adecuados incluyen profármacos, derivados éster. Los ejemplos de corticosteroides que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, butoxicart, budesonida, ciclesonida (Altana Pharma
- 35 AG), cloprednol, cortisona, cortivazol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluorocortolona, fluorolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, butilo de fluocortina, fluorocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, fluradrenolona, fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, loteprednol, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, RPR 106541, tixocortol, triamcinolona y sus derivados farmacéuticamente aceptables respectivos, tales como dipropionato de beclometasona,
- 40 monopropionato de beclometasona, 21-isonicotinato de dexametasona, propionato de fluticasona, enbutato de icometasona, 21-pivalato de tixocortol y acetona de triamcinolona. Se prefieren particularmente compuestos tales como dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y acetona de triamcinolona.
- 45 Otros agentes activos específicos que pueden emplearse de acuerdo con la invención incluyen isetioato de pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaproterenol, flunisolida, cromolina sódica, cromoglicato sódico, tartrato de ergotamina, levalbuterol, terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina o hexoprenalina, un anticolinérgico, tales como tiotropio, ipratropio, oxitropio o glicopirronio; un antagonista de leucotrieno, tales como andolast, iralukast, pranlukast, imitroast,
- 50 seratroast, zileutona, zafirlukast o montelukast; un inhibidor de la fosfodiesterasa, tales como flaminast o piclamilast; un inhibidor de paf, tales como apafant, forapafant o israpafant; un astringente del canal de potasio, tales como amilorida o furosemda; un analgésico, tales como morfina, fentanilo, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina, metadona o heroína; un agente de potencia, tales como sildenafil, alprostadil o fentolamina; un péptido o proteína, tales como insulina, eritropoyetina, gonadotropina o vasopresina; calcitonina, factor ix, factor estimulador de colonias de granulocitos, de colonias de macrófagos granulocitos, hormona de crecimiento, heparina, heparina (bajo peso molecular), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-2, hormona liberadora de hormona luteinizante, análogo de somatostatina, amilina, factor neurotrófico ciliar, factor liberador de hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a insulina, insulínotropina, antagonista del receptor de interleucina-1, de interleucina-3, de interleucina-4, de interleucina-6, factor estimulador de colonias de macrófagos (m-csf), factor de crecimiento
- 60 nervioso, hormona paratiroidea, timosina alfa 1, inhibidor de iib/iiia, alfa-1 antitripsina, anticuerpo anti-rsv, gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (cftr), desoxirribonucleasa (dnasa), bactericida/permeabilidad (ards), anticuerpo anti-cmv de aumento de proteína, receptor de interleucina-1 o un derivado o sal farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.
- 65 El peso de una dosis unitaria de polvo seco variará de acuerdo con el agente activo presente, su actividad terapéutica, su perfil toxicológico, la cantidad a la cual está presente en el polvo seco y otros factores conocidos por el artesano.

En general, el agente activo está presente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 % en peso de la formulación de peso seco, siendo el resto el vehículo y opcionalmente uno o más materiales distintos. El vehículo comprende SAE-CD y opcionalmente uno o más materiales distintos.

Para el tratamiento de inflamación bronquial, el corticosteroide es preferentemente dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o bien acetona de triamcinolona y se formula en las concentraciones expuestas en el presente documento. La dosis diaria del corticosteroide es en general de aproximadamente 0,05 a 10 mg, dependiendo del fármaco y la enfermedad, de acuerdo con la Physician's Desk Reference.

El agente activo puede estar presente en su forma neutra, iónica, salina, básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, epimérica, isomérica, enantioméricamente pura, racémica, de solvato, de hidrato, de quelato, derivado, análogo, esterificada, no esterificada u otra forma común. Siempre que se nombre un agente activo en el presente documento, se incluyen todas de tales formas disponibles.

La formulación de la invención puede usarse para administrar dos o más agentes activos diferentes. Las combinaciones particulares de agentes activos pueden proporcionarse por la presente formulación. Algunas combinaciones de agentes activos incluyen: 1) un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de la misma clase terapéutica; 2) un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de una clase terapéutica diferente; 3) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene aproximadamente la misma actividad biológica; 4) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene un segundo tipo diferente de actividad biológica. Las combinaciones ejemplares de agentes activos se describen en el presente documento.

Un corticosteroide, tales como budesonida, puede administrarse en combinación con uno o más fármacos distintos. Dichos fármacos distintos incluyen: agonista del adrenoreceptor B<sub>2</sub>, agonista del receptor D<sub>2</sub>, agente anticolinérgico.

Los agonistas del adrenoreceptor B<sub>2</sub> para su uso en combinación con las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, Albuterol (alfa<sup>1</sup>-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencendimetanol); Bambuterol (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-fenilén éster del ácido dimetilcarbámico); Bitolterol (4-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,2-fenilén éster del ácido 4-metilbenzoico); Broxaterol (3-bromo-alfa-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-5-isoxazolmetanol); Isoproterenol (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); Trimetoquinol (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4-, 5-trimetoxifenil)-metil)-6,7-isoquinolindiol); Clenbuterol (4-amino-3,5-dicloro-alfa-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenmetanol); Fenoterol (5-(1-hidroxi-2-((2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); Formoterol (2-hidroxi-5-(((1RS)-1-hidroxi-2-(((1RS)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil) formanilida); (R,R)-Formoterol; Desformoterol ((R,R) o (S,S)-3-amino-4-hidroxi-alfa-(((2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil)amino)metil)bencenmetanol); Hexoprenalina (4,4'-(1,6-hexan-diil)-bis(imino(1-hidroxi-2, 1-etanodiol)))bis-1,2-bencenodiol); Isoetarina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-1,2-bencenodiol); Isoprenalina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); Metaproterenol (5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); Picumeterol (4-amino-3,5-dicloro-alfa-(((6-(2-(2-piridinil)etoxi)liexil)-amino)metil) bencenmetanol); Pirbuterol (alfa<sup>1</sup>-sup.6-(((1,1-dimetiletil)-amino)metil)-3-hidroxi-2,6-piridinmetanol); Procaterol (((R\*,S\*)-(.-.-)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-2(1H)-quinolin-ona); Reproterol ((7-(3-((2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil)amino)-propil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diona); Rimiterol (4-(hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-bencenodiol); Salbutamol ((.-.-)-alfa<sup>1</sup>-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencendimetanol); (R)-Salbutamol; Salmeterol ((.-.-)-4-hidroxi-alfa<sup>1</sup>-(((6-(4-fenilbutoxi)hexil)-amino)metil)-1,3-bencendimetanol); (R)-Salmeterol; Terbutalina (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-bencenodiol); Tulobuterol (2-cloro-alfa-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenmetanol); y TA-2005 (clorhidrato de 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-N-((1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)carbostirilo).

Los agonistas del receptor de Dopamina (D<sub>2</sub>) incluyen, pero no se limitan a, Apomorfina ((r)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,gl]quinolin-10,11-diol); Bromocriptina ((5'.alfa.)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)ergotaman-3',6',18-triona); Cabergolina ((8.beta.)-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-((etilamino)carbonil)-6-(2-propenil)ergolin-8-carboxamida); Lisurida (N'-((8-alfa.)-9,10-dideshidro-6-metilergolin-8-il)-N,N-dietilurea); Pergolida ((8-beta.)-8-((metiltio)metil)-6-propilergolina); Levodopa (3-hidroxi-L-tirosina); Pramipexol ((s)-4,5,6,7-tetrahidro-N.sup.6-propil-2,6-benzotiazoldiamina); Clorhidrato de Quinpirol (clorhidrato de trans-(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H-pirazolo[3,4-g]quinolina); Ropinirol (4-(2-(dipropilamino)etil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona); y Talipexol (5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-propenil)-4H-tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina). Otros agonistas del receptor de dopamina D<sub>2</sub> para su uso en el presente documento se desvelan en la Solicitud de Patente Internacional con N.º de Publicación WO 99/36095.

Los agentes anticolinérgicos para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, nitrato de metil atropina, sulfato de atropina, ipratropio, extracto de belladona, escopolamina, metobromuro de escopolamina, metobromuro de homatropina, hiosciamina, isopropilamida, orfenadrina, cloruro de benzalconio, bromuro de tiotropio y bromuro de glucopirronio. En determinadas realizaciones, las composiciones contienen un agente anticolinérgico, tales como bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio, a una



concentración de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, o de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml. En otras realizaciones, las composiciones para su uso en los métodos en el presente documento contienen un agente anticolinérgico, incluyendo bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, a una concentración de aproximadamente 83 µg/ml o aproximadamente 167 µg/ml.

Otros ingredientes activos para su uso en el presente documento en terapia de combinación, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de IL-5 tales como aquellos desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5.668.110, 5.683.983, 5.677.280 y 5.654.276; moduladores antisentido de IL-5 tales como aquellos desvelados en la patente de EE.UU. N.º 6.136.603; milrinona (1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo); lactato de milrinona; inhibidores de triptasa tales como aquellos desvelados en la patente de EE.UU. N.º 5.525.623; agonistas del receptor de taquiquinina tales como aquellos desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 5.691.336, 5.877.191, 5.929.094, 5.750.549 y 5.780.467; agonistas del receptor de leucotrienos tales como montelukast sódico (Singular.RTM., ácido R-(E))-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]-fenil]-3-[2-(1-hidroxil-1-metiletil)fenil]-propil]tio]metil] ciclopropanacético, sal monosódica), inhibidores de la 5-lipoxigenasa tales como zileutona (Zyflo<sup>TM</sup>, Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill.), y anticuerpos anti-IgE tales como Xolair<sup>TM</sup> (anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado recombinante (CGP 51901; IGE 025A; rhuMAb-E25), Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.).

Se desvelan métodos para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de trastornos broncoconstrictivos. El proceso incluye además administrar uno o más de (a), (b), (c) o (d) como sigue: (a) un agonista del b<sub>2</sub>-adreno-receptor; (b) un agonista del receptor de dopamina (D<sub>2</sub>); (c) un terapéutico profiláctico, tales como un esteroide; o (d) un agente anticolinérgico; simultáneamente con, antes de o posterior a la composición proporcionada en el presente documento.

El trastorno broncoconstrictivo a tratarse, evitarse, o cuyos uno o más síntomas han de aliviarse se asocia a asma, incluyendo, pero no limitado a, asma bronquial, asma alérgica y asma intrínseca, por ejemplo, asma tardía, e hipersensibilidad de las vías respiratorias; y, particularmente en realizaciones donde se usa un agente anticolinérgico, otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), incluyendo, pero no limitado a, bronquitis crónica, enfisema y cor pulmonale asociado (enfermedad cardíaca asociada a la enfermedad de los pulmones y el sistema respiratorio) con hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha. La EPOC se asocia frecuentemente al humo de los cigarrillos, a infecciones, a contaminación ambiental y a exposición al polvo ocupacional.

Otros trastornos y enfermedades que pueden tratarse mediante la administración de una dosis unitaria de agente activo a través de un dispositivo DPI de acuerdo con la invención incluyen Profilaxis de la Osteoporosis, Enfermedad de Paget, Hipercalemia, Anemia, Hemofilia, Neutropenia, Fallo de injerto/trasplante de médula ósea, Estatura baja, Insuficiencia renal, Coagulación de la sangre, Diabetes de tipo I y tipo II, Hepatitis B y C, Leucemia de células pilosas, Sarcoma de Kaposi, Esclerosis múltiple, Enfermedad granulomatosa crónica, Cáncer renal, Cáncer de próstata, Endometriosis, Cánceres gastrointestinales, Diabetes insípida, Mojar la cama, Enfermedad de Lou Gehrig, Osteoporosis, Soporte nutricional, Artritis reumatoide, Adyuvante de quimioterapia, Enfermedad de inmunodeficiencia, Trombocitopenia, Enfermedad fúngica, Cáncer, Hipercolesterolemia, Neuropatías periféricas, Diarreas refractarias, Angina inestable, Fibrosis quística, Virus sincitial respiratorio, Bronquitis crónica, Asma, Síndrome de dificultad respiratoria en adultos, Cytomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis carini*, Broncoespasmo, Asma bronquial o Migraña.

Incluso aunque la SAE-CD puede ser el único vehículo en una formulación en polvo de acuerdo con la invención, es posible añadir otros vehículos a la formulación para mejorar además su rendimiento. Dichos otros vehículos incluyen lactosa (en cualquiera de sus formas conocidas adecuadas para la administración en DPI) y cualquiera de los vehículos convencionales de carbohidratos y aminoácidos que se conocen en la técnica siendo excipientes útiles para la terapia de inhalación, bien solos o en combinación. Estos excipientes son generalmente sólidos particulares relativamente de fluidez libre, no se espesan ni polimerizan tras el contacto con agua, son toxicológicamente inocuos cuando se inhalan como un polvo dispersado y no interactúan significativamente con el agente activo de una manera que afecte adversamente a la acción fisiológica deseada del agente. Los excipientes de carbohidratos que son particularmente útiles con respecto a esto incluyen los mono- y polisacáridos. Los monosacáridos representativos incluyen excipientes de carbohidratos tales como dextrosa (anhidra y el monohidrato; también denominadas glucosa y glucosa monohidrato), galactosa, manitol, D-manosa, sorbitol, sorbosa y similares. Los monosacáridos están fácilmente disponibles al público; por ejemplo, la dextrosa está disponible de compañías tales como Mallinckrodt, Inc., Corn Products Co., CPC (RU) Ltd. y/u otros. El manitol y el sorbitol están disponibles de compañías tales como ICI Americas, Inc., McKesson Chemical Co., Merck & Co., Atlas Chemical Industries (RU) Ltd. y/u otros. Los disacáridos representativos, tales como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa y similares, pueden obtenerse a partir de compañías tales como McKesson Chemical Co., Aldrich Chemical Co., Inc., Great Western Sugar Co. y/u otros. Los trisacáridos representativos incluyen aquellos tales como rafinosa y similares que están fácilmente disponibles de fuentes comerciales.

Los vehículos de aminoácidos adecuados incluyen cualquiera de los aminoácidos de origen natural que forman un polvo en técnicas de procesamiento farmacéutico convencionales e incluyen los aminoácidos no polares (hidrófobos) y los aminoácidos polares (no cargados, cargados positivamente y cargados negativamente), dichos aminoácidos son

de grado farmacéutico y se consideran generalmente seguros (GRAS) por la U.S. Food and Drug Administration. Los ejemplos representativos de aminoácidos no polares incluyen alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano y valina. Los ejemplos representativos de aminoácidos polares, no cargados incluyen cistina, glicina, glutamina, serina, treonina y tirosina. Los ejemplos representativos de aminoácidos polares, cargados positivamente incluyen arginina, histidina y lisina. Los ejemplos representativos de aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. De estos, se prefiere la glicina. Estos aminoácidos están disponibles generalmente de fuentes comerciales que proporcionan productos de grado farmacéutico tales como la Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wis. o Sigma Chemical Company, St Louis, Mo.

Aunque no es necesario, la formulación de la presente invención puede incluir un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente tamponante, un agente potenciador de la solubilidad, un potenciador de la penetración, un electrolito, una fragancia, glucosa, un deslizante, un estabilizante, un agente de carga, un crioprotector, un plastificante, aromas, edulcorantes, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la densidad, un modificador de la volatilidad, otros excipientes conocidos por aquellos expertos ordinarios en la materia para su uso en formulaciones conservadas, o una combinación de los mismos. Tras cada aparición, estos materiales pueden incluirse independientemente en las partículas que contienen el agente activo o las partículas de vehículo. Por ejemplo, el vehículo puede incluir uno o más de estos materiales y las partículas que contienen agente activo pueden incluir también uno o más de estos materiales.

Como se usa en el presente documento, el término "deslizante" pretende significar un agente usado para promover la fluidez del polvo seco. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato magnésico, dodecilsulfato sódico, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato cálcico, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por un experto habitual en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "antioxidante" pretende significar un agente que inhibe la oxidación y de esta manera se usa para evitar el deterioro de las preparaciones por el proceso oxidativo. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acetona, metabisulfito potásico, sulfito potásico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, citrato sódico, sulfuro sódico, sulfito sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, ácido tioglicólico, EDTA, pentenato y metabisulfito sódico y otros conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la frase "agente alcalinizante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino cuando el polvo seco de la invención se expone a agua. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, dietanolamina, base de amina orgánica, aminoácidos alcalinos y trolamina y otros conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la frase "agente acidificante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio ácido cuando el polvo seco de la invención se expone a agua. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxí ácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido nítrico y otros conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la frase "agente tamponante" pretende significar un compuesto usado para resistir al cambio en el pH tras la exposición a un medio de un pH diferente. Los tampones se usan en las presentes composiciones para ajustar el pH a un intervalo de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Controlando el pH del polvo seco, puede minimizarse la irritación al tracto respiratorio. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, acetato sódico, ácido adipico, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido bórico, borato sódico, ácido cítrico, glicina, ácido maleico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, HEPES, ácido láctico, ácido tartárico, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico, bicarbonato sódico, tris, tartrato sódico y citrato sódico anhidro y dihidrato y otros conocidos por los expertos en la materia. Otros tampones incluyen mezcla de ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino)etansulfónico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxietil)imino-tris(hidroximetil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetansulfónico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etansulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxipropansulfónico), BIS-TRIS PROPANO (1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico), TES (ácido N-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetansulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etansulfónico)), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxipropansulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)-butansulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroximetil)metilamino)-2-hidroxipropansulfónico), TRIZMA™ (tris(hidroximetilaminometano)), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-hidroxipropansulfónico)), POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxipropansulfónico)), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(3-propansulfónico)), TRICINA (N-tris(hidroximetil)-metilglicina), GLY-GLY

(glicilglicina), BICINA (N,N-bis(2-hidroxietil)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(4-batansulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropansulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol) y/o cualquier otro tampón conocido por los expertos en la materia.

- 5 Los polímeros hidrófilos pueden usarse para mejorar el rendimiento de las formulaciones que contienen una ciclodextrina. Loftsson ha desvelado un número de polímeros adecuados para su uso combinado con una ciclodextrina (no derivatizada o derivatizada) para potenciar el rendimiento y/o las propiedades de la ciclodextrina. Los polímeros adecuados se desvelan en Pharmazie (2001), 56(9), 746-747; International Journal of Pharmaceutics (2001), 212(1), 29-40; Cyclodextrin: From Basic Research to Market, International Cyclodextrin Symposium, 10<sup>o</sup>, Ann Arbor, MI, Estados Unidos, 21-24 de mayo, 2000 (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, Mich.); Publicación Internacional PCT n.º WO 9942111; Pharmazie, 53(11), 733-740 (1998); Pharm. Technol. Eur., 9(5), 26-34 (1997); J. Pharm. Sci. 85(10), 1017-1025 (1996); Solicitud de Patente Europea EP0579435; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 9<sup>o</sup>, Santiago de Compostela, España, 31 de mayo-3 de junio, 1998 (1999), 261-264 (Editor o editores: Labandeira, J. J. Torres; Vila-Jato, J. L. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth.); S.T.P. Pharma Sciences (1999), 9(3), 237-242; ACS Symposium Series (1999), 737(Polysaccharide Applications), 24-45; Pharmaceutical Research (1998), 15(11), 1696-1701; Drug Development and Industrial Pharmacy (1998), 24(4), 365-370; International Journal of Pharmaceutics (1998), 163(1-2), 115-121; Book of Abstracts, 216th ACS National Meeting, Boston, 23-27 de agosto (1998), CELL-016, American Chemical Society; Journal of Controlled Release, (1997), 44/1 (95-99); Pharm.Res. (1997) 14(11), S203; Investigative Ophthalmology & Visual Science, (1996), 37(6), 1199-1203; Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1996), 23<sup>o</sup>, 453-454; Drug Development and Industrial Pharmacy (1996), 22(5), 401-405; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 8<sup>o</sup>, Budapest, 31 de mar.-2 de abr., (1996), 373-376. (Editor o editores: Szejtli, J.; Szenté, L. Kluwer: Dordrecht, Neth.); Pharmaceutical Sciences (1996), 2(6), 277-279; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1996) 4(SUPPL.), S144; Third European Congress of Pharmaceutical Sciences Edimburgo, Escocia, RU 15-17 de septiembre, 1996; Pharmazie, (1996), 51(1), 39-42; Eur. J. Pharm. Sci. (1996), 4(Suppl.), S143; Patentes de EE.UU. n.º 5.472.954 y n.º 5.324.718; International Journal of Pharmaceutics (Países Bajos), (29 de dic., 1995) 126, 73-78; Abstracts of Papers of the American Chemical Society, (02 ABR 1995) 209(1), 33-CELL; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1994) 2, 297-301; Pharmaceutical Research (Nueva York), (1994) 11(10), S225; International Journal of Pharmaceutics (Países Bajos), (11 de abr,1994) 104,181-184; e International Journal of Pharmaceutics (1994), 110(2), 169-77.

Otros polímeros adecuados son excipientes bien conocidos comúnmente usados en el campo de las formulaciones farmacéuticas y se incluyen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> edición, Alfonso R. Gennaro (editor), Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 291-294; Alfred Martin, James Swarbrick y Arthur Commarata, Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3a edición (Lea & Febinger, Filadelfia, PA, 1983, pág. 592-638); A.T. Florence y D. Altwood, (Physicochemical Principles of Pharmacy, 2<sup>a</sup> edición, MacMillan Press, Londres, 1988, pág. 281-334. Aún otros polímeros adecuados incluyen polímeros naturales hidrosolubles, polímeros semi-sintéticos hidrosolubles (tales como los derivados hidrosolubles de celulosa) y polímeros sintéticos hidrosolubles. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos tales como inulina, pectina, derivados de algina (por ejemplo, alginato sódico) y agar y polipéptidos tales como caseína y gelatina. Los polímeros semi-sintéticos incluyen derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, sus éteres mixtos tales como hidroxipropil metilcelulosa y otros éteres mixtos tales como hidroxietil etilcelulosa e hidroxipropil etilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales, especialmente carboximetilcelulosa sódica. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados de polivinilo (alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y sulfonato de poliestireno) y diversos copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo, carbómero). Otros polímeros naturales, semi-sintéticos y sintéticos no nombrados en el presente documento que cumplen los criterios de solubilidad en agua, aceptabilidad farmacéutica e inactividad farmacológica se consideran igualmente estar dentro del ámbito de la presente invención.

- 50 Un agente potenciador de la solubilidad puede añadirse a la formulación en polvo seco de la invención. Un agente potenciador de la solubilidad es un compuesto, o compuestos, que potencia o potencian la solubilidad del agente activo en un ambiente acuoso o húmedo, tales como el revestimiento del tracto respiratorio. Los agentes potenciadores de la solubilidad adecuados incluyen uno o más disolventes orgánicos, detergentes, jabones, tensioactivos y otros compuestos orgánicos típicamente usados en formulaciones parenterales para potenciar la solubilidad de un agente particular. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, poli(etilenglicoles), propilenglicol, poli(propilenglicoles), poloxámeros y otros conocidos por los expertos en la materia.

60 Como se usa en el presente documento, el término "crioprotector" pretende significar un compuesto usado para proteger un agente activo de la degradación física o química durante la liofilización. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dimetilsulfóxido, glicerol, trehalosa, propilenglicol, polietilenglicol y otros conocidos por los expertos en la materia.

65 Los plastificantes también pueden incluirse en las preparaciones de la invención para modificar las propiedades y las características de las mismas. Como se usa en el presente documento, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o suavizar un polímero o aglutinante usados en la invención. El plastificante debe ser capaz de disminuir la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura de punto

ablandamiento) del polímero o aglutinante. Los plastificantes, tales como el PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio de un polímero en el que se incluyen disminuyendo de esta manera su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Los plastificantes también reducen generalmente la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas particularmente ventajosas al dispositivo osmótico de la invención.

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multi-bloque, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), monopropilen etilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutylsebacato, acetiltributylcitrato, citrato de trietilo, citrato de trietilacetilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos de tales plastificantes están disponibles en el mercado de fuentes tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla dentro del alcance de la invención, que pueda usarse una combinación de plastificantes en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por una diversidad de métodos, tales como los desvelados en Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), cuya divulgación se incorpora por la presente como referencia.

Como se usa en el presente documento, el término "aroma" pretende significar un compuesto usado para impartir un sabor agradable y a menudo un olor a una preparación farmacéutica. Los agentes aromatizantes o aromatizantes ejemplares incluyen aceites de aromas sintéticos y aceites aromáticos aromatizantes y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos etcétera y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir también aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de cassia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque etcétera. Los sabores que se han descubierto ser particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cereza y chicle disponibles en el mercado y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizante puede depender de un número de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los aromas estarán presentes en cualquier cantidad según se desee por aquellos expertos en la materia. Los sabores particulares son los sabores de uva y cereza y los sabores cítricos tales como naranja.

Como se usa en el presente documento, el término "edulcorante" pretende significar un compuesto usado para impartir dulzor a una preparación. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, maltodextrina, sucralosa, sacarosa, otros materiales conocidos por el experto en la materia y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, un potenciador de la penetración es un agente o una combinación de agentes que potencian la penetración de un agente activo a través del tejido. Los potenciadores de la penetración que pueden incluirse en la presente formulación incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, quelantes de calcio tales como EDTA,  $\beta$ -ciclodextrina metilada y ácidos policarboxílicos; tensioactivos tales como lauril sulfato sódico, dodecilsulfato sódico, carnitina, ésteres de carnitina y tween; sales biliares tales como taurocolato sódico; ácidos grasos tales como ácido oleico y linoleico; y distintos de tensioactivos tales como AZONE™ y dialquil sulfóxidos; inhibidores del flujo E tales como AV171 (AyMax, Inc., South San Francisco, CA), D- $\alpha$ -tocoferil succinato de polietilenglicol 1000 (TPGS) y aceite de menta; quitosano y derivados de quitosano tales como N-metil quitosano, N-trimetil quitosano, mono-N-carboximetil quitosano, derivados de quitosano cuaternizado; SNAC (N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato) y SNAD (N-[10-(2-hidroxibenzoil)amino]-decanoato) (Emisphere Technologies, Inc., Tarrytown, NY); aminoácidos N-acilados distintos de alfa; agentes de administración de la marca HEMISPHERE; Gélucire 44/14 o Vitamina E TPGS; CARBOPOL® 934P; otros conocidos por los expertos en la materia; y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, una fragancia es una sustancia o combinación de sustancias relativamente volátiles que producen un aroma detectable, un olor o una esencia. Las fragancias ejemplares incluyen aquellas generalmente aceptadas como FD&C.

Un "modificador de la tensión superficial" es un material o combinación de materiales capaces de modificar las propiedades de superficie de una composición de acuerdo con la invención. Un modificador de la tensión superficial puede incluir un tensioactivo, un detergente o un jabón. Puede incluirse en las partículas de vehículo, en las partículas que contienen agente activo o ambas.

Un "modificador de la densidad" es un material o combinación de materiales que se incluye en una composición de la invención para aumentar o disminuir la densidad de la misma. Puede incluirse en las partículas de vehículo, en las partículas que contienen agente activo o ambas. Un modificador de la densidad puede usarse para aumentar o disminuir (según sea necesario) la densidad del vehículo para potenciar la dispersión del agente activo del vehículo.

Igualmente, un modificador de la densidad puede usarse para disminuir o aumentar, respectivamente, (según sea necesario) la densidad de las partículas que contienen agente activo.

Un "modificador de la volatilidad" es un material o combinación de materiales añadidos para modificar la volatilidad de un agente activo. En una realización, el modificador de la volatilidad aumenta la volatilidad del agente activo. En otra realización, el modificador de la volatilidad disminuye la volatilidad del agente activo.

Como se usa en el presente documento, el término "estabilizante" pretende significar un compuesto usado para estabilizar el agente terapéutico contra procesos físicos, químicos o bioquímicos que reducirían la actividad terapéutica del agente. Los estabilizadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, albúmina, ácido siálico, creatinina, glicina y otros aminoácidos, niacinamida, acetiltriptofonato sódico, óxido de zinc, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenglicoles, caprilato sódico y sacarina sódica y otros conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la frase "agente de carga" se entiende que significa un compuesto usado para añadir volumen al producto liofilizado y/o ayudar en el control de las propiedades de la formulación durante la liofilización. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dextrano, trehalosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, inositol, sorbitol, dimetilsulfóxido, glicerol, albúmina, lactobionato cálcico y otros conocidos por los expertos en la materia.

Debe entenderse que los compuestos usados en la técnica de las formulaciones farmacéuticas sirven generalmente para una diversidad de funciones o propósitos. De esta manera, si un compuesto nombrado en el presente documento se menciona solamente una vez o se usa para definir más de un término en el presente documento, su propósito o función no debe construirse estando limitada solamente a aquel propósito o propósitos o función o funciones nombradas.

Un agente activo contenido dentro de la presente formulación puede estar presente como su sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el agente activo se ha modificado haciéndolo reaccionar con un ácido o una base según sea necesario para formar un par iónicamente unido. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por los expertos en la materia. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etan disulfónico, oxálico, isetiónico y otros conocidos por los expertos en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del agente activo parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Las listas de otras sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, cuya divulgación relevante se incorpora por la presente como referencia.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se toman para significar animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas bovinas, ovejas y humanos.

Una formulación de la invención comprenderá un agente activo presente en una cantidad eficaz. Por la frase "cantidad eficaz", se entiende la cantidad o cantidad de agente activo que es suficiente para provocar la respuesta requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un sujeto.

En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, un experto en la materia será capaz de practicar la invención como se reivindica sin experimentación innecesaria. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de formulaciones de acuerdo con la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos son para fines de ilustración. Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solamente unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

## EJEMPLO 1

Las formulaciones ejemplares de acuerdo con la invención se fabricaron de acuerdo con los siguientes procedimientos generales.

## Método A.

Una composición sólida que comprende ciclodextrina se mezcla con una composición sólida que comprende agente activo hasta homogeneidad. Los materiales se mantienen en un ambiente controlado por clima para minimizar la exposición de los mismos a excesiva humedad. Las composiciones que contienen ciclodextrina y que contienen agente activo contienen menos de aproximadamente el 10 % en peso de agua. El proceso se lleva a cabo preferentemente, pero opcionalmente, en atmósfera anhidra o sustancialmente anhidra (menos del 30 %, el 20 % o el 10 % de H. R.). Mezclar las dos composiciones también puede incluir el desgaste simultáneo de las mismas o el desgaste puede realizarse como una etapa de proceso separada. Por ejemplo, la composición que contiene ciclodextrina y las composiciones que contienen agente activo se desgastan cada una separadamente antes de mezclar. Después de completar la mezcla, la formulación de polvo seco se reparte opcionalmente en reservorios de dispositivos DPI individuales, que después se sellan. El proceso puede llevarse a cabo en un vacío o bajo presión positiva.

## Método B.

Un vehículo particulado que comprende ciclodextrina se desgasta y opcionalmente se tamiza (se cuela) hasta la distribución del tamaño de partícula deseada. Una composición particulada que comprende agente activo se desgasta y opcionalmente se tamiza hasta el intervalo del tamaño de partícula deseado. Los dos materiales resultantes se mezclan en un mezclador de sólidos hasta homogeneidad para optimizar la asociación del vehículo y las partículas que contienen agente activo para formar un polvo seco de acuerdo con la invención. El polvo seco después se carga en reservorios de dispositivos DPI individuales plurales, que después se sellan. El proceso se lleva a cabo en una atmósfera sustancialmente anhidra y opcionalmente con una purga de gas inerte.

## Método C.

Se prepararon combinaciones de Lactosa y Captisol® (SAE-CD; SBE7- $\beta$ -CD) en lotes de 1 g, conteniendo cada uno el 2 % p/p de fármaco micronizado. Se preparó una pre-combinación usando una dilución geométrica mezclando el fármaco y el vehículo en un vial de vidrio con una pequeña espátula. La pre-combinación se mezcló usando un mezclador Turbula (Glen Mills, NJ). Las pre-combinaciones se mezclaron a la velocidad de rotación máxima durante 10 minutos. La homogeneidad de las combinaciones se examinó usando muestras aleatorias (5 x 20 mg) retiradas de cada combinación. El contenido de fármaco de cada muestra se determinó usando análisis UV. El contenido de fármaco medio, la desviación estándar y el coeficiente de variación se determinaron.

## EJEMPLO 2

Preparación de vehículo que contiene SAE-CD.

## Método A.

Un vehículo SAE-CD deriva de una espuma como sigue. Se proporciona una solución de SAE-CD en agua y se burbujea opcionalmente un gas inerte a través de la solución. La solución debe tener una viscosidad suficientemente espesa para permitir la formación de una espuma. En general, la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente el 10 % al 80 % p/p, o del 20 % al 75 % p/p o del 30 % al 65 % p/p. La solución se coloca en un aparato congelador equipado con un agitador. (Un aparato ejemplar es el ELECTROFREEZE Modelo 30TN-CAD-132). Conforme la mezcla de espuma se agita, se congela gradualmente en el aparato para formar una espuma congelada. La espuma congelada después se deshidrata, tal como por secado por congelación (liofilización), para formar un material poroso friable, que se desgasta para proporcionar un vehículo que tenga un intervalo de tamaño de partícula adecuado.

## Método B.

Se prepara un vehículo SAE-CD mediante aglomeración por pulverización en un aparato secador por pulverización de fluidos FSD-16 como sigue. Varias soluciones de Captisol® al 20,1-49,8 % de sólidos se aglomeraron en el FSD-16 usando una boquilla de presión de Spraying Systems a presiones de atomización de 10 342,14-13 789,51 kPa (1500-2000 psig). Las condiciones del proceso fueron temperaturas de entrada/salida de 210-250/83-100 °C, temperaturas de entrada del lecho fluido de 80-100 °C y temperaturas del lecho de producto fluido de 67-87 °C. El regreso de los finos en la boquilla y en el cono de la cámara se investigó durante ejecuciones separadas. Los flujos de gas de secado se calientan eléctricamente.

Se prepararon soluciones de suministro que contienen SAE-CD añadiendo constituyentes en polvo a la cantidad requerida de agua con calor y agitación en el tanque de suministro. Las formulaciones de suministro finales tienen viscosidades de aproximadamente 11-32 cps.

- 5 Los aglomerados de FSD típicos se obtuvieron durante todas las ejecuciones. El producto se analizó para tener tamaños medios de 175-277 micrómetros, volátiles residuales (humedad) del 3,17-5,19 % y densidades aparentes de 0,34-0,55 g/cm<sup>3</sup>.

#### Método C.

- 10 El vehículo SAE-CD se prepara a partir de una espuma mediante el siguiente procedimiento alternativo. Una solución acuosa que contiene SAE-CD (30 % p/p) se purga con nitrógeno y se procesa en un ELECTROFREEZE™ 30TN-CAD-132 en combinación de congelador/agitador para proporcionar una espuma congelada. La espuma se liofiliza después para formar un vidrio particulado poroso friable. El material particulado se hace pasar a través de un tamiz de malla 40. El material que se retiene por el tamiz se desgasta en un mezclador de tambor TURBULA™ hasta que todo pase a través del tamiz de malla 40. Este material tuvo un contenido de humedad del 3,4 % y una carga electrostática de aproximadamente -6,5 nC/g. Se equilibró después al 30 % de H.R. durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente para reducir la electrostática a aproximadamente -2,5 nC/g.

#### Método D.

- 20 El vehículo SAE-CD se prepara a partir de una espuma mediante el siguiente procedimiento alternativo. Una solución acuosa que contiene SAE-CD y opcionalmente uno o más materiales distintos, se procesa en una secadora de tambor (tales como de BUFLOVAK LLC, Buffalo, NY) teniendo al menos un tambor calentado. Conforme la solución se vierte en el tambor al vacío, la solución se vuelve una espuma a partir de la cual el agua se evapora dejando atrás una espuma frágil (o copos) que tiene un contenido de humedad bajo (menos del 10 % en peso). La espuma se retira después de la superficie del tambor rascando. La espuma seca después se desgasta como se detalla en el presente documento hasta el intervalo del tamaño de partícula deseado. La secadora de tambor al vacío puede ser una secadora de tambor único o doble. Debe tener al menos un tambor calentado internamente. Dependiendo de la construcción de la secadora usada, puede hacerse funcionar en modo discontinuo, semicontinuo o continuo. El porcentaje en peso de SAE-CD en la solución de suministro puede modificarse según se desee para proporcionar la viscosidad deseada de la solución, el rendimiento del proceso o las calidades del producto. Cambiar la viscosidad de la solución de suministro puede variar el espesor de la capa de espuma. Un disolvente orgánico hidrosoluble, tales como alcohol o éter, se añade opcionalmente a la solución de suministro. Un material insoluble en agua se incluye opcionalmente en la solución de suministro. Antes de la evaporación del agua, la solución de SAE-CD se desgasifica opcionalmente por exposición al vacío y/o tratamiento con un gas inerte. Por "desgasificado" se entiende que se reduce la concentración de aire o gas presentes en la solución.

#### EJEMPLO 3

- 40 Determinación de la distribución del tamaño de partícula de la formulación de polvo seco, la formulación que contiene el agente activo y el vehículo que contiene SAE-CD.

- 45 Las distribuciones del tamaño de partícula de la lactosa, la maltodextrina y el Captisol® se determinaron por difracción láser (Malvern, 2600c, Malvern, RU), usando la fijación de suministrador de polvo seco (Malvern, PS 40, Malvern, RU), funcionando a 103,42 kPa (15 psi). El polvo se muestreó usando 500 barridos del detector para la validez estadística. Los valores de oscurecimiento se monitorizaron para asegurar la adquisición de datos adecuada. Se usó la lente del detector de longitud focal de 300 mm, proporcionando un intervalo de tamaño de 5,8 a 564 mm. Otras mediciones del tamaño de partícula por difracción láser se realizaron por Cydex usando un instrumento Horiba.

- 50 El análisis del tamaño de partícula para un vehículo SAE-CD ejemplar preparado de acuerdo con el Método A del Ejemplo 2 se incluye en la tabla a continuación.

| Tamaño de tamiz (µm) | Peso de la muestra en el tamiz (g) | % del peso total de la muestra | % Acumulativo de Bajo Tamaño |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 250                  | 0,2895                             | 14,06                          | 85,94                        |
| 180                  | 0,1769                             | 8,592                          | 77,35                        |
| 106                  | 0,3016                             | 14,65                          | 62,70                        |
| 90                   | 0,1259                             | 6,115                          | 56,59                        |
| 75                   | 0,1155                             | 5,610                          | 50,98                        |
| 45                   | 0,3857                             | 18,73                          | 32,24                        |
| 0                    | 0,6639                             | 32,24                          | 0,00                         |

## EJEMPLO 4

Determinación de la distribución del contenido de humedad de la formulación de polvo seco, la formulación que contiene el agente activo y el vehículo que contiene SAE-CD. El contenido de humedad se midió a través de los métodos de Karl Fisher o de balanza de humedad.

Balanza de humedad.

Se usó una balanza de humedad Mettler Toledo LJ16 (Mettler Toledo, Columbus OH) para determinar la pérdida de peso de las muestras de polvo seleccionadas con el tiempo conforme el polvo se expuso a calentamiento infrarrojo. Los polvos se pesaron, (aproximadamente 1 g para cada muestra) y se realizó el siguiente programa de calentamiento: 105 °C durante 30 minutos. Al final de este programa se calculó la pérdida de peso en porcentaje.

## EJEMPLO 5

Determinación de la morfología (tales como la rugosidad de superficie) del vehículo que contiene SAE-CD.

La morfología de superficie de las partículas de vehículo se determinó visualmente por microscopio electrónico de barrido (MEB). Las muestras se adhirieron en tubos de muestra usando cinta de doble cara, se recubrieron con paladio/oro y se vieron usando una diferencia de potencial de diez kilovoltios (kV).

## EJEMPLO 6

Determinación de las propiedades de flujo y micro-flujo del vehículo que contiene SAE-CD. La fluidez de los sistemas de polvo se midió usando medios tanto estáticos como dinámicos (índice de compresibilidad de Carr, ángulo estático de reposo, espátula vibrante - experimentos de medidor de tensión y tambor rotatorio).

Ángulo estático de reposo.

Se colocó un embudo en un soporte de anillo y se ajustó a una altura de tal manera que el fondo del embudo estuviera 5,08 centímetros (2 pulgadas) por encima de un trozo de papel cuadriculado. El embudo se cargó con polvo mientras se tapaba el fondo del embudo. El polvo se liberó y se midió la base y la altura de la pirámide resultante. Se usó la siguiente fórmula para determinar el ángulo estático de reposo:

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{h}{0,5*b}\right)$$

donde  $\alpha$  es el ángulo de reposo,  $h$  es la altura de la pirámide y  $b$  es el diámetro de la base.

Índice de compresibilidad de Carr.

La densidad en volumen se determinó vertiendo el polvo en un cilindro graduado de 10 ml. Se registró el volumen y el peso del polvo para determinar la masa/volumen unitario (g/ml). Para determinar la densidad compactada, se dejó caer un cilindro granulado a través de una altura de 2,54 centímetros (1 pulgada) cada 2 segundos en una superficie de madera hasta que la altura del polvo no cambiara. Se usó el volumen y la altura de los polvos para determinar la masa/volumen unitario (g/ml). Los datos se representaron en términos del índice de compresibilidad de Carr:

Espátula vibrante

Se usó un método de espátula vibrante para determinar las características de flujo dinámico de los polvos durante condiciones de flujo de energía más alto que aquellas durante los experimentos de tambor rotatorio.

El aparato de espátula vibrante es un dispositivo de medición del flujo del polvo, construido para adquirir perfiles de masa frente al tiempo para el polvo que fluye. El polvo fluyó desde la espátula vibrante (Mettler LV3, Mettler Toledo, Columbus OH) sobre una superficie de recogida de polvo, provocando desviación y un cambio en la resistencia en los medidores de tensión (Micron Instruments, Simi Valley CA) montados por encima y por debajo de la superficie de recogida. Después de la amplificación (BP-3629, Burr Brown, Tucson AZ) del diferencial de voltaje, los datos de masa se muestrearon por un módulo de adquisición de datos de PC (DI-170, Dataq Instruments, Akron OH). La tasa de recogida de datos era seleccionable por el usuario en el intervalo de 1-400 Hz. El control de filtro y el posterior análisis de la longitud de la longitud de zancada se controlaron por una interfaz gráfica de usuario (GUI) escrita en el entorno Matlab (The Mathworks, Natick MA) (higuchigui.m).

La rutina dimensional fractal temporal usó una modificación del método de Higuchi de determinación de la dimensión fractal de una serie temporal. La rutina iba a paso iterativamente a través del perfil de flujo calculando la longitud de la curva usando longitudes de zancada que varían desde un punto de datos en un momento hasta la mitad del número de puntos de datos en la curva. La dimensión fractal se determinó por un método de regresión lineal de mínimos



cuadrados a partir de la pendiente de la parte lineal del gráfico de Richardson, donde el logaritmo de la longitud de la curva se graficó como una función del logaritmo de la longitud de zancada. La dimensión fractal se calculó usando tres replicados de la serie de flujo de polvo para cada muestra de polvo. La dimensión fractal se tomó como un promedio de tres determinaciones de dimensión fractal diferentes. Las tres determinaciones se tomaron usando los puntos de inicio y fin del flujo, del principio al medio y del medio al fin. Este enfoque se usó para reducir el efecto de cualquier porción particularmente irregular de las series de datos.

Tambor rotatorio.

Se usó un instrumento de tambor rotatorio de Micromeritics para analizar las características del flujo de polvo durante las condiciones dinámicas. Se colocó una muestra de 30 ml (el tamaño de la muestra es en volumen) de Captisol® (Lote n.º 02047) en el soporte del tambor y la velocidad de rotación del tambor fue 2 revoluciones por minuto. El análisis cuantitativo no se realizó ya que los patrones de flujo no pudieron ajustarse al algoritmo.

#### EJEMPLO 7

Determinación de la carga electrostática del vehículo que contiene SAE-CD y la composición que contiene agente activo.

Las mediciones de carga electrostática se realizaron usando un aparato Jaula de Faraday que determina los cambios de diferencia de potencial como una función del tiempo durante el flujo del polvo en una superficie conductora. Las muestras se pesaron y se transfirieron de los envases originales a papeles de pesar recubiertos con cera. Estos se montaron en una espátula vibrante (establecida al nivel de vibración máximo). El ángulo de la espátula se ajustó a un ángulo constante (30 grados). El polvo se dispensó a la jaula de Faraday que estaba conectada a un electrómetro. La recogida de datos se realizó usando una interfaz Windaq y un ordenador de tipo PC que muestrea a 240 Hz. Se determinó el área bajo la curva de disipación electrostática (Voltaje x tiempo) y se calculó la carga (nC/g) a partir de la resistencia conocida del ajuste.

#### EJEMPLO 8

Determinación de la dispersión (disociación) del vehículo que contiene SAE-CD de la composición que contiene agente activo. La dispersión del fármaco del modelo de sistemas vehículo se evaluó usando varios sistemas (tubo de arrastre estandarizado y dispositivos inhaladores) con un impactador de líquido de fase doble o bien un impactador de cascada no viable de ocho fases.

Estudios de impactador de líquido de fase doble

La dispersión de aerosol *in vitro* de combinaciones de albuterol en lactosa y Captisol® se determinaron usando un dispositivo impactador de líquido. Un caudal de aire de 60 l/min, medido en la boquilla antes del impacto, se empleó durante 5 segundos. Los dispositivos inhaladores usados para los estudios de dispersión fueron el Rotahaler (GlaxoSmithKline, RTP) y el Inhalator (Boehringer Ingelheim, Alemania). Los polvos se cargaron en cápsulas de gelatina dura en dosis de 20 mg.

Impacto de cascada

La eficiencia de dispersión de aerosol *in vitro* se determinó usando un impactador de cascada no viable de ocho fases (Graseby-Andersen, GA). Un caudal de aire de 60 l/min, medido en la boquilla antes del impacto, se empleó durante 10 segundos después de la activación del dispositivo inhalador. Los diámetros de corte aerodinámicos teóricos para cada fase a 60 l/min se muestran en la tabla a continuación.

| Fase de impactador de cascada | Diámetro de corte aerodinámico teórico (µm) |
|-------------------------------|---|
| -1                            | 8,6   |
| -0                            | 6,2   |
| 1                             | 4,0   |
| 2                             | 3,2   |
| 3                             | 2,3   |
| 4                             | 1,4   |
| 5                             | 0,8   |
| 6                             | 0,5   |

Cada placa de impacto se pre-recubrió con una solución al 1 % p/v de silicio fluido en hexano y se dejó secar antes del impacto. El preseparador contenía 10 ml de agua destilada. Después del impacto, el inhalador, la garganta y el

preseparador, cada placa y fases de impacto se enjuagaron con agua destilada. El líquido de enjuagado se recogió y se determinó el contenido del fármaco ( $n=3$ ). La temperatura y la humedad relativa del ambiente circundante se midieron antes de cada impacto. Los dispositivos inhaladores usados para los estudios de dispersión fueron el Rotahaler (Glaxo Wellcome, RTP, NC) y el Inhalator (Boehinger Ingelheim, Alemania). Las formulaciones se examinaron usando fármaco al 2 % p/p en combinaciones de vehículo. Los polvos se cargaron en cápsulas de gelatina dura (tamaño 3, Eli Lilly and Co., IN) en dosis de polvo de 20 mg.

La dosis recuperada (RD) se definió como la masa total de partículas de fármaco recogidas. La dosis emitida (ED) se definió como la masa de partículas administradas desde el inhalador expresada como un porcentaje de la RD. La masa de partículas finas (FPM) se definió como la masa de partículas dispersadas más pequeña que un diámetro aerodinámico de 4  $\mu\text{m}$  (partículas depositadas en la fase 2 y menor). La fracción de partículas finas (FPF) se definió como la masa de partículas dispersadas más pequeña que un diámetro aerodinámico de 4  $\mu\text{m}$  (partículas depositadas en la fase 2 y menor), expresada como un porcentaje de la RD. El diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) se calculó como el 50° percentil de la distribución del tamaño de partícula aerodinámico en masa. La desviación estándar geométrica (GSD) se calculó como la relación del tamaño de partícula aerodinámico del percentil 84° al percentil 50°, asumiendo una distribución normal. El MMAD y la GSD se determinaron a partir de la región lineal del gráfico (entre el percentil 16° and 84°) de la distribución de masa acumulativa como una función del logaritmo del diámetro aerodinámico usando una plantilla de Excel. La regresión lineal se realizó usando un método de regresión de mínimos cuadrados.

#### EJEMPLO 9

Materiales usados para evaluaciones comparativas: La lactosa monohidrato se usó en diversas formas: Polvo a granel según se recibió, fracciones tamizadas 45-75  $\mu\text{m}$ , 75-125  $\mu\text{m}$ . Se usó lactosa monohidrato (Mallinckrodt NF, no secada por pulverización; número de lote 6270KVMK). Se preparó una fracción de tamaño de 45 a 75  $\mu\text{m}$  usando un agitador de tamiz (Agitador de tamiz vibrador de 7,62 centímetros (3 pulgadas), Modelo SS-5, Gilson Company Inc., Worthington, OH). Se colocó una carga de polvo de 30 g en la parte superior de los tamices y se usó un modo tap durante 2 horas. Se combinaron y mezclaron múltiples ejecuciones de tamizado.

Se empleó una única maltodextrina (Maltrin QD 500M, Grain Processing Corporation, número de lote M9424790).

#### EJEMPLO 10

Evaluación de diversas combinaciones de SAE-CD y agente activo con dispositivos DPI.

Los estudios de dispersión se realizaron a partir de tres dispositivos de dispersión diferentes: Rotahaler, Inhalator y tubos de arrastre estandarizados de caída de flujo/presión controlada. Los dispositivos inhaladores usados para los estudios de dispersión fueron el Rotahaler (Glaxo Wellcome, RTP) y el Inhalator (Boehinger-Ingelheim). Los polvos se cargaron en cápsulas de gelatina dura en dosis de 20 mg. Los dispositivos usados fueron ejemplos de un inhalador de baja resistencia (Rotahaler) y un inhalador de alta resistencia (Inhalator) como se muestra en la tabla a continuación.

Tabla. Comparación de la caída de presión medida en dispositivos DPI comunes

| Dispositivo                | Caída de presión calculada ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) |          |
|----------------------------|---|----------|
|                            | 28,3 l/min  | 60 l/min |
| Rotahaler                  | 1,04  | 4,67     |
|                            | 28,3 l/min  | 60 l/min |
| Tubo de arrastre Inhalator | 12,12   | 54,46    |
|                            | 3,38  | 15,21    |

#### EJEMPLO 11

Se realizó una calorimetría diferencial de barrido usando un Perkin Elmer DSC 6. Las muestras se ensayaron a partir de un lote secado por pulverización de Captisol® (N.º de lote CY 3A 02047). Las muestras se sellaron herméticamente en recipientes de aluminio (peso de la muestra entre 5 - 10 mg). El programa de calentamiento fue como sigue:

1. Mantener durante 1,0 min a 80,00 grados centígrados.
2. Calentar de 80 grados C a 300 grados C a 30 grados C/min
3. Volver a la temperatura de carga

La temperatura pico, el área pico y la entalpía se calcularon usando el software PE Pyris.

## EJEMPLO 12

El análisis del área superficial se realizó usando un BET multi-punto en un analizador de superficie Micromeritics (Norcross, GA). El gas de purga usado fue: mezcla de nitrógeno/helio 70/30 o Kriptón. Las muestras se desgasificaron durante al menos 30 minutos.

## EJEMPLO 13

La densidad en volumen se determinó vertiendo el polvo en un cilindro graduado de 10 ml. Se registró el volumen y el peso del polvo para determinar la masa/volumen unitario (g/ml). Para determinar la densidad compactada, se dejó caer un cilindro granulado a través de una altura de 2,54 centímetros (1 pulgada) cada 2 segundos en una superficie de madera hasta que la altura del polvo no cambiara. Se usó el volumen y la altura de los polvos para determinar la masa/volumen unitario (g/ml). Los datos se representaron en términos del índice de compresibilidad de Carr:

$$\% \text{ de compresibilidad} = \left( \frac{\text{Densidad compacta} - \text{densidad aparente}}{\text{Densidad compacta}} \right) \times 100 \%$$

## EJEMPLO 14

Se empleó un ensayo espectrofluorométrico o un UV/vis para la determinación de sulfato de albuterol. Se prepararon soluciones patrón y muestra usando agua destilada como el disolvente. La absorbancia de fluorescencia (Espectrómetro de luminiscencia, Perkin Elmer, Norwalk, CT) se midió a una longitud de onda de excitación ( $\lambda_{ex}$ ) de 230 nm y una longitud de onda de emisión ( $\lambda_{em}$ ) de 310 nm. Se empleó una anchura de hendidura de 2,5 nm tanto para la excitación como la emisión. Se empleó una cubeta de sílice de cuarzo (1 cm de longitud de trayectoria). Se midió la absorbancia UV en una longitud de onda de absorbancia de 230 nm. Se obtuvo una curva de calibrado lineal ( $r^2 > 0,99$ ).

## EJEMPLO 15

Una formulación en polvo seco adecuada para la administración con un dispositivo DPI comprende uno o más agentes activos, un vehículo SAE-CD de acuerdo con el Ejemplo 2 (Método A) y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente tamponante, un agente potenciador de la solubilidad, un potenciador de la penetración, un electrolito, una fragancia, glucosa, un deslizante, un estabilizante, un agente de carga, un crioprotector, un plastificante, aromas, edulcorantes, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la densidad, un modificador de la volatilidad o una combinación de los mismos. Se observan los siguientes parámetros.

- 1- El uno o más excipientes se incluyen en la composición de vehículo o en la composición de agente activo.
- 2- El vehículo SAE-CD comprende un compuesto de SAE-CD de Fórmula 1 o una mezcla del mismo.
- 3- El vehículo SAE-CD deriva de una espuma SAE-CD.
- 4- El vehículo SAE-CD tiene un diámetro de partícula medio en el intervalo de 37 a 125 micrómetros.
- 5- La composición de agente activo tiene un diámetro de partícula medio de menos de 37 micrómetros o en el intervalo de aproximadamente 10 micrómetros o menos.
- 6- El vehículo tiene un contenido de humedad de menos del 10 % en peso.
- 7- El vehículo tiene una carga electrostática de -1,4 a -3,7 nC/g.
- 8- El vehículo tiene una superficie sustancialmente suave; aunque, puede comprender algunas asperezas.
- 9- Las partículas de vehículo se han pasado a través de un tamiz de 420 micrómetros.

## EJEMPLO 16

Una formulación en polvo seco adecuada para la administración con un dispositivo DPI comprende uno o más agentes activos, el vehículo SAE-CD comprendiendo SAE-CD seleccionada del grupo que consiste en SME- $\beta$ -CD, SEE- $\beta$ -CD, SPE- $\beta$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SPtE- $\beta$ -CD, SHE- $\beta$ -CD, SME- $\alpha$ -CD, SEE- $\alpha$ -CD, SPE- $\alpha$ -CD, SBE- $\alpha$ -CD, SPtE- $\alpha$ -CD, SHE- $\alpha$ -CD, SME- $\gamma$ -CD, SEE- $\gamma$ -CD, SPE- $\gamma$ -CD, SBE- $\gamma$ -CD, SPtE- $\gamma$ -CD y SHE- $\gamma$ -CD y opcionalmente uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente tamponante, un agente potenciador de la solubilidad, un potenciador de la penetración, un electrolito, una fragancia, glucosa, un deslizante, un estabilizante, un agente de carga, un crioprotector, un plastificante, aromas, edulcorantes, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la densidad, un modificador de la volatilidad o una combinación de los mismos. El vehículo SAE-CD comprende aproximadamente un 50 %-99,9 % en peso de la formulación y tiene un tamaño de partícula medio de menos de 420 micrómetros. Las partículas que contienen agente activo tienen un diámetro de partícula medio entre aproximadamente 0,1 y 10 micrómetros. El vehículo tiene una extensión de aproximadamente 1,5 a 2,9 y el vehículo se ha fabricado formando una espuma, deshidratando la espuma para formar un sólido y desgastando el sólido para formar el vehículo particulado. La SAE-CD usada en el vehículo tiene una DS promedio en el intervalo de aproximadamente 1 a 12.

#### EJEMPLO 17

Una formulación en polvo seco adecuada para la administración con un dispositivo DPI comprende: una primera composición que contiene agente activo en polvo particulado que comprende uno o más agentes activos; y una segunda composición de vehículo en polvo particulado que comprende SAE-CD y opcionalmente uno o más excipientes, en la que la primera y segunda composiciones particuladas se mezclan homogéneamente. La composición de vehículo comprende aproximadamente un 50 %-99,9 % en peso de la formulación y tiene un tamaño de partícula medio de menos de 420 micrómetros. La composición que contiene agente activo tienen un diámetro de partícula medio entre aproximadamente 0,1 y 10 micrómetros. El vehículo tiene una extensión de aproximadamente 1,5 a 2,9. La primera composición particulada tiene una carga electrostática más negativa que aproximadamente -2 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente 0 a -1,5.

#### EJEMPLO 18

Una formulación en polvo seco adecuada para la administración con un dispositivo DPI se fabrica de acuerdo con el Ejemplo 17, con la siguiente excepción. La primera composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente -2 a -0,5 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente -0,5 a -2.

#### EJEMPLO 19

Una formulación en polvo seco adecuada para la administración con un dispositivo DPI se fabrica de acuerdo con el Ejemplo 17, con la siguiente excepción. La primera composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente 0,5 a -0,5 nC/g y la segunda composición particulada tiene una carga electrostática en el intervalo de aproximadamente -2 a 2.

#### EJEMPLO 20

Una composición de vehículo particulado en polvo seco, que comprende una SAE-CD de Fórmula 1 o Fórmula 2 y opcionalmente uno o más excipientes, se fabrica de acuerdo con la invención para poseer las siguientes propiedades:

- a) un diámetro de partícula medio de menos de 420 micrómetros y/o un diámetro de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 37 a 125 o aproximadamente 10 a 300 micrómetros;
- b) una carga electrostática de -1,4 a -3,7 nC/g, 2 a -1,5 nC/g o 2 a -3,7 nC/g;
- c) un contenido de humedad del 10 % en peso o menos; y
- d) opcionalmente, una extensión de aproximadamente 1,5 a 2,9;
- e) opcionalmente, un índice de Carr de aproximadamente el 10 % al 40 % de capacidad de compresión;
- f) opcionalmente, un ángulo estático de reposo de aproximadamente 28 a 45 grados;
- g) opcionalmente, un análisis de dimensión fractal de aproximadamente 1,00 a 1,31.

Los siguientes términos se definen como se detalla a continuación.

| TÉRMINO                     | DEFINICIÓN  |
|-----------------------------|---|
| Adhesión, Fuerzas adhesivas | Adhesión y fuerzas adhesivas se refieren a interacciones entre partículas de diferentes materiales.   |
| Aglomerado                  | Una colección de partículas que se fusionan juntas y actúan como una partícula más grande.  |
| Agregado                    | Colección de partículas que se colocan juntas pero no están químicamente unidas ni fusionadas juntas.   |
| Ángulo de reposo            | Ángulo entre la superficie del polvo y el plano horizontal medido después de amontonar  |
| BET                         | Brunauer, Emmett y Teller derivaron la expresión para la isoterma de adsorción de Tipo II que se usa para calcular los materiales de área superficial |
| Densidad aparente           | Masa de polvo a granel dividido por el volumen a granel   |
| Índice de Carr              | Medición de las propiedades de flujo a granel de los polvos. Véase la descripción y la ecuación en las páginas 39-40                                  |
| CD                          | Ciclodextrina   |
| CFC                         | Propulsor de clorofluorocarbono   |
| Cohesión, Fuerzas cohesivas | Cohesión se refiere a interacciones entre partículas del mismo material   |
| Disgregación                | El proceso por el que los agregados (véase agregado) se interrumpen en partículas más pequeñas o colecciones de partículas                            |

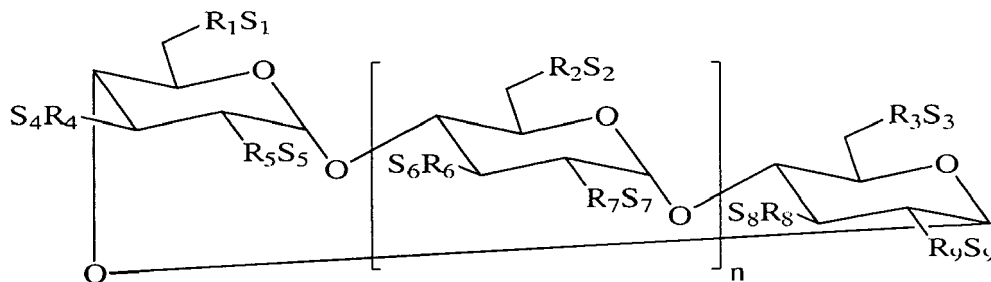
| TÉRMINO                             | DEFINICIÓN   |
|-------------------------------------|--|
| Dispersión                          | Término usado para describir la generación de partículas finas que están disponibles para inhalación   |
| DPI                                 | Inhalador de polvo seco  |
| DSC                                 | Calorimetría diferencial de barrido  |
| Impactador de cascada de ocho fases | Instrumento de tamaño de partícula aerodinámico  |
| Dosis emitida                       | La masa de fármaco que se emite desde el dispositivo, es decir, dosis recuperada menos la masa recuperada del dispositivo  |
| Arrastre                            | Véase fluidización   |
| Masa de partículas finas            | Véase dosis de partículas finas, FPD.  |
| Fluidización                        | Se refiere a una interacción fluido-sólido donde las partículas sólidas se elevan y se agitan por una corriente o fluido (típicamente un gas). En el extremo menor de la fluidización, las partículas sólidas se comportan como un líquido en ebullición. En el otro extremo, las partículas se suspenden completamente en la corriente de fluido y se llevan junto con ella (arrastre).           |
| FPD                                 | Dosis de partículas finas, la masa de fármaco recuperada de los métodos de tamaño de partícula aerodinámico que tienen tamaños de partícula de menos de 6,4 µm (estudios de impactador de líquido) o 5 µm (estudios de impacto de cascada)   |
| FPF                                 | Fracción de partículas finas, fracción de la dosis emitida que está por debajo de 6,4 µm (estudios de impactador de líquido) o 5 µm (estudios de impacto de cascada)   |
| FPM                                 | Masa de partículas finas   |
| Dimensión fractal                   | Se refiere a una propiedad de un objeto a la escala de la medición. El microflujo se cuantifica por dimensión fractal.   |
| GSD                                 | Desviación estándar geométrica, usada para describir la anchura de distribución cuando se ajusta una distribución log-normal a datos de tamaño de partícula. Es una cantidad adimensional con valores mayores de 1.  |
| HFA                                 | Propulsor de hidrofluoroalcano   |
| Resistencia del inhalador           | La resistencia al flujo de aire de un inhalador de polvo seco. Relacionado con el tamaño de orificio más pequeño dentro de la geometría del inhalador y también es proporcional a las fuerzas de cizalla y la turbulencia.   |
| KF                                  | Análisis de Karl Fisher  |
| LD                                  | Difracción láser   |
| MDI                                 | Inhalador de dosis medida, o más correctamente, inhalador de dosis medida dirigido por propulsor   |
| Microflujo                          | Flujo de polvo en escalas más pequeñas que aquella del flujo aparente.   |
| MMAD                                | El diámetro aerodinámico medio en masa es la media de la distribución que representa los diámetros aerodinámicos en base a la masa.  |
| monodisperso                        | En términos de tamaño de partícula, se refiere a una población de partículas que tienen un tamaño de partícula uniforme  |
| nC                                  | nanoCulombio, medición de la carga   |
| ND                                  | No determinado   |
| pMDI                                | inhalador de dosis medida presurizado  |
| Poli-dispersidad                    | En términos de tamaño de partícula, se refiere a una población de partículas que tienen un amplio intervalo de tamaños de partícula  |
| Dosis recuperada (RD)               | La masa de dosis de fármaco recuperada de un experimento de tamaño de partícula aerodinámico   |
| Respirable                          | Típicamente una indicación de las partículas en el "intervalo respirable" o que están en un intervalo de tamaño de partícula aerodinámico que potencialmente resultarán en la deposición en las regiones periféricas en el pulmón (1-5 µm).<br>Nota: Los resultados del tamaño de partícula aerodinámico <i>in vitro</i> no necesariamente infieren que las partículas sean o no sean respirables. |
| Rugosidad                           | Una descripción cualitativa de la rugosidad de superficie de una superficie de una partícula o de un material.   |
| SA                                  | Agregado por pulverización (cuando se refiere a un tipo de polvo de SAE-CD), o área superficial  |
| SD                                  | Desviación estándar  |

| TÉRMINO                             | DEFINICIÓN  |
|-------------------------------------|---|
| MEB                                 | Microscopio electrónico de barrido  |
| esferonización                      | El proceso por el que los materiales se hacen esféricos   |
| Densidad compactada                 | Masa de polvo a granel dividido por el volumen del polvo empaquetado (después de la compactación del polvo por golpeo vertical)   |
| Combinaciones/componentes ternarios | Usados en estudios de investigación para formulaciones de DPI donde las interacciones entre el fármaco y las partículas de vehículo se modifican (habitualmente se reducen) por la adición de un tercer componente (típicamente tamaño de partícula fino)   |
| Triboelectricación                  | La generación de carga eléctrica por fuerzas de frotado y friccionales durante el movimiento de los materiales  |
| Flujo turbulento                    | Cuando el fluido fluye lenta y suavemente, el flujo se denomina laminar. A velocidades rápidas, la inercia del fluido supera las fuerzas friccionales del fluido y da como resultado el flujo turbulento. Cuando un fluido está fluyendo de esta manera fluye en remolinos y espirales (vórtices). Cuando un fluido fluye turbulentamente, hay mucho más arrastre que cuando el flujo es laminar. |
| Impactador de líquido de fase doble | Instrumento de tamaño de partícula aerodinámico   |

## REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida de sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD) que tiene un índice de Carr que varía del 10-40 % de capacidad de compresión, un ángulo estático de reposo que varía de 28-45 grados y un análisis de dimensión fractal de microflujo de 1,0-1,2, cuando se miden de acuerdo con los métodos expuestos en el Ejemplo 6 de la descripción; y donde la composición se prepara mediante aglomeración por pulverización.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la sulfoalquil éter ciclodextrina es un compuesto o una mezcla de compuestos, de Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

n es 4, 5 o 6;

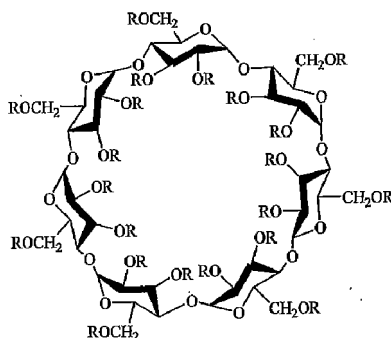
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, en la que al menos uno de R<sub>1</sub> a R<sub>9</sub> es independientemente un grupo -O-(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>; y

S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub>, S<sub>7</sub>, S<sub>8</sub> y S<sub>9</sub>, son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que la composición tiene un contenido de humedad de menos del 10 % en peso.

4. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la composición comprende partículas con un diámetro de partícula medio de 175-277 μm, preferentemente 175-270 μm.

5. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la sulfoalquil éter ciclodextrina es un compuesto o una mezcla de compuestos, de Fórmula 2:



Fórmula 2

a. en la que:

b. cada R es (-H)<sub>21-n</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>Na; y

c. n es 6,0-7,1.

6. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la composición comprende una amplitud de la distribución del tamaño de partícula de aproximadamente 1,5-2,9.

7. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la composición comprende partículas que son aglomerados.
- 5 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición comprende partículas que son agregados.
9. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que la composición comprende partículas que tienen una superficie rugosa o sustancialmente dentada.
- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende la composición de cualquier reivindicación anterior y un agente activo.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente activo está presente al 0.1 %-50 % en peso de la composición.



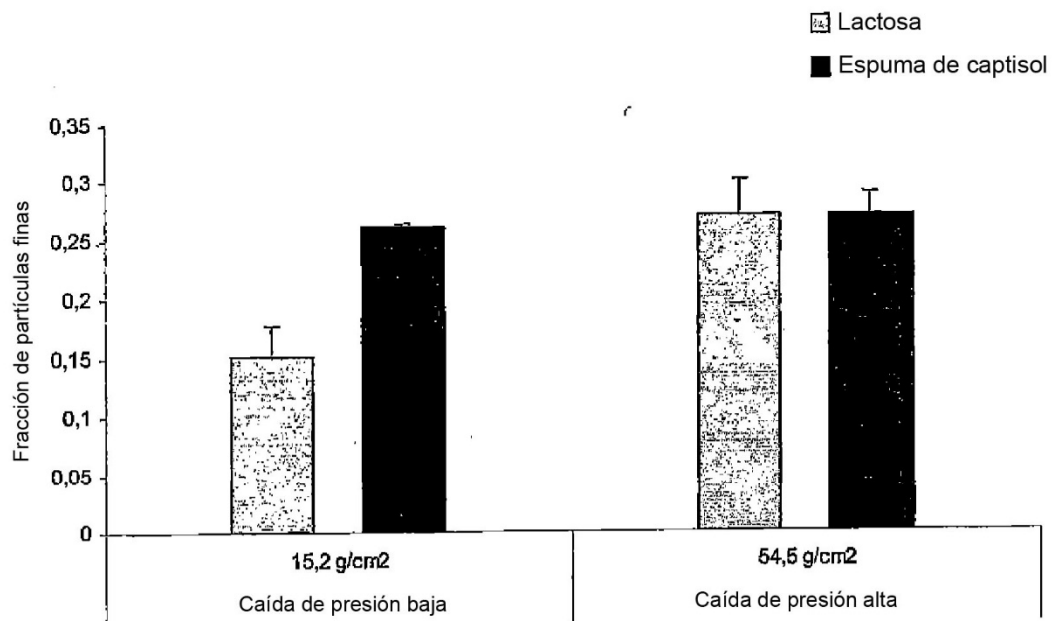


FIG. 1

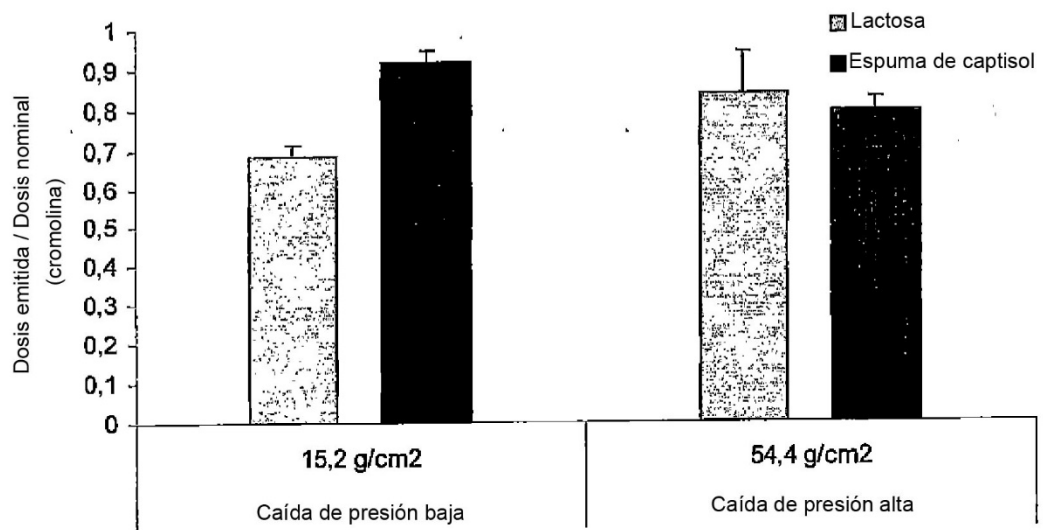


FIG. 2