

410910

30



410910

P.- 53.186

37456/71 AJA

F.c. 5-2-76

Int. Cl.: A61K; C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FISONS LIMITED

entidad británica

establecida en Fison House, 9 Grosvenor Street,  
Londres, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COM  
POSICION FARMACEUTICA EN POLVO PARA INHALACION"

410910



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica en polvo para inhalación.

5 Es sabido que se pueden administrar composiciones en polvo por inhalación, utilizando un dispositivo tal como el que se describe en la Memoria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.122.284. Un ejemplo de una tal forma de dispositivo es uno que comprende un alojamiento alargado hueco que tiene en sus dos extremos uno o más conductos adaptados para permitir el paso del aire y que tiene uno de sus extremos adaptado para inserción en la boca y un dispositivo semejante a una hélice montado de manera que pueda girar en dicho alojamiento sobre un eje rígido montado en dicho alojamiento y coaxial con el eje longitudinal del alojamiento teniendo dicho dispositivo semejante a una hélice; en la parte del mismo más alejada del extremo del alojamiento adaptado para inserción en la boca, medios de montaje adaptados para soportar un recipiente, tal como una cápsula de gelatina o semejante para el medicamento que haya de ser inhalado.

10

15

20

Si bien tales dispositivos son efectivos, su efectividad para proporcionar la proporción deseada u óptima de partículas en el intervalo de tamaños probablemente apto para penetrar en los pulmones es en algunos casos proporcional al caudal de aire que pasa a través del dispositivo. Así, aquellos pacientes que alteran su aspecto de inhalación (por ejemplo, aquéllos que son enfermizos o demasiado jóvenes

25

410910



para lograr un elevado caudal de aire) tienden a recibir una dosis variable o baja de partículas del tamaño deseado. Por tanto, es deseable que la proporción de partículas emitidas en el intervalo de tamaños deseado varíe lo menos posible con diferentes caudales de aire que pasen a través del dispositivo. Además, si la proporción de partículas del tamaño deseado emitidas por el dispositivo puede ser incrementada, la dosificación de la droga en la cápsula a montar en el dispositivo se puede reducir, con las ventajas consiguientes.

10 De acuerdo con la invención, se proporciona la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol que tiene un diámetro medio másico comprendido dentro del margen de 2 a 4, preferiblemente de 2,5 a 3,5 micras.

15 De acuerdo con la invención se proporciona también una composición en polvo que comprende una mezcla de la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol que tiene un diámetro medio másico comprendido dentro del margen de 2 a 4, preferiblemente de 2,5 a 3,5 micras y un vehículo sólido aceptable en los pulmones y que tiene un tamaño de partícula comprendido dentro del margen que va desde 30 a 150 micras. La composición está, de modo preferible, sustancialmente exenta de partículas comprendidas dentro del margen de tamaños de 11 a 29 micras. Los tamaños de partícula dados en esta memoria para la sal disódica son los que se determinan con un medidor de sedimentación centrífuga adecuado

20  
25

410910



comercialmente asequible, p.ej. el Analizador de Tamaños  
de Partícula Centrifugo "Simoar" (Centrifuga Simoar), que  
puede adquirirse de Simon Carves Ltd., Stockport, Inglaterra,  
y los que se han dado para el vehiculo son los que se deter-  
5 minan por tamizado, p.ej. con un Tamizador de Chorro de Aire  
"Alpine".

En la determinación de tamaños de partí-  
cula con una Centrifuga Simoar, la muestra a analizar se dis-  
persa en un líquido adecuado y se centrifuga en una centrifu-  
10 ga de disco poco profundo. Se retiran partes alícuotas de la  
suspensión que se está sedimentando por un punto fijo del in-  
terior de la suspensión en tiempos que se hallan en una pro-  
gresión geométrica fijada, p.ej. después de centrifugar duran-  
te 1, 2, 4, 8, 16 minutos, etc. La concentración de la muestra  
15 para análisis en cada una de estas partes alícuotas se compara  
con la concentración en la suspensión antes de la centrifuga-  
ción. El tamaño de partícula limitante al que se refiere cada  
parte alícuota puede determinarse utilizando la Ecuación de Sto-  
kes modificada para sedimentación bajo una fuerza centrifuga,  
20 y se aplica a estos resultados tratamiento matemático ulterior  
(de acuerdo con "C. Slater y L. Cohen, A. Centrifugal Particle  
Size Analyser, Journal of Scientific Instruments, Vol. 39, pá-  
ginas 614-617, diciembre de 1962") para construir la curva de  
distribución de tamaños de partícula y obtener a partir de ella  
25 el diámetro medio másico de la muestra para análisis.

410910



La composición puede contener también medicamentos distintos de la sal disódica, por ejemplo un bronquodilatador tal como sulfato de isoprenalina. El otro medicamento es preferiblemente de tamaño de partícula fino.

5 El diluyente o vehículo sólido de la composición será por lo general un material no tóxico soluble en agua, químicamente inerte frente a la sal disódica y, por supuesto, será aceptable para la inhalación. El vehículo tiene un tamaño de partícula comprendido dentro del margen de  
10 30 a 150 micras, preferiblemente de 30 a 80 micras, más preferiblemente de 30 a 70, y en especial de 30 a 60 micras. Ejemplos de diluyentes o vehículos sólidos que pueden utilizarse en la composición de la invención incluyen sales inorgánicas, p.ej., cloruro sódico o carbonato cálcico; sales orgánicas, p.ej. tartrato sódico o lactato cálcico; compuestos  
15 orgánicos, p.ej. urea, propilyodona; monosacáridos, p.ej. monohidrato de lactosa o de dextrosa; disacáridos, p.ej. maltosa o sacarosa; polisacáridos, p.ej. almidones, dextrinas o dextranas. Un diluyente o vehículo particularmente preferido es  
20 lactosa, p.ej. lactosa cristalina.

Como se ha indicado anteriormente, es especialmente deseado que la composición esté sustancialmente exenta de partículas que tengan un tamaño comprendido dentro del margen de 11 a 29 micras. El término sustancialmente exenta se utiliza aquí para denotar que la composición contiene menos de 15%,  
25

410910



preferiblemente menos de 10% en peso de partículas que tengan tamaños comprendidos dentro del margen de 11 a 29 micras, referido a dicha composición.

5 La proporción de medicamento a vehículo puede variar dependiendo de los materiales utilizados. La proporción óptima dependerá del vehículo y del método por el que va a ser aplicada la composición. Se ha encontrado que el empleo de una cantidad de 10 a 75% en peso de material finamente dividido para 90 a 25% en peso de vehículo, preferiblemente de 40 a 60% en peso de material finamente dividido y de 60 a 40% en peso de vehículo, p.ej. aproximadamente 50% en peso de medicamento para 50% en peso de vehículo, proporciona resultados satisfactorios.

15 La sal disódica finamente dividida se puede preparar por cristalización, trituración directa hasta alcanzar el margen de tamaños de partícula deseado, y/o clasificación de partículas. El vehículo formado por partículas se puede preparar por molienda del vehículo y separación subsiguiente de la fracción deseada por métodos convencionales, p.ej. por clasificación con ayuda de aire y tamizado. Las características de superficie de las partículas individuales, tanto del medicamento como del vehículo, pueden modificarse por técnicas convencionales tales como cristalización, secado por pulverización y precipitación.

25 La composición se puede preparar a partir de

410910



los ingredientes finos y gruesos por mezclado de los ingredientes juntos en un mezclador, p.ej. un mezclador planetario o un mezclador rotativo. Si se desea, las superficies de las partículas de medicamento y/o diluyente y/o vehículo pueden recubrirse con un material farmacéuticamente aceptable, tal como ácido esteárico, o polímeros tales como polivinilpirrolidona. Este procedimiento de recubrimiento puede servir incidentalmente para proporcionar una acción de liberación prolongada al medicamento.

10 Además del medicamento y del vehículo, la composición puede contener otros ingredientes, tales como materia colorante o agentes que confieren sabor tales como sacarina, que están presentes normalmente en composiciones para inhalación. Se prefiere, sin embargo, utilizar el mínimo de tales otros ingredientes.

Las composiciones de acuerdo con la invención se introducirán como regla general en cápsulas de gelatina, de material plástico, o de otro tipo.

20 Se proporciona también, por tanto, como una característica adicional de la invención, una unidad de dosificación que comprende una cápsula de gelatina o similar que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

25 La cantidad de composición contenida en la cápsula dependerá, por supuesto, de la dosificación deseada. Sin

410910



embargo, la cápsula contiene adecuadamente de 10 a 300 mg, preferiblemente de 10 a 100 mg de la composición, por ejemplo desde aproximadamente 10 a 30 mg de la sal disódica en asociación con una cantidad comprendida entre aproximadamente 10 y 30 mg de vehículo, p.ej. lactosa en grano grueso.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento profiláctico del asma alérgico en el hombre.

La invención se ilustra, por el Ejemplo que sigue, pero no está en absoluto limitada por el mismo.

#### Ejemplo

Se hizo pasar lactosa cristalina molida, comercialmente asequible, que tenía un tamaño de partícula efectivo comprendido entre 1 y 100 micras (menos de 30% en peso mayor de 60 micras, y no más de 30% en peso menor de 30 micras) a través de un clasificador de aire, ajustado para separar el material que tuviese un tamaño de partícula menor de 30 micras. El producto del clasificador de aire contenía menos de 4% en peso de material de un tamaño de menos de 32 micras. Este producto se tamizó después a través de un tamiz que tenía una abertura de malla de 63 micras para dar un producto de lactosa que contenía menos de 10% en peso de partículas con un tamaño menor de 32 micras y menos de 20% en peso con un tamaño de partícula superior a 63 micras, determinado en un tamiz "Alpine" de chorro de aire.

410910

- 3



La sal disódica se molió en un molino de energía fluida hasta que el producto tuvo un diámetro medio másico comprendido dentro del margen deseado tal como se determina por medio de la Centrifuga "Simcar".

5 Composiciones que contenían las proporciones deseadas de los materiales finos y gruesos se mezclaron entre sí en un mezclador planetario, y la mezcla se hizo pasar luego a través de un tamiz de 595 micras de abertura para separar o disgregar las partículas aglomeradas.

10 Las composiciones se pusieron luego en cápsulas de gelatina que contenían 20 mg de la sal disódica y 20 mg de lactosa. Las cápsulas llenadas se montaron luego en el recipiente para cápsulas del insuflador de polvo de la Memoria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.122.284, y  
15 se taladraron. La distribución aparente de tamaños de partícula de la sal disódica en la nebulización proporcionada por el insuflador se determinó empleando una versión modificada del precipitador líquido de etapa múltiple descrito en la Memoria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.081.881. Las modificaciones incorporadas en el presente diseño fueron la adición de una etapa de precipitación extra, y de un tubo de vidrio con un codo en ángulo recto situado aproximadamente a la mitad de su longitud. La etapa de precipitación extra se añadió antes de las tres etapas descritas en la Memoria Descriptiva de Patente anteriormente indicada, y estaba constituida por  
20  
25

410910



1973

una boquilla de 2,5 cm de diámetro interior y una placa de recogida de 5 cm de diámetro diseñada para dar un corte efectivo de aproximadamente 12 micras para un caudal de aire de 60 litros por minuto. El tubo de vidrio, también de 2,5 cm

5 de diámetro interior, quedaba en contacto con el extremo exterior de la boquilla de la etapa extra, y estaba recubierto internamente con una película de polietilenglicol 400, para proporcionar una superficie de retención para las partículas que habían de precipitarse. El insuflador se insertó en el ex-

10 tremo horizontal superior del tubo de vidrio y se hizo pasar aire a su través a 60, 80, 100 ó 120 litros por minuto durante 30 segundos. Se trataron de esta manera cinco cápsulas para cada caudal de aire. El peso de la sal disódica recogido en cada etapa del precipitador, sobre el tubo de vidrio, y sobre

15 un papel de filtro dispuesto detrás de la etapa final, se determinó espectrofotométricamente después de disolución en un volumen apropiado de agua destilada. Se trazó un gráfico de material de tamaño excesivamente grande en porcentaje en peso acumulativo en función del diámetro aerodinámico, representando el porcentaje

20 je en peso de la sal disódica en cada etapa y en todas las etapas anteriores en función del diámetro de corte del 50% para dicha etapa. A partir de este gráfico se leyó el porcentaje en peso de la sal disódica suministrada que tenía un diámetro aerodinámico menor de 6,7 micras, y se calculó el peso real de sal disódica que tenía un diámetro aerodinámico menor de 6,7 micras a par

25

410910



tir de esta cifra y del peso total recuperado del precipitador liquido de etapa múltiple.

Los resultados de este procedimiento se muestran en la tabla siguiente:

Diámetro medio másico de la sal disódica (micras)					
Dispositivo de caudal de aire (litros por minuto)	1,3	2,8	3,0	3,4	3,9
60	2,2	8,2	5,4	7,4	6,8
80	4,1	5,4	6,2	8,0	6,9
100	6,9	6,6	6,9	5,9	6,0
120	6,9	6,5	6,3	6,2	4,2

410910



Las cifras que figuran en el cuerpo de la Tabla muestran el peso (en mg) de la sal disódica suministrada por el insuflador que tiene un diámetro aerodinámico menor de 6,7 micras.

5 Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico menor de 6,7 micras, tal como se determina por medio del precipitador líquido de etapa múltiple, son las que tienen las máximas probabilidades de penetrar en los pulmones de un paciente.

10

#### REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica en polvo para inhalación, cuyo procedimiento comprende las operaciones de cris

25

410910



30

lización, trituración directa y/o clasificación de partículas de la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol a un diámetro medio másico comprendido dentro del margen de 2 a 4, preferiblemente 2,5 a 3,5, micras, clasificar y tamizar un vehículo sólido, preferiblemente soluble en agua, aceptable en los pulmones, preferiblemente lactosa, para dar un polvo con un tamaño de partículas comprendido dentro del margen de 30 a 150 micras, preferiblemente de 30 a 80 micras, y mezclar la sal disódica y el vehículo, preferiblemente en una proporción de 10 hasta 75% en peso de medicamento a 90 hasta 25% en peso del vehículo, para dar la composición para inhalación deseada.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la sal disódica y el vehículo sólido están sustancialmente libres de partículas en el margen de tamaño de 11 a 29 micras.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, en el que el vehículo tiene un tamaño efectivo de partículas comprendido dentro del margen de 30 a 70, preferiblemente de 30 a 60 micras.

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que la proporción de medicamento a vehículo empleados es de 40 hasta 60% en peso de medicamento a 60 hasta 40% en peso de vehi-

410910



culo.

5ª.- Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica en polvo para inhalación.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 DIC. 1975

P.A.

10

Alberio de Elizaburu  
Por Poder