

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 821 907**

51) Int. Cl.:

A61K 31/465	(2006.01) C07C 65/10	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01) A61M 37/00	(2006.01)
A24B 15/16	(2010.01) A61M 35/00	(2006.01)
A61M 16/00	(2006.01) A61M 5/00	(2006.01)
H05B 1/02	(2006.01) A61M 15/06	(2006.01)
A61M 15/00	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61M 11/04	(2006.01) A61P 25/34	(2006.01)
A24F 47/00	(2010.01) A61K 31/60	(2006.01)
C07C 63/08	(2006.01) A24B 15/167	(2010.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61M 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/US2014/046288**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006652**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14822991 (7)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020 EP 3019154**

54) Título: **Sal de nicotina con ácido metasalicílico**

30) Prioridad:

11.07.2013 US 201361845333 P
03.07.2014 US 201462020766 P

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2021

73) Titular/es:

ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2091 Stierlin Ct.
Mountain View, CA 94043, US

72) Inventor/es:

MYERS, DANIEL J. y
CASSELLA, JAMES

74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 821 907 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

Sal de nicotina con ácido metasalicílico

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere en general al campo de la entrega de nicotina. La divulgación enseña un metasalicilato de nicotina. Más específicamente, la divulgación enseña un aerosol de condensación de nicotina en el que se vaporiza metasalicilato de nicotina. Esta divulgación se refiere a dispositivos de entrega de nicotina en aerosol. Los dispositivos de entrega pueden ser activados mediante mecanismos de actuación, para vaporizar películas delgadas que comprenden un metasalicilato de nicotina. Más particularmente, esta divulgación se refiere a películas delgadas de metasalicilato de nicotina para el tratamiento de ansiedad por nicotina y para el efecto de dejar de fumar. La divulgación se refiere también a procedimientos, sistemas, aparatos y software de ordenador, para dosificaciones de entrega de un fármaco a un usuario, y para control de cesación del fármaco, y, más particularmente a procedimientos, sistemas, aparatos y software de ordenador para dosificaciones de entrega de nicotina a un usuario, y para control de cesación de nicotina.

Antecedentes

El fumar cigarrillos suministra una elevación aguda inicial en el nivel de nicotina en la sangre, dado que la nicotina es absorbida a través de los pulmones de un fumador. En general, dentro de 10 minutos fumando se obtiene un pico de nivel en la sangre producido por el cigarrillo, de entre 30-40 ng/ml. (Hukkanen et al., Am Soc. Pharm Exp Therap 2013). Se propone que la elevación rápida en el nivel de nicotina en la sangre es responsable por los efectos postsinápticos en los receptores colinérgicos de nicotina en el sistema nervioso central y los ganglios autónomos, lo cual induce los síntomas experimentados por los fumadores de cigarrillo, y puede ser responsable por los síntomas de ansiedad asociados con la cesación de fumar.

Mientras se han desarrollado muchas terapias para el reemplazo de nicotina, ninguna de las terapias parece reproducir el perfil farmacocinético de la concentración sistémica de nicotina en sangre, suministrada por el cigarrillo. Como una consecuencia, las terapias convencionales de reemplazo de nicotina no han probado ser particularmente efectivas en habilitar a las personas para dejar de fumar. Por ejemplo, muchos productos disponibles comercialmente para el reemplazo de nicotina en terapias para dejar de fumar, pretenden suministrar una línea base estable de concentración de nicotina en la sangre. La goma con nicotina para mascar y los parches transdérmicos de nicotina son dos ejemplos de productos para dejar de fumar que, mientras suministran concentraciones de nicotina en sangre similares a las suministradas por cigarrillos, a veces mayores que aproximadamente 30 minutos, no reproducen la elevación inicial aguda en las concentraciones de nicotina en sangre obtenidas fumando cigarrillos. La goma de nicotina es una resina de intercambio iónico que libera nicotina lentamente cuando un paciente masca, y la nicotina presente en la boca es entregada a la circulación sistémica, mediante absorción bucal. Los parches de nicotina suministran una tasa de liberación estable, consistente, que conduce a niveles bajos, estables de nicotina en la sangre. Así, tanto la goma de nicotina como la nicotina transdérmica no reproducen el perfil farmacocinético de niveles de nicotina en la sangre, obtenidos cuando se fuma cigarrillo, y así no satisfacen los síntomas de ansiedad experimentados por muchos fumadores, cuando intentan dejar de fumar.

Los ungüentos que contienen nicotina o sus sales, tales como salicilato de nicotina, son descritos en el documento JP2004149447, las composiciones de goma para mascar que comprenden sales de nicotina, tales como bitartrato de nicotina o salicilato de nicotina son descritos en el documento WO2009037319, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis en la adicción de nicotina.

Los productos para inhalación que generan vapor de nicotina son también ineficaces dado que los vapores inhalados son absorbidos predominantemente a través de la lengua, boca y garganta y no se depositan en los pulmones. Los productos de nicotina que no se fuman, tales como tabaco para mascar, rapé oral o bolsas de tabaco entregan nicotina a la mucosa bucal donde, como con la goma de nicotina, la nicotina liberada es absorbida sólo lentamente y de manera no eficiente. Los niveles de nicotina en la sangre en el caso de estos productos requieren aproximadamente 30 minutos de uso para obtener una concentración máxima de nicotina en la sangre de aproximadamente 12 ng/ml, lo cual es menos que la mitad del valor pico obtenido al fumar un cigarrillo. Los bajos niveles de nicotina en la sangre obtenidos cuando se usa una ruta de absorción bucal, pueden deberse a primer paso del metabolismo del hígado. Las formulaciones y pastillas administradas oralmente son también relativamente inefectivas. El documento no patente de Bertrand Dautzenberg ET AL: "Pharmacokinetics, safety and efficacy from randomized controlled trials of 1 and 2 mg nicotin bitartrate lozenges (Nicotinall)", BMC Clinical Pharmacology, vol. 7, no. 1, 8 de octubre de 2007, describe pastillas de bitartrato de nicotina (Nicotinall®) como terapia de reemplazo de nicotina (NRT) para reducir la ansiedad por nicotina y los síntomas de retiro de nicotina.

La vaporización rápida de películas delgadas de fármacos a temperaturas de hasta 600 °C en menos de 500 msec en un flujo de aire, puede producir aerosoles de fármaco que tienen elevado rendimiento y alta pureza con mínima degradación del fármaco. Los aerosoles de condensación de fármaco pueden ser usados para entrega pulmonar efectiva de fármacos usando dispositivos médicos de inhalación. El documento WO2011034723 describe dispositivos

y procedimientos para la entrega de nicotina mediante inhalación como un aerosol, usando como fuente de nicotina por ejemplo bitartrato de nicotina. Se han demostrado dispositivos y procedimientos en los cuales se vaporizan, mediante calentamiento eléctrico con resistencia, películas delgadas de fármacos depositadas sobre sustratos metálicos. Pueden usarse también paquetes de calor sobre base química que pueden incluir un combustible capaz de soportar una reacción exotérmica de oxidación-reducción de metal, dentro de un recinto para producir un impulso térmico rápido capaz de vaporizar películas delgadas para producir aerosoles de alta pureza, como se divulga por ejemplo en el documento de EEUU No. 10/850,895 titulado "Self-Contained heating Unit and Drug-Supply Unit Employing Same" registrado el 20 de mayo de 2004, y el documento de EEUU No. 10/851,883, titulado "Percussively Ignited or Electrically Ignited Self-Contained Heating Unit and Drug Supply Unit Employing Same," registrado el 20 de mayo de 2004. Estos dispositivos y procedimientos son apropiados para uso con compuestos que pueden ser depositados como sólidos física y químicamente estables. A menos que sean vaporizados poco después de ser depositados sobre la superficie metálica, los líquidos pueden evaporarse o migrar de la superficie. Por ello, mientras tales dispositivos pueden ser usados para vaporizar líquidos, el uso de fármacos líquidos puede imponer cierta complejidad indeseable. La nicotina es un líquido a temperatura ambiente con una presión de vapor relativamente alta. Por ello, los dispositivos y procedimientos conocidos no son particularmente adecuados para producir aerosoles de nicotina usando el fármaco líquido.

Se propone que el tratamiento de ansiedad por nicotina y el dejar de fumar puedan ser abordados mediante regímenes y/o terapias de tratamiento que reproducen la aparición rápida de elevadas concentraciones de nicotina en la sangre, logradas mientras se fuma cigarrillo. Típicamente, un fumador de cigarrillo inhala aproximadamente 10 veces en un periodo de aproximadamente 5 minutos. Por ello, un dispositivo de entrega de nicotina, capaz de simular el perfil de uso de fumar cigarrillos puede incluir de 5 a 20 dosificaciones de hasta aproximadamente 200 µg de nicotina cada una, la cual podrían luego ser liberada de manera intermitente por demanda del usuario.

Así, persiste una necesidad por una terapia de reemplazo de nicotina, que suministre un perfil farmacocinético similar al obtenido al fumar cigarrillo, y con ello aborde directamente los síntomas de ansiedad asociados con la cesación de fumar.

Resumen de las realizaciones

De acuerdo con ello, un primer aspecto de la presente divulgación enseña metasalicilato de nicotina. Un aspecto de la presente divulgación suministra un compuesto que comprende un compuesto volátil de metasalicilato de nicotina, en el que el compuesto es vaporizable selectivamente cuando es calentado.

Un aspecto de la presente divulgación suministra un dispositivo de entrega de nicotina, que comprende una plataforma eléctrica de varias dosificaciones (EMD), como se muestra en la figura 13.

Un aspecto de la presente divulgación suministra un dispositivo de entrega de nicotina, que comprende una caja que define una ruta aérea, en la que la ruta aérea comprende por lo menos una entrada de aire y una boquilla que tiene por lo menos una salida de aire, por lo menos un paquete de calor dispuesto dentro de la ruta aérea, por lo menos metasalicilato de nicotina dispuesto sobre el por lo menos un paquete de calor, y un mecanismo configurado para accionar el por lo menos un paquete de calor.

Un aspecto de la presente divulgación suministra un dispositivo de entrega de nicotina, que comprende una caja que define una ruta aérea, en el que la ruta aérea comprende por lo menos una entrada de aire y una boquilla que tiene por lo menos una salida de aire, por lo menos un paquete de calor activado por percusión dispuesto dentro de la ruta aérea, por lo menos metasalicilato de nicotina dispuesto sobre el por lo menos un paquete de calor activado por percusión, y un mecanismo configurado para impactar el por lo menos un paquete de calor activado por percusión. Para propósitos de claridad, "paquete de calor activado por percusión" significa en esta memoria un paquete de calor que ha sido configurado de manera que puede ser prendido en fuego o activado por percusión. En esta memoria, un "paquete de calor inactivado" o "paquete de calor no activado" se refiere a un paquete de calor activado por percusión en un dispositivo, pero uno que no está ubicado aun en el dispositivo, de modo que puede ser impactado directamente y prendido en fuego, aunque el paquete de calor en sí mismo está configurado para ser activado por percusión cuando está ubicado así.

Un aspecto de la presente divulgación suministra un procedimiento para la producción de un aerosol de nicotina, mediante la vaporización selectiva del compuesto desde una película delgada que comprende metasalicilato de nicotina.

Un aspecto de la presente divulgación suministra un procedimiento para la entrega de nicotina a una persona, que comprende el suministro de un dispositivo de entrega de nicotina que comprende una caja que define una ruta aérea, en la que la ruta aérea comprende por lo menos una entrada de aire y una boquilla que tiene por lo menos una salida de aire, por lo menos dos o más paquetes de calor dispuestos dentro de la ruta aérea, por lo menos metasalicilato de nicotina dispuesto en los paquetes de calor, y un mecanismo configurado para activar los paquetes de calor, inhalando a través de la boquilla, y activando el paquete de calor, en el que el paquete activado de calor vaporiza el por lo menos

metasalicilato de nicotina para formar un aerosol que comprende las nicotina en la ruta aérea, que es inhalado por la persona.

5 Un aspecto de la presente divulgación suministra un procedimiento para el tratamiento de la ansiedad por nicotina y para dejar de fumar, usando un aerosol de nicotina.

10 Un aspecto de la presente divulgación estipula la disminución de la dosificación de nicotina a través de terapia de modificación del comportamiento, utilizando el control y/o reducción electrónicos de la dosificación, mediante la reducción de dosificación.

15 Debe entenderse que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada que sigue, son ejemplares y explicativas únicamente y no son restrictivas de ciertas realizaciones, como se reivindica.

20 La presente divulgación se refiere a procedimientos de manufactura y composiciones que facilitan la entrega de nicotina por inhalación a un paciente, para uso como un sustituto de la acción de fumar, una ayuda para dejar de fumar, o, como se discutirá posteriormente, en el tratamiento de enfermedades. Una realización de la presente divulgación es capaz de entregar nicotina dentro de la sangre de un paciente de una manera que resulta en la obtención de concentraciones de nicotina en la sangre, similares a las concentraciones de nicotina en la sangre obtenidas a través de cigarrillos para fumar, abordando de ese modo las ansiedades físicas por la nicotina, que desarrolla un fumador. Adicionalmente, la forma divulgada de dosificación que contiene nicotina suministra una oportunidad al paciente, si se desea, para la manipulación física y estimulación oral asociadas con la inserción y retiro repetidos de las formas de dosificación, dentro y fuera de la boca del paciente, abordando de ese modo algunas de las ansiedades fisiológicas que desarrolla un fumador.

25 Un objeto de la presente divulgación es suministrar una forma de dosificación que contiene nicotina, que puede ser utilizada como parte de un programa de largo plazo para dejar de fumar. Otro objetivo es suministrar una forma de dosificación que contiene nicotina, que es adecuada para el uso como sustituto de la acción de fumar, cuando quiera que no está permitido o no se desea fumar. Un objeto adicional de la divulgación es suministrar un aerosol de nicotina, altamente libre de las toxinas presentes en los cigarrillos. Un objetivo adicional de la divulgación es suministrar una forma de dosificación que contiene nicotina que puede mantener las concentraciones de nicotina en el plasma dentro de un intervalo que alivia los síntomas de la cesación de fumar. Otro objetivo de la presente divulgación es suministrar una forma de dosificación que contiene nicotina, que puede suministrar concentraciones de nicotina en el plasma similares a aquellas logradas al fumar un cigarrillo, incluyendo un perfil farmacológico similar de entrega de nicotina. Adicionalmente, la divulgación enseña una forma de dosificación que contiene nicotina, que aborda algunas de las necesidades fisiológicas de un individuo que desea dejar de fumar. La divulgación también enseña una forma de dosificación que contiene nicotina, que es de fácil uso con objeto de promover el cumplimiento del paciente. La divulgación enseña además la cesación/disminución de la ansiedad por un cigarrillo, permitiendo al paciente titular por sí mismo la cantidad de nicotina para superar la ansiedad individual de la persona.

30 La divulgación enseña una nueva sal de nicotina, m-salicilato de nicotina (metasalicilato de nicotina). Se anota que el ácido m-salicílico es denominado también como ácido 3-hidroxibenzoico. En un aspecto, la divulgación enseña una composición novedosa para la entrega de nicotina, que comprende un aerosol de condensación formado por la volatilización de una composición estable al calor de metasalicilato de nicotina, bajo condiciones efectivas para producir un vapor calentado de dicha composición de metasalicilato de nicotina, y la condensación del vapor calentado de la composición de fármaco, para formar partículas de condensación de aerosol, en la que dichas partículas de condensación de aerosol se caracterizan por menos de 10% de productos de degradación de nicotina, en la que el aerosol MMAD tiene menos de 3 micrones y en la que dicha composición de metasalicilato de nicotina estable al calor comprende metasalicilato de nicotina.

35 En algunas variaciones, el aerosol comprende por lo menos 50% en peso de partículas de condensación de nicotina. En otras variaciones el aerosol comprende por lo menos 90% o 95% en peso de las partículas de condensación de nicotina. De modo similar, en algunas variaciones, el aerosol es sustancialmente libre de productos de degradación térmica, y en algunas variaciones, el aerosol de condensación tiene un MMAD en el intervalo de 0.1-3 μm . En ciertas realizaciones, las partículas tienen un MMAD de menos de 5 micrones, preferiblemente menos de 3 micrones. Preferiblemente, las partículas tienen una mediana de masa de diámetro aerodinámico de 0.2 a 5 micrones, o más preferiblemente de 0.2 a 3 micrones. Típicamente, el aerosol comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de nicotina y en algunas variaciones puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables. en algunas variaciones, el gas vehículo es aire. en algunas variaciones, pueden usarse otros gases o una combinación de diferentes gases. en algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre es por lo menos 10%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol es por lo menos 20%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol es por lo menos 30%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol es por lo menos 40%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol es por lo menos 50%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol está entre 1% y 10%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol está entre 10% y 20%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol está entre 20% y 30%. En algunas

variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol está entre 30% y 40%. En algunas variaciones, el porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol está entre 40% y 50%.

5 En otro aspecto de la divulgación, la divulgación suministra composiciones para la entrega por inhalación, que comprenden un aerosol de nicotina vaporizada condensada en partículas, caracterizado por menos de 5% de productos de degradación del fármaco, y en el que dicho aerosol tiene una mediana de masa de diámetro aerodinámico entre 0.1-3 micrones.

10 En algunas variaciones de las composiciones de aerosol, el gas vehículo es un gas vehículo solvente no propelente no orgánico. En algunas variaciones de las composiciones de aerosol, el gas vehículo es aire. En algunas variaciones, el aerosol es sustancialmente libre de solventes y propelentes orgánicos.

15 En otros aspectos, se suministran aerosoles de nicotina que contienen menos de 5% de productos de degradación de nicotina, y una mezcla de un gas vehículo y partículas de condensación, formadas por la condensación de un vapor de nicotina en dicho gas vehículo; en los que el MMAD del aerosol aumenta con el tiempo, dentro del intervalo de tamaño de 0.1 a 3 micrones, a medida que dicho vapor enfría por contacto con el gas vehículo.

20 En algunas variaciones, el aerosol comprende por lo menos 50% en peso de partículas de condensación de nicotina. En otras variaciones el aerosol comprende por lo menos 90% o 95% en peso de las partículas de condensación de nicotina. En algunas variaciones, el MMAD del aerosol es menor que 2 micrones y aumenta con el tiempo. En algunas variaciones, el gas vehículo es aire. En algunas variaciones, pueden usarse otros gases o una combinación de diferentes gases.

25 Los aerosoles de condensación de las diferentes realizaciones son formados típicamente por la preparación de una película que contiene una composición de metasalicilato de nicotina de un espesor deseado sobre un sustrato conductor del calor e impermeable, y calentamiento de dicho sustrato para vaporizar dicha película, y enfriamiento de dicho vapor para producir de ese modo partículas de aerosol que contienen dicha composición. El calentamiento rápido en combinación con el flujo de gas ayuda a reducir la cantidad de descomposición. Así, se usa una fuente de calor que típicamente calienta el sustrato a una temperatura mayor a 200°C, preferiblemente de por lo menos 250 °C, más preferiblemente por lo menos 300 °C o 350 °C y produce una volatilización sustancialmente completa de la composición de metasalicilato de nicotina, desde el sustrato en un periodo de 2 segundos, preferiblemente, dentro de 1 segundo, y más preferiblemente, dentro de 0.5 segundos.

35 Típicamente, la tasa de flujo de gas sobre el compuesto que se está vaporizando está entre aproximadamente 1 y 10 l/minuto. Además, la tasa de flujo de gas sobre el compuesto que se está vaporizando puede estar entre aproximadamente 2 y 8 l/minuto.

40 El espesor de la película es tal que un aerosol formado por la vaporización del metasalicilato de nicotina mediante calentamiento del sustrato y condensación del compuesto vaporizado contiene 10% en peso o menos de productos de degradación de la nicotina. El uso de películas delgadas permite una mayor tasa de vaporización y por ello, generalmente, menos degradación térmica de la nicotina. Típicamente, la película tiene un espesor entre 0.05 y 30 micrones. En algunas variaciones, la película tiene un espesor entre 0.5 y 25 micrones. En algunas variaciones la película tiene un espesor de aproximadamente 21 micrones. El área seleccionada de la expansión superficial del sustrato es tal que rinde una dosificación efectiva del aerosol de nicotina.

45 En un aspecto relacionado, la divulgación enseña kits para la entrega de un aerosol de condensación de nicotina que comprenden típicamente una composición desprovista de solventes y excipientes, y que comprende un metasalicilato de nicotina estable al calor, y un dispositivo para la formación y entrega vía inhalación, de un aerosol de condensación. El dispositivo para la formación de un aerosol de fármaco comprende típicamente un elemento configurado para calentar la composición para formar un vapor, un elemento que permite la condensación del vapor para formar un aerosol de condensación, y un elemento que permite a un usuario inhalar el aerosol de condensación. Típicamente, el elemento configurado para calentar la composición comprende un sustrato conductor del calor y formado sobre el sustrato es típicamente una película de composición de metasalicilato de nicotina, que contiene una dosificación efectiva de nicotina, cuando la nicotina es administrada en una forma de aerosol. Una fuente de calor en el dispositivo es operable para suministrar calor al sustrato, para producir una temperatura de sustrato que es típicamente mayor 50 300°C, para volatilizar sustancialmente la película de composición de metasalicilato de nicotina, desde el sustrato en un periodo de 2 segundos o menos, más preferiblemente, en un periodo de 500 milisegundos o menos. El dispositivo puede comprender además rasgos tales como accionamiento por la respiración, elementos de cierre, procedimientos de conteo/bitácora o disminución de dosificación.

60 En todavía otro aspecto, la divulgación enseña kits para la entrega de aerosoles de nicotina que comprenden una película delgada de una composición de metasalicilato de nicotina y un dispositivo para la dispensación de dicha película, como un aerosol de condensación. Típicamente, el espesor de la película está entre 0.5 y 30 micrones. La película puede comprender excipientes aceptables farmacéuticamente y es calentada típicamente a una tasa de modo 65 que la película es volatilizada sustancialmente en 500 milisegundos o menos.

Para lograr los objetivos anteriores, y de acuerdo con la invención como se define en las reivindicaciones anexas, se suministra una forma de dosificación que contiene nicotina. La forma de dosificación está configurada para tener una composición que contiene nicotina, en la que la composición de nicotina comprende metasalicilato de nicotina.

- 5 Estos y otros objetivos y rasgos de la invención serán apreciados más completamente cuando se lea la siguiente descripción detallada de la invención, conjuntamente con los dibujos acompañantes.

Breve descripción de los dibujos

- 10 Fig. 1 es ácido ortosalicílico, ácido parasalicílico y ácido 3-hidroxibenzoico (ácido metasalicílico).
 Fig. 2 muestra un barrido calorimétrico típico de un polvo de m-salicilato de nicotina.
 Fig. 3 muestra el isómero orto.
 Fig. 4 muestra el isómero para.
 Fig. 5 muestra el isómero meta.
- 15 Fig. 6 es un gráfico de análisis termogravimétrico que muestra que la pérdida isotérmica de masa del metasalicilato de nicotina es menor que la del ortosalicilato de nicotina.
 Fig. 7 muestra datos de barrido de análisis termogravimétrico, desde temperatura ambiente hasta 500°C, mostrando mínima carbonización del ácido después de exposición a elevadas temperaturas.
 Fig. 8 muestra un cromatograma de un análisis de muestra típico sobre el procedimiento de impureza de nicotina.
- 20 Fig. 9 muestra un cromatograma de un análisis de muestra típico sobre el procedimiento de impureza de m-salicilato.
 Fig. 10 muestra la distribución de tamaño de partícula entre las diferentes etapas del agente de impacto.
 Fig. 11 muestra distribuciones de tamaño de partícula.
 Fig. 12 muestra pérdidas de masa de nicotina a lo largo del tiempo.
 Fig. 13 muestra pérdidas de masa de ácido m-salicílico a lo largo del tiempo.
- 25 Fig. 14 muestra resumen de estabilidad no enfundado.
 Fig. 15 muestra resumen de estabilidad no enfundado.
 Fig. 16 dispositivo 1 de nicotina.
 Fig. 17 dispositivo 2 de nicotina.
 Figure 18 dispositivo 3 de nicotina.
- 30 Figure 19 dispositivo 4 de nicotina.

Descripción de diferentes realizaciones

Definiciones

- 35 Como se define en esta memoria, los siguientes términos tendrán los siguientes significados cuando se haga referencia a ellos a través de la especificación.
- "Diámetro aerodinámico" de una partícula dada se refiere al diámetro de una gota esférica con una densidad de 1 g/ml (la densidad del agua) que tiene la misma velocidad de decantación que la partícula dada.
- 40 "Aerosol" se refiere a una colección de partículas sólidas o líquidas suspendidas en un gas.
 "Concentración de masa en el aerosol" se refiere a la masa de la materia en partículas, por unidad de volumen de aerosol.
 "Aerosol de condensación" se refiere a un aerosol que se ha formado por la vaporización de una composición y subsiguiente enfriamiento del vapor, tal que el vapor se condensa para formar partículas.
- 45 "Índice de descomposición" se refiere a un número derivado de un ensayo. El número es determinado mediante sustracción de la pureza del aerosol generado, expresado como una fracción, de 1.
 "Fármaco" indica cualquier sustancia que es usada en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o cura de una condición. El fármaco está preferiblemente en una forma adecuada para la entrega térmica de vapor, tal como una forma de éster, ácido libre o base libre. Los términos "fármaco", "compuesto", y "medicación" son usados en esta memoria de manera intercambiable. Como se describe a través de la especificación, el término fármaco incluye nicotina y metasalicilato de nicotina.
- 50 "Composición de fármaco" se refiere a una composición que comprende solamente fármaco puro, dos o más fármacos en combinación o uno o más fármacos en combinación con componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, excipientes, vehículos y tensioactivos farmacéuticamente aceptables.
- 55 "Productos de degradación de fármaco" o "productos de degradación térmica" son usados de manera intercambiable e indica cualquier subproducto que es el resultado del calentamiento del(los) fármaco(s) y no es responsable por la producción de un efecto terapéutico.
 "Artículo de suministro de fármaco" o "unidad de suministro de fármaco" son usados de manera intercambiable y se refieren a un sustrato con por lo menos una porción de su superficie recubierta con una o más composiciones de fármaco. Los artículos de suministro de fármaco de la invención pueden incluir también elementos adicionales tales como, por ejemplo, pero sin limitación, un elemento de calentamiento.
- 60 "Cantidad efectiva de nicotina" indica la cantidad de nicotina requerida para lograr el efecto alcanzado por la nicotina cuando se fuman cigarrillos. El efecto podría ser cualquier efecto que varía desde la mejora del síntoma respecto al retiro con tratamiento del síntoma. en una realización, cantidad efectiva de nicotina está entre 50 a 200 µg/dosificación.
- 65 "Fracción de producto de degradación de fármaco" se refiere a la cantidad de productos de degradación del fármaco presentes en las partículas de aerosol, dividida por la cantidad de fármaco más el producto degradación de fármaco

presente en el aerosol, es decir (suma de las cantidades de todos los productos de degradación de fármaco presentes en el aerosol)/((cantidad de fármaco(s) presente(s) en el aerosol) + (suma de cantidades de todos los productos de degradación de fármaco presentes en el aerosol)). Como se usa en esta memoria, el término "porcentaje de producto de degradación de fármaco" se refiere a la fracción de producto de degradación de fármaco multiplicado por 100%,

5 mientras "pureza" del aerosol se refiere a 100% menos el porcentaje de productos de degradación de fármaco. "Fármaco estable al calor" se refiere a un fármaco que tiene un TSR ≥ 9 cuando es vaporizado desde una película de algún espesor entre 0.05 μm y 20 μm .

10 "Mediana de masa de diámetro aerodinámico" o "MMAD" de un aerosol se refiere al diámetro aerodinámico para el cual la mitad de la masa de partículas del aerosol es aportada por partículas con un diámetro aerodinámico mayor que el MMAD y la mitad por partículas con un diámetro aerodinámico menor que el MMAD.

"Concentración numérica" se refiere al número de partículas por unidad de volumen de aerosol.

15 "Pureza" como se usa en esta memoria, respecto a la pureza del aerosol, indica la fracción de la composición de fármaco en el aerosol/la fracción de la composición de fármaco en el aerosol más los productos de degradación de fármaco. La pureza es relativa respecto a la pureza del material de partida. Por ejemplo, cuando el fármaco de partida o composición de fármaco usada para el recubrimiento del sustrato contenía impurezas detectables, la pureza reportada del aerosol no incluye aquellas impurezas presentes en el material de partida que se encontraron también en el aerosol, es decir en ciertos casos si el material de partida contenía una impureza de 1% y se encontró que el aerosol contenía el 1% idéntico de impureza, sin embargo puede reportarse la pureza del aerosol como puro en $> 99\%$, reflejando el hecho de que la impureza detectable de 1% no fue producida durante la vaporización-condensación del proceso de generación del aerosol.

20 "Velocidad de decantación" se refiere a la velocidad terminal de una partícula de aerosol que soporta la decantación gravitacional en aire.

"Soporte" se refiere a un material sobre el cual se adhiere la composición, típicamente como un recubrimiento o película delgada. El término "soporte" y "sustrato" son usados en esta memoria de manera intercambiable.

25 "Sustancialmente libre de" indica que el material, compuesto, aerosol, etc., que está en descripción es por lo menos 95% libre de los otros componentes de los cuales es sustancialmente libre.

"Volumen típico corriente de paciente" se refiere a 1 litro para un paciente adulto y 15 ml/kg para un paciente pediátrico.

30 "Cantidad terapéuticamente efectiva" indica la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico. Efecto terapéutico podría ser cualquier efecto terapéutico que varía desde prevención, mejoramiento de síntoma, tratamiento de síntoma, hasta terminación o cura de la enfermedad.

"Relación de estabilidad térmica" o "TSR" indica el % de pureza/(100% - % de pureza) si el % de pureza es $< 99.9\%$, y 1000 si el % de pureza es $\geq 99.9\%$. Por ejemplo, un fármaco respiratorio que se vaporiza a 90% de pureza tendría un TSR de 9.

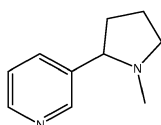
35 "Relación de estabilidad térmica de 4 μm " o "4TSR" indica la TSR de un fármaco determinada mediante calentamiento de una película que contiene fármaco de aproximadamente 4 micrones en espesor bajo condiciones suficientes para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película, recolección del aerosol resultante, determinación de la pureza del aerosol, y uso de la pureza para calcular la TSR. En tal vaporización, generalmente la película de fármaco que tiene un espesor de aproximadamente 4 micrones es calentada a aproximadamente 350°C pero no menos de 200°C por aproximadamente 1 segundo para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película.

40 "Relación de estabilidad térmica de 1.5 μm " o "1.5TSR" indica la TSR de un fármaco determinada mediante calentamiento de una película que comprende fármaco de aproximadamente 1.5 micrones de espesor bajo condiciones suficientes para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película, recolección del aerosol resultante, determinación de la pureza del aerosol y uso de la pureza para calcular la TSR. En tal vaporización, generalmente la película de fármaco que tiene un espesor de aproximadamente 1.5 micrones es calentada a aproximadamente 350°C pero no menos de 200°C por aproximadamente 1 segundo para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película.

45 "Relación de estabilidad térmica de 0.5 μm " o "0.5TSR" indica la TSR de un fármaco determinada mediante calentamiento de una película que comprende fármaco de aproximadamente 0.5 micrones de espesor bajo condiciones suficientes para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película, recolección del aerosol resultante, determinación de la pureza del aerosol y uso de la pureza para calcular la TSR. En tal vaporización, generalmente la película de fármaco que tiene un espesor de aproximadamente 0.5 micrones es calentada a aproximadamente 350°C pero no menos de 200°C por aproximadamente 1 segundo para vaporizar por lo menos 50% del fármaco en la película.

50 "Vapor" se refiere a un gas, y "fase de vapor" se refiere a una fase gaseosa. El término "vapor térmico" se refiere a una fase de vapor, aerosol, o mezclas de fases de aerosol-vapor, formada preferiblemente por calentamiento.

55 La nicotina es un compuesto hetero cíclico que puede existir en formas de una base libre y de sal. La forma de base libre tiene la siguiente estructura:



60 A 25 °C, la nicotina es un líquido volátil incoloro a amarillo pálido. La nicotina tiene un punto de fusión de -79 °C, un punto de ebullición de 247 °C, y una presión de vapor de 0.0425 mm de Hg a 25 °C. La naturaleza líquida evita la formación de películas estables y la elevada presión de vapor puede dar como resultado la evaporación durante el

almacenamiento en la vida útil. Mientras se han considerado diferentes aproximaciones para prevenir la evaporación y degradación de nicotina durante el almacenamiento de vida útil, por ejemplo, entrega desde un reservorio vía dispositivos de chorro de tinta, encapsulamiento químico de nicotina como un complejo de ciclodextrina, y contención de nicotina en empaque de ampolla, no se ha demostrado que tales implementaciones sean modificables para la fabricación de bajo costo, ni que sea fácil llevarlas a la práctica en dispositivos reales.

Metasalicilato de nicotina

En la figura 2 se muestra una estructura de ácido metasalicílico, también conocido como ácido 3-hidroxibenzoico. Esta divulgación enseña una sal de nicotina con el ácido metasalicílico. En el ejemplo 1 se describe la síntesis de metasalicilato de nicotina.

El metasalicilato de nicotina tiene dos ventajas potencialmente importantes sobre el ortosalicilato de nicotina disponible comercialmente. Primero, los datos de análisis termogravimétrico muestran que la pérdida de masa isotérmica del metasalicilato de nicotina puede ser menor que la del ortosalicilato de nicotina. Por ejemplo, a temperaturas de almacenamiento entre 40-60°C, la pérdida de masa de nicotina del metasalicilato de nicotina fue aproximadamente 2-3X menor que la del ortosalicilato de nicotina.

La pérdida de masa debida a la evaporación de nicotina y/o ácido salicílico es perjudicial desde el punto de vista de la estabilidad de producto, es decir, la habilidad para suministrar dosificación consistente del fármaco, durante la vida útil del producto. La sal de metasalicilato es menos propensa a la degradación térmica durante la vaporización, particularmente respecto a la formación de fenol. Esta es otra ventaja distintiva de la presente divulgación. La posición del grupo hidroxilo en el ácido salicílico puede afectar la probabilidad de descarboxilación de ácido salicílico hasta fenol, al contribuir (o no contribuir) a la estabilización por resonancia de un ion o radical libre. Los isómeros orto (y para) tienen estructuras de resonancia donde la carga negativa está localizada en el átomo de oxígeno, mientras esta estructura no puede formar el isómero meta. Esta estructura incrementa la estabilidad del ion/radical y por ello aumenta la probabilidad o tasa de la formación de fenol desde ácido orto- o para salicílico.

Composición de aerosol

Las composiciones descritas en esta memoria comprenden típicamente compuestos de nicotina. Así mismo, las composiciones pueden comprender otros compuestos. Por ejemplo, la composición puede comprender una mezcla de compuestos de fármaco, una mezcla de un compuesto de nicotina y un excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de un compuesto de nicotina con otros compuestos que tienen propiedades útiles o deseables. Así mismo, la composición puede comprender un compuesto de nicotina pura. En realizaciones preferidas, la composición consiste esencialmente en metasalicilato de nicotina puro y no contiene propelentes o solventes.

Adicionalmente, pueden incluirse en la composición vehículos, tensioactivos, mejoradores y compuestos inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales materiales son conocidos en la técnica.

En algunas variaciones, los aerosoles están sustancialmente libres de solventes y propelentes orgánicos. Adicionalmente, típicamente no se añade agua como un solvente para el metasalicilato de nicotina, aunque puede incorporarse agua de la atmósfera en el aerosol durante la formación, en particular, mientras pasa aire sobre la película y durante el proceso de enfriamiento. En otras variaciones, los aerosoles están completamente desprovistos de solventes y propelentes orgánicos. En todavía otras variaciones, los aerosoles están completamente desprovistos de solventes y propelentes orgánicos y cualesquier excipiente. Estos aerosoles comprenden solamente fármaco puro, menos de 10% de productos de degradación de fármaco, y un gas vehículo que es típicamente aire.

Típicamente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0.15. Preferiblemente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0.10. Más preferiblemente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0.05. Con máxima preferencia, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0.025.

En algunas variaciones, el aerosol de condensación comprende por lo menos 5% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En otras variaciones, el aerosol comprende por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o 75% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En todavía otras variaciones, el aerosol comprende por lo menos 95%, 99%, o 99.5% en peso de partículas de condensación de aerosol.

En algunas variaciones, las partículas de condensación de aerosol comprenden menos de 10% en peso de un producto de degradación térmica. En otras variaciones, las partículas de condensación de aerosol de fármaco comprenden menos de 5%, 1%, 0.5%, 0.1%, o 0.03% en peso de un producto de degradación térmica.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el aerosol de fármaco tiene una pureza de entre 90% y 99.8%, o entre 93% y 99.7%, o entre 95% y 99.5%, o entre 96.5% y 99.2%. En ciertas realizaciones de la divulgación, el aerosol de fármaco tiene un porcentaje de base de nicotina libre en el aerosol de entre 90% y 99.8%, o entre 93% y 99.7%, o entre 95% y 99.5%, o entre 96.5% y 99.2%.

Típicamente, el aerosol tiene una concentración numérica mayor que 10^6 partículas/ml. En otras variaciones, el aerosol tiene una concentración numérica mayor que 10^7 partículas/ml. En todavía otras variaciones, el aerosol tiene una concentración numérica mayor que 10^8 partículas/ml, mayor que 10^9 partículas/ml, mayor que 10^{10} partículas/ml, o mayor que 10^{11} partículas/ml.

El gas del aerosol es típicamente aire. Sin embargo, pueden usarse otros gases, en particular gases inertes, tales como argón, nitrógeno, helio y similares. El gas puede incluir también vapor de la composición, que todavía no se ha condensado para formar partículas. Típicamente el gas no incluye propelentes o solventes orgánicos vaporizados. En algunas variaciones, el aerosol de condensación comprende por lo menos 5% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En otras variaciones, el aerosol comprende por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o 75% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En todavía otras variaciones, el aerosol comprende por lo menos 95%, 99%, o 99.5% en peso de partículas de condensación de aerosol.

En algunas variaciones el aerosol de condensación de fármaco tiene un MMAD en el intervalo de aproximadamente 0.01-3 μm . En algunas variaciones el aerosol de condensación de fármaco tiene un MMAD en el intervalo de aproximadamente 0.1-3 μm . En algunas variaciones la desviación estándar geométrica alrededor del MMAD de las partículas de condensación de aerosol de fármaco es menor a 3.0. en otras variaciones, la desviación estándar geométrica alrededor del MMAD de las partículas de condensación de aerosol de fármaco es menor a 2.5, o menor a 2.0.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el aerosol de fármaco comprende uno o más fármacos que tienen un 4TSR de por lo menos 5 o 10, un 1.5TSR de por lo menos 7 o 14, o un 0.5TSR de por lo menos 9 o 18. En otras realizaciones de la invención, el aerosol de fármaco comprende uno o más fármacos que tienen un 4TSR de entre 5 y 100 o entre 10 y 50, a 1.5TSR de entre 7 y 200 o entre 14 y 100, o a 0.5TSR de entre 9 y 900 o entre 18 y 300.

Formación de aerosoles de condensación

Para formar los aerosoles de condensación descritos en esta memoria puede usarse cualquier método adecuado. Un método así involucra el calentamiento de una composición para formar un vapor, seguido por el enfriamiento del vapor, de modo que se forma un aerosol (es decir un aerosol de condensación). En el documento de EEUU No. 7,090,830 se han descrito previamente procedimientos.

Típicamente, la composición es aplicada recubriendo un sustrato, y luego se calienta el sustrato para vaporizar la composición. El sustrato puede tener cualquier geometría y tener una variedad de diferentes tamaños. Frecuentemente es deseable que el sustrato suministre una elevada relación de superficie a volumen (por ejemplo mayor que 100 por metro) y una gran relación superficie a masa (por ejemplo, mayor que 1 cm^2 por gramo). el sustrato puede tener más de una superficie.

Un sustrato de una forma puede ser transformado también a otra forma, con diferentes propiedades. Por ejemplo, una lámina plana con un espesor de 0.25 mm tiene una relación superficie a volumen de aproximadamente 8,000 por metro. Cuando se enrolla la lámina hasta un cilindro hueco con un diámetro de 1 cm se produce un soporte que retiene la elevada relación de superficie a masa de la lámina original, pero tiene una menor relación superficie a volumen (aproximadamente 400 por metro).

Para construir el sustrato pueden usarse diferentes materiales. Típicamente, los sustratos son conductores del calor e incluyen metales, tales como aluminio, hierro, cobre, acero inoxidable y similares, aleaciones, cerámicas, y polímeros rellenos. En una variación, el sustrato es acero inoxidable. Así mismo, pueden usarse combinaciones de variantes de materiales recubiertos.

Cuando es deseable usar aluminio como un sustrato, la lámina de aluminio es un material adecuado. Ejemplos de materiales BCR171 a base de alúmina y silicio (una alúmina con área superficial definida mayor que $2\text{ m}^2/\text{g}$ de Aldrich, St. Louis, MO) y una oblea de silicio, como se usan en la industria de los semiconductores.

Típicamente, es deseable que sustrato tenga relativamente pocas, o sustancialmente no tenga, irregularidades superficiales. Aunque puede usarse una variedad de soportes, son típicamente deseables los soportes que tienen una superficie impermeable, o un recubrimiento superficial impermeable. Los ejemplos ilustrativos de tales soportes incluyen láminas metálicas, superficies metálicas suaves, materiales cerámicos no porosos y similares. Alternativamente, o adicionalmente a los sustratos preferidos que tienen una superficie impermeable, la expansión de la superficie del sustrato se caracteriza por un área superficial contigua de aproximadamente 20 mm^2 . Alternativamente, o adicionalmente a los sustratos preferidos que tienen una superficie impermeable, la expansión de la superficie del sustrato se caracteriza por un área superficial contigua mayor que 1 mm^2 , preferiblemente 10 mm^2 , más preferiblemente 50 mm^2 y todavía más preferiblemente 100 mm^2 , y una densidad del material mayor que 0.5 g/cc . En contraste, los sustratos no preferidos tienen típicamente una densidad de sustrato menor a 0.5 g/cc , tal como, por ejemplo, hilo, fieltro y espuma, o tienen un área superficial menor a $1\text{ mm}^2/\text{partícula}$ tal como, por ejemplo pequeñas partículas de alúmina, y otras partículas inorgánicas, dado que es difícil sobre estos tipos de superficies generar cantidades terapéuticas de un aerosol de fármaco con degradación vía vaporización menor a 10% fármaco.

En una variación, la divulgación enseña un sustrato de lámina de acero inoxidable. Como el sustrato para película de fármaco puede usarse un tubo hueco de acero inoxidable. En otras variaciones, se usa lámina de aluminio como un sustrato para la prueba del fármaco.

5 Típicamente, la composición está aplicada recubriendo el soporte sólido, en la forma de una película. La película puede ser aplicada recubriendo el soporte sólido, usando cualquier procedimiento adecuado. El procedimiento adecuado para el recubrimiento depende frecuentemente de las propiedades físicas del compuesto y el espesor deseado de la película. Un procedimiento ejemplar del recubrimiento de una composición sobre un soporte sólido, es la preparación de una solución de compuesto (sólo o en combinación con otros compuestos deseables) en un solvente adecuado, aplicación de la solución a la superficie exterior del soporte sólido y luego retiro del solvente (por ejemplo, vía evaporación, etc.) dejando así una película sobre la superficie del soporte.

15 Los solventes comunes incluyen metanol, diclorometano, metiletilcetona, dietiléter, acetona, etanol, isopropil alcohol, mezcla 3:1 de cloroformo:metanol, mezcla 1:1 diclorometano:metiletilcetona, dimetilformamida, y agua ionizada. En algunos casos (por ejemplo, cuando se usa triamtereno), es deseable usar un solvente tal como ácido fórmico. Puede usarse también la aplicación de ultrasonido, según sea necesario para disolver el compuesto.

20 También, la composición puede ser aplicada recubriendo el soporte sólido, sumergiéndolo dentro de una solución de la composición, o mediante aplicación de la solución al soporte por atomización, con brocha o de otro modo. De modo alternativo, puede prepararse un producto fundido del fármaco y aplicarse al soporte. Para fármacos que son líquidos a temperatura ambiente, pueden mezclarse con el fármaco agentes espesantes, para permitir la aplicación de una película de fármaco sólido.

25 La película puede tener espesor variable, dependiendo del compuesto y la cantidad máxima de degradación térmica deseada. En un procedimiento, el calentamiento de la composición involucra el calentamiento de una película delgada de la composición, que tiene un espesor entre aproximadamente 0.1µm-30µm, para formar un vapor. En todavía otras variaciones, la composición tiene un espesor de película entre aproximadamente 0.5µm-21µm. más típicamente, el espesor de película vaporizada está entre 0.5µm-25µm.

30 El soporte sobre el cual es aplicada la película de la composición puede ser calentado por una variedad de medios para vaporizar la composición. Los métodos ejemplares de calentamiento incluyen el paso de corriente a través de un elemento de resistencia eléctrica, la absorción de radiación electromagnética (por ejemplo, los de microondas o láser) y reacciones químicas exotérmicas (por ejemplo, solvatación exotérmica, hidratación de materiales pirofóricos, y oxidación de materiales combustibles). También es adecuado el calentamiento del sustrato mediante calentamiento conductivo. En el documento de solicitud de patente de EEUU para SELF-CONTAINED HEATING UNIT AND DRUG-SUPPLY UNIT EMPLOYING SAME, USSN 60/472,697 registrado el 21 de mayo de 2003 se describe una fuente ejemplar de calentamiento.

40 Típicamente las fuentes de calor suministran calor al sustrato a una tasa que logra una temperatura del sustrato de por lo menos 200° C, preferiblemente por lo menos 250 °C, o más preferiblemente por lo menos 300 °C o 350 °C, y producen la volatilización sustancialmente completa de la composición de fármaco desde el sustrato dentro de un periodo de 2 segundos, preferiblemente, dentro de 1 segundo, o más preferiblemente dentro de 0.5 segundos. Las fuentes adecuadas de calor incluyen dispositivos de calentamiento por resistencia a los cuales se suministra corriente a una tasa suficiente para lograr calentamiento rápido, por ejemplo, hasta una temperatura de sustrato de por lo menos 200°C, 250 °C, 300 °C, o 350 °C preferiblemente dentro de 50-500 ms, más preferiblemente en el intervalo de 50-200 ms. Son adecuados también los dispositivos o fuentes de calor que contienen material químico reactivo que soporta una reacción exotérmica por accionamiento, por ejemplo, mediante una chispa o elemento de calor, tal como calentadores tipo bombilla de flash del tipo descrito en varios ejemplos, y la fuente de calentamiento descrita en el documento de EEUU de solicitud de patente citado anteriormente para SELF-CONTAINED HEATING UNIT AND DRUG-SUPPLY UNIT EMPLOYING SAME. En particular, son generalmente adecuadas las fuentes de calor que generan calor mediante reacción exotérmica, donde la "carga" química de la fuente es consumida en un periodo de entre 50-500 mseg o menos, asumiendo buen acoplamiento térmico entre la fuente de calor y el sustrato.

55 Cuando se calienta la película delgada de la composición, para evitar la descomposición, es deseable que el compuesto vaporizado haga transición rápidamente desde la superficie calentada o gas calentado circundante, a un ambiente más frío. Esto puede ser logrado no sólo por el calentamiento rápido del sustrato, sino también por el uso de un flujo de gas a través de la superficie del sustrato. Mientras un compuesto vaporizado desde una superficie puede hacer tránsito a través del movimiento browniano o difusión, la duración temporal de esta transición puede ser impactada por la extensión de la región de temperatura elevada en la superficie, la cual es establecida por el gradiente de velocidad de gases sobre la superficie y la forma física de la superficie. Las tasas típicas de flujo de gas usadas para minimizar tal descomposición y generar un tamaño de partícula deseado están en el intervalo de 1-10 l/minuto.

65 Las partículas de aerosol para administración pueden ser formadas típicamente usando cualquiera de los procedimientos descritos, a una tasa mayor que 10⁸ partículas inhalables por segundo. En algunas variaciones, las partículas de aerosol para administración son formadas a una tasa mayor que 10⁹ o 10¹⁰ partículas inhalables por

segundo. De modo similar, respecto a la formación de aerosol (es decir la masa de materia en partículas transformada en aerosol producida por un dispositivo de entrega por unidad de tiempo) el aerosol puede ser formado a una tasa mayor que 0.25 mg/segundo, mayor que 0.5 mg/segundo, o mayor que 1 o 2 mg/segundo. Además, respecto a la formación de aerosol, con foco en las tasas de formación de aerosol de fármaco (es decir la tasa de compuesto de fármaco liberado en forma de aerosol por un dispositivo de entrega por unidad de tiempo), el fármaco puede ser transformado en aerosol a una tasa mayor que 0.05 mg fármaco per segundo, mayor que 0.1 mg fármaco per segundo, mayor que 0.5 mg fármaco per segundo, o mayor que 1 o 2 mg fármaco per segundo.

En algunas variaciones, los aerosoles de condensación de fármaco se forman a partir de composiciones que suministran por lo menos 5% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En otras variaciones, los aerosoles se forman a partir de composiciones que suministran por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, o 75% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco. En todavía otras variaciones, los aerosoles se forman a partir de composiciones que suministran por lo menos 95%, 99%, o 99.5% en peso de partículas de condensación de aerosol de fármaco.

En algunas variaciones, cuando se forman las partículas de condensación de aerosol de fármaco, comprenden menos de 10% en peso de un producto de degradación térmica. En otras variaciones, cuando se forman, las partículas de condensación de aerosol de fármaco comprenden menos de 5%, 1%, 0.5%, 0.1%, o 0.03% en peso de un producto de degradación térmica.

En algunas variaciones, los aerosoles de condensación de fármaco son producidos en una corriente de gas a una tasa tal que los aerosoles resultantes tienen un MMAD en el intervalo de aproximadamente 0.1-3 μm . En algunas variaciones la desviación estándar geométrica alrededor del MMAD de las partículas de condensación de aerosol de fármaco es menor a 3.0. En otras variaciones, la desviación estándar geométrica alrededor del MMAD de las partículas de condensación de aerosol de fármaco es menor a 2.5, o menor a 2.0.

Dispositivos de entrega

Los dispositivos de entrega descritos en esta memoria para la administración de un aerosol de condensación de fármaco comprenden típicamente un elemento para el calentamiento de la composición, para formar un vapor y un elemento que permite enfriar el vapor, formando de ese modo un aerosol de condensación. Generalmente estos aerosoles son entregados vía inhalación a los pulmones de un paciente, para tratamiento local o sistémico. Sin embargo, de manera alternativa los aerosoles de condensación de la divulgación pueden ser producidos en una corriente de aire, para aplicación de partículas de aerosol de fármaco a un sitio objetivo. Por ejemplo, puede aplicarse una corriente de aire que lleva partículas de aerosol de fármaco, para tratar una condición aguda o crónica de la piel, puede aplicarse durante la cirugía en el sitio de incisión, o puede aplicarse en una herida abierta. El dispositivo de entrega puede ser combinado con una composición que comprende un fármaco en forma de dosificación unitaria para uso como un kit.

Adicionalmente, los dispositivos descritos en esta memoria pueden contener una variedad de componentes, para facilitar la entrega del aerosol. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir cualquier componente conocido en la técnica, para controlar los tiempos de formación de aerosol de fármaco, respecto a la inhalación (por ejemplo, accionamiento por la respiración). De modo similar, el dispositivo puede incluir un componente para suministrar retroalimentación a los pacientes sobre la tasa y/o volumen de inhalación, o un componente para prevenir el uso excesivo (es decir, rasgo de "cierre"). El dispositivo puede comprender además rasgos tales como procedimientos de conteo/bitácora o disminución de la dosificación. adicionalmente, el dispositivo puede incluir además un componente para prevenir el uso por individuos no autorizados, y un componente para registrar historias de dosificación. Estos componentes pueden ser usados solos o en combinación con otros componentes. Adicionalmente, los dispositivos pueden contener rasgos para permitir la disminución de la dosificación de nicotina.

El elemento que permite el enfriamiento puede ser de cualquier configuración. Por ejemplo, puede ser una vía de paso inerte que une el medio de calentamiento con el medio de inhalación. de modo similar, el elemento que permite la inhalación por parte de un usuario, puede ser de cualquier configuración. Por ejemplo, puede ser un puerto de salida que forma una conexión entre el elemento de enfriamiento y el sistema respiratorio del usuario.

Típicamente, el artículo de suministro de fármaco es calentado hasta una temperatura suficiente para vaporizar toda o una porción de la película, de modo que la composición forma un vapor que resulta arrastrado en una corriente de aire durante la inhalación. Como se anotó anteriormente, el calentamiento del artículo de suministro de fármaco puede ser logrado usando, por ejemplo, un alambre con resistencia eléctrica incrustado o insertado dentro del sustrato y conectado con una batería dispuesta en la caja. El calentamiento puede ser accionado, por ejemplo, con un botón en la caja o mediante accionamiento por la respiración, como es conocido en la técnica.

Otro dispositivo que puede ser usado para formar y entregar los aerosoles descritos en esta memoria, es como sigue. El dispositivo comprende un elemento para el calentamiento de una composición para formar un vapor, un elemento que permite que el vapor se enfríe, formando de ese modo un aerosol de condensación, y un elemento que permite al

usuario inhalar el aerosol. El dispositivo puede comprender también un miembro superior externo de la caja y un miembro inferior externo de la caja, que ajustan mutuamente.

5 El extremo ubicado corriente abajo de cada miembro de la caja tiene estrechamiento suave para inserción dentro de la boca del usuario. El extremo ubicado corriente arriba de los miembros superior e inferior de la caja tienen rendijas (uno o ambos tienen rendijas), para suministrar aspiración de aire cuando un usuario inhala. Cuando se ajustan mutuamente los miembros superior e inferior de la caja, definen una cámara. Ubicada dentro de la cámara está una unidad de suministro de fármaco.

10 El soporte sólido puede tener cualquier configuración deseable. Por lo menos una porción de la superficie del sustrato está recubierta con una película de composición. Con el caso de la fuente de calentamiento tipo termita, la región interior del sustrato contiene una sustancia adecuada para generar calor. La sustancia puede ser un combustible químico sólido, reactivos químicos que se mezclan de modo exotérmico, alambre con resistencia eléctrica, etc. En la pieza terminal pueden estar contenidos una fuente de suministro de energía, si se necesita para el calentamiento, y cualquier válvula necesaria para el dispositivo de inhalación. Una fuente de suministro de energía puede ser una pieza que encaja con la unidad de suministro de fármaco.

15 En una variación de los dispositivos usados, el dispositivo incluye un artículo de entrega de composición de fármaco compuesto por el sustrato, una película de la composición seleccionada de fármaco sobre la superficie del sustrato, y una fuente de calor para suministrar calor al sustrato a una tasa efectiva para calentar el sustrato a una temperatura mayor que 200°C o, en otras realizaciones, a una temperatura mayor que 250 °C, 300 °C o 350 °C, y para producir una volatilización sustancialmente completa de la composición de fármaco dentro de un periodo de 2 segundos o menos.

20 En combinación con los dispositivos descritos en esta memoria, pueden usarse otros artículos de suministro de fármaco. En la técnica son conocidos y/o han sido descritos anteriormente diferentes procedimientos para el recubrimiento.

25 El elemento de calentamiento ilustrativo mostrado es un alambre con resistencia eléctrica que produce calor cuando una corriente fluye a través de él pero, como se anotó anteriormente, son aceptables varios diferentes procedimientos de calentamiento y dispositivos correspondientes. Por ejemplo, las fuentes aceptables de calor pueden suministrar calor al artículo de suministro de fármaco a tasas que alcanzan rápidamente una temperatura suficiente para vaporizar completamente la composición desde la superficie de soporte. Por ejemplo, son típicas fuentes de calor que alcanzan una temperatura de 200° C a 500 °C o más dentro de un periodo de 2 segundos, aunque debería notarse que la temperatura elegida dependerá de las propiedades de vaporización de la composición, pero típicamente es calentada hasta una temperatura de por lo menos aproximadamente 200°C, preferiblemente de por lo menos aproximadamente 250 °C, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 300°C o 350°C. El calentamiento del sustrato produce un vapor de composición de fármaco que en presencia del gas que fluye, genera partículas de aerosol en el intervalo deseado de tamaño. la presencia del flujo de gas es generalmente anterior a, simultánea a, o subsiguiente al calentamiento del sustrato. En una realización, el sustrato es calentado por un periodo de tiempo menor a aproximadamente 1 segundo, y más preferiblemente por menos de aproximadamente 500 milisegundos, todavía más preferiblemente por menos de aproximadamente 200 milisegundos. Las partículas de aerosol de fármaco son inhaladas por un sujeto para entrega al pulmón.

30 El dispositivo puede incluir también una válvula de control de flujo de gas dispuesta corriente arriba del soporte sólido, para limitar la tasa de flujo de gas a través de la región de condensación. La válvula de flujo de gas puede incluir, por ejemplo, un puerto de entrada que comunica con la cámara, y una tapa deformable adaptada para desviar o restringir el flujo de aire lejos del puerto de manera creciente, con el incremento de la caída de presión a través de la válvula. De manera similar, la válvula de flujo de gas puede incluir un interruptor de accionamiento. En esta variación, el movimiento de la válvula sería una respuesta a un diferencial de presión del aire a través de la válvula, la cual por ejemplo, podría funcionar para cerrar el interruptor. La válvula de flujo de gas puede incluir también un orificio diseñado para limitar la tasa de flujo de aire dentro de la cámara.

35 El dispositivo puede incluir también una válvula de desviación que comunica con la cámara corriente abajo de la unidad, para compensar la disminución en el flujo de aire, producida por la válvula de control de flujo de gas, a medida que el usuario atrae aire hacia el interior de la cámara. De esta manera, la válvula de desviación podría cooperar con la válvula de control de gas, para controlar el flujo a través de la región de condensación de la cámara, así como la cantidad total de aire que es atraída a través del dispositivo. Así, en esta variación el flujo volumétrico total de aire a través del dispositivo sería la suma de la tasa volumétrica de flujo de aire a través de la válvula de control de gas y la tasa volumétrica de flujo de aire a través de la válvula de desviación.

40 La válvula de control de gas podría, por ejemplo, funcionar para limitar la atracción de aire hacia el interior del dispositivo hasta un nivel preseleccionado, por ejemplo, 15 l/minuto. De esta manera, puede preseleccionarse y producirse el flujo de aire para producir partículas de un tamaño deseado. Por ejemplo, una vez se alcanza este nivel de flujo seleccionado de aire, el aire adicional atraído hacia el interior del dispositivo crearía una caída de presión a través de la válvula de desviación que, a su vez, alojaría el flujo de aire a través de la válvula de desviación, dentro

del extremo aguas abajo del dispositivo adyacente a la boca del usuario. así, el usuario siente que se atrae una inhalación completa, en lo cual las dos válvulas distribuyen el flujo total de aire entre la tasa de flujo de aire deseada y la tasa de flujo de aire de desviación.

5 Estas válvulas pueden ser usadas para controlar la velocidad del gas a través de la región de condensación de la cámara y por ello para controlar el tamaño de partícula de las partículas de aerosol producidas. Típicamente, cuanto más rápido sea el flujo de aire, más pequeñas son las partículas. Así, para lograr partículas más pequeñas o más grandes, puede alterarse la velocidad de gas a través de la región de condensación de la cámara, modificando la
10 válvula de control de flujo de gas, para aumentar o disminuir la tasa volumétrica del flujo de aire. Por ejemplo, para producir partículas de condensación en el intervalo de tamaño de aproximadamente 1-3.5 μm de MMAD, una cámara que tiene paredes con superficies sustancialmente suavizadas tendría una tasa seleccionada de flujo de gas en el intervalo de 1-10 l/minuto.

15 Adicionalmente, como será notado por alguien con destreza en la técnica, el tamaño de partícula puede ser alterado mediante la modificación de la sección transversal de la región de condensación de la cámara, para aumentar o disminuir la velocidad lineal del gas para una tasa de flujo volumétrico dada, y/o la presencia o ausencia de estructuras que produzcan turbulencia dentro de la cámara. así, por ejemplo para producir partículas de condensación en el intervalo de tamaño de 10-100 nm de MMAD, la cámara puede suministrar barreras de flujo de gas para crear turbulencia de aire dentro de la cámara de condensación. Estas barreras son colocadas típicamente dentro de unas
20 pocas milésimas de una pulgada de la superficie del sustrato. El tamaño de partícula es discutido en más detalle abajo.

Espesor de la película de composición de fármaco

25 Típicamente, la película de composición de fármaco aplicada recubriendo el soporte sólido tiene un espesor de entre aproximadamente 0.05-30 μm , y típicamente un espesor entre 0.1-30 μm . Más típicamente, el espesor está entre aproximadamente 0.2-30 μm ; incluso más típicamente, el espesor está entre aproximadamente 0.5-30 μm , y típicamente al máximo, el espesor está entre aproximadamente 0.5-25 μm . El espesor deseable de película para cualquier composición dada de fármaco es determinado típicamente mediante un proceso iterativo en el cual son seleccionados o conocidos el rendimiento y pureza deseados de la composición de aerosol de condensación.

30 Por ejemplo, si la pureza de las partículas es menor al deseado, o si el porcentaje de rendimiento es menor al deseado, se ajusta el espesor de la película de fármaco hasta un espesor diferente del espesor de la película inicial. la pureza y rendimiento son determinados luego con el espesor de película ajustado, y este proceso es repetido hasta que se alcanza la pureza y rendimiento deseados. después de la selección de un espesor apropiado de película, se determina
35 el área del sustrato requerida para suministrar una dosificación terapéuticamente efectiva.

40 Generalmente, el espesor de la película para una composición dada de fármaco es tal que las partículas de aerosol de fármaco, formadas por la vaporización de la composición de fármaco mediante calentamiento del sustrato y arrastre del vapor en una corriente de gas, tienen (i) 10% en peso o menos de productos de degradación de fármaco, más preferiblemente 5% en peso o menos, más preferiblemente 2.5% en peso o menos y (ii) por lo menos 50% de la cantidad total de composición de fármaco contenida en la película. El área del sustrato sobre la cual se forma la película de composición de fármaco, es seleccionada para alcanzar una dosificación terapéutica humana efectiva del aerosol de fármaco, como se describe en detalle abajo.

45 Para determinar el espesor de la película de fármaco, un procedimiento que puede ser usado es la determinación del área del sustrato y el cálculo del espesor de película de fármaco, usando la siguiente relación:

$$\text{Espesor de la película (cm)} = \text{masa de fármaco (g)} / [\text{densidad del fármaco (g/cm}^3\text{)} \times (\text{área del sustrato (cm}^2\text{)}]$$

50 La masa de fármaco puede ser determinada pesando el sustrato antes y después de la formación de la película de fármaco o mediante extracción del fármaco y medición analítica de la cantidad. La densidad del fármaco puede ser determinada experimentalmente mediante una variedad de técnicas, conocidas por aquellos expertos en la técnica o halladas en la literatura o textos de referencia, tales como en el CRC. Es aceptable asumir una densidad unitaria, si la densidad real del fármaco no es conocida.

55 Se calentó el sustrato que tiene una película de fármaco de espesor conocido, hasta una temperatura suficiente para generar un vapor térmico. Se recuperó todo o una porción del vapor térmico y se analizó la presencia de productos de degradación de fármaco, para determinar la pureza de las partículas de aerosol en el vapor térmico. Existe una clara relación entre espesor de la película y la pureza de las partículas de aerosol, mientras desciende el espesor de la
60 película, aumenta la pureza.

Adicionalmente a la selección de un espesor de película de fármaco que suministra partículas de aerosol que contienen 10% o menos de producto de degradación de fármaco (es decir, una pureza de partícula de aerosol de 90% o más), el espesor de película es seleccionado tal que por lo menos aproximadamente 50% de la cantidad total de la

composición de fármaco contenida en la película, es vaporizado cuando se calienta el sustrato hasta una temperatura suficiente para vaporizar la película.

5 Para obtener aerosoles de pureza más alta, puede aplicarse en recubrimiento una menor cantidad de fármaco, dando como resultado una película más delgada al calor, o alternativamente, usar la misma cantidad de fármaco pero una mayor área superficial. En general, excepto por, como se discutió anteriormente, película de fármaco con espesor extremadamente delgado, un descenso lineal en el espesor de la película está asociado con un descenso lineal en las impurezas.

10 Así, para la composición de fármaco en la que el aerosol exhibe un nivel creciente de productos de degradación de fármaco con crecientes espesores de película, particularmente para un espesor mayor que 0.05-30 micrones, el espesor de película sobre el sustrato estará típicamente entre 0.05 y 30 micrones, por ejemplo, el espesor máximo o casi máximo dentro de este intervalo que permite la formación de una partícula de aerosol con degradación de fármaco menor a 5%.

15 Otra aproximación contempla la generación de partículas de aerosol de fármaco que tienen un nivel deseado de pureza de composición de fármaco, mediante formación del vapor térmico bajo una atmósfera controlada de un gas inerte, tal como argón, nitrógeno, helio y similares.

20 Una vez se han alcanzado una pureza y rendimiento deseados o pueden ser estimados a partir de una gráfica de pureza de aerosol versus espesor de película, y se ha determinado el correspondiente espesor de película, se determina el área de sustrato requerida para suministrar una dosificación terapéuticamente efectiva.

Área de sustrato

25 Como se anotó anteriormente, el área superficial del área de superficie del sustrato es seleccionada tal que es suficiente para dar una dosificación terapéuticamente efectiva. La cantidad de fármaco para suministrar una dosificación terapéutica es conocida generalmente en la técnica y abajo recibe más discusión. La dosificación y espesor de película seleccionado requeridos, discutidos anteriormente, definen el área mínima de sustrato requerida, de acuerdo con la siguiente relación:

$$\text{Espesor de la película (cm)} \times \text{densidad del fármaco (g/cm}^3\text{)} \times \text{área de sustrato (cm}^2\text{)} = \text{dosificación (g)}$$

o

$$\text{Área del sustrato (cm}^2\text{)} = \text{dosificación (g)} / [\text{espesor de la película (cm)} \times \text{densidad del fármaco (g/cm}^3\text{)}]$$

35 La masa de fármaco puede ser determinada pesando el sustrato antes y después de la formación de la película de fármaco o mediante extracción del fármaco y medición analítica de la cantidad. La densidad de fármaco puede ser determinada experimentalmente mediante una variedad de técnicas bien conocidas, o puede ser hallada en la literatura o en textos de referencia, tales como el CRC. Es aceptable asumir una densidad unitaria, si no se conoce una densidad real del fármaco.

40 Para preparar un artículo de suministro de fármaco compuesto por una película de fármaco sobre un sustrato conductor de calor, que es capaz de administrar una dosificación terapéutica humana efectiva, se determina el área de superficie mínima de sustrato, usando las relaciones descritas anteriormente para determinar un área de sustrato, para un espesor seleccionado de película que rendirá un aerosol terapéutico de dosificación de fármaco.

45 En algunas variaciones, el área seleccionada de superficie de sustrato está entre aproximadamente 0.05-500 cm². En otras, el área de superficie está entre aproximadamente 0.05 y 300 cm². En una realización, el área de superficie de sustrato está entre 0.05 y 0.5 cm². En una realización, las áreas de superficie de sustrato están entre 0.1 y 0.2 cm². La dosificación real de fármaco entregada, es decir, el porcentaje de rendimiento o porcentaje emitido, del artículo de suministro de fármaco dependerá, junto con otros factores, del porcentaje de película de fármaco que es vaporizada por calentamiento del sustrato. Así, para películas de fármaco que por calentamiento dan 100% de la película de fármaco y partículas de aerosol que tienen una pureza de 100% de fármaco, la relación dada anteriormente entre dosificación, espesor y área tiene correlación directa con la dosificación suministrada al usuario. A medida que el porcentaje de rendimiento y/o pureza de la partícula descienden, pueden hacerse ajustes en el área de sustrato, según se requiera para suministrar la dosificación deseada. También, como alguien con destreza en la técnica reconocerá, las áreas más grandes de sustrato, diferentes al área mínima calculada para un espesor particular de película, pueden ser usadas para entregar una dosificación terapéuticamente efectiva del fármaco. Además, como puede apreciar alguien experto en la técnica, no se requiere que la película recubra completamente el área superficial, si un área superficial seleccionada excede el mínimo requerido para la entrega de una dosificación terapéutica de un espesor seleccionado de película.

60

Dosificación de aerosoles que contienen fármaco

La dosificación de un fármaco entregada en el aerosol se refiere a una cantidad unitaria de dosificación que es generada por calentamiento del fármaco bajo condiciones definidas, calentamiento del vapor resultante, y entrega del aerosol resultante. Una "cantidad unitaria de dosificación" es la cantidad total de fármaco en un volumen dado de aerosol inhalado. La cantidad unitaria de dosificación puede ser determinada recolectando el aerosol y analizando su composición como se describe en esta memoria, y comparando los resultados de análisis del aerosol con aquellos de una serie de estándares de referencia que contienen cantidades conocidas del fármaco. La cantidad de fármaco o fármacos requerida en la composición inicial para la entrega como un aerosol depende de la cantidad de fármaco o fármacos que entran a la fase de vapor térmico cuando es calentado (es decir, la dosificación producida por el fármaco o fármacos inicial o iniciales), la biodisponibilidad del aerosol de fármaco o fármacos, el volumen de inhalación del paciente, y la potencia del aerosol del fármaco o fármacos, como una función de la concentración de plasma fármaco.

Puede determinarse la dosificación apropiada de un aerosol que contiene fármaco, para tratar una condición particular, usando procedimientos tales como experimentos animales y un ensayo clínico de hallazgo de dosificación (fase I/II). Estos experimentos pueden ser usados también para evaluar posible toxicidad pulmonar del aerosol. Un experimento animal involucra la medición de concentraciones de fármaco en el plasma en un animal, después de su exposición al aerosol. Los mamíferos, tales como perros o primates son usados típicamente en tales estudios, puesto que sus sistemas respiratorios son similares a los de un humano y típicamente suministran extrapolación exacta a los humanos de los resultados de las pruebas. Los niveles de dosificación inicial para pruebas en humanos son generalmente menores a o iguales a la dosificación en el modelo de mamíferos que dio como resultado niveles de fármaco en plasma asociados con un efecto terapéutico en humanos. Luego se ejecuta el aumento de escala de dosificación en humanos, hasta que se obtiene una respuesta terapéutica óptima o hasta que se encuentra una toxicidad límite de dosificación. La cantidad efectiva real de fármaco para un paciente particular puede variar, de acuerdo con el fármaco específico o combinación de ellos que se está utilizando, la composición particular formulada, el modo de administración y edad, peso y condición del paciente y severidad del episodio que está en tratamiento.

Tamaño de partícula

La entrega eficiente de aerosol a los pulmones requiere que las partículas tengan ciertas características de penetración y decantación o difusión. La deposición en los pulmones profundos ocurre por decantación gravitacional y requiere que las partículas tengan un tamaño efectivo de decantación, definido como la mediana de masa de diámetro aerodinámico (MMAD), típicamente entre 1-3.5 μm . Para partículas más pequeñas, la deposición en el pulmón profundo ocurre mediante un proceso de difusión que requiere que la partícula tenga un tamaño en el intervalo de 10-100 nm, típicamente 20-100 nm. Un dispositivo para entrega de fármaco por inhalación para el pulmón profundo debería producir un aerosol que tenga partículas en uno de estos dos intervalos de tamaño, preferiblemente entre aproximadamente 0.1-3 μm de MMAD. Típicamente, con objeto de producir partículas que tienen un MMAD deseado, se pasa gas o aire sobre el soporte sólido, a una cierta tasa de flujo.

Durante la etapa de condensación, el MMAD del aerosol aumenta con el tiempo. Típicamente, en variaciones de la divulgación, el MMAD aumenta dentro del intervalo de tamaño de 0.01-3 micrones a medida que el vapor se condensa cuando se enfría por contacto con el gas vehículo, luego aumenta adicionalmente a medida que las partículas de aerosol hacen colisión una con otra y coagulan para dar partículas más grandes. Más típicamente, el MMAD crece de <0.5 microm a > 1 microm en menos de 1 segundo. Así, típicamente inmediatamente después de la condensación en partículas, el MMAD del aerosol de condensación se duplica por lo menos una vez por segundo, frecuentemente por lo menos 2, 4, 8, o 20 veces por segundo. En otras variaciones, el MMAD aumenta dentro del intervalo de tamaño de 0.1-3 micrones.

Típicamente, cuanto mayor es la tasa de flujo, más pequeñas son las partículas que se forman. Por ello, con objeto de lograr partículas más pequeñas o más grandes, puede alterarse la tasa de flujo a través de la región de condensación del dispositivo de entrega. Se logra un tamaño deseado de partícula mediante mezcla de un compuesto en su estado de vapor, dentro de un volumen de gas vehículo, en una relación tal que el tamaño deseado de partícula es logrado cuando la concentración numérica de la mezcla alcanza aproximadamente 10^9 partículas/ml. El crecimiento de la partícula en esta concentración numérica es lo suficientemente lento para considerar que el tamaño de partícula es "estable" en el contexto de una inhalación profunda individual. Esto puede ser realizado, por ejemplo, modificando una válvula de control de flujo de gas, para incrementar o reducir la tasa volumétrica de flujo de aire. Para ilustrar, pueden producirse partículas de condensación en el intervalo de tamaño de 0.1-3 μm de MMAD, seleccionando la tasa de flujo de gas sobre el fármaco que está en vaporización, para que éste en un intervalo de 1-10 l/minuto, preferiblemente en el intervalo de 2-8 l/min.

Adicionalmente, como será apreciado por alguien experto en la técnica, el tamaño de partícula puede ser alterado también modificando la sección transversal de la región de condensación de la cámara, para incrementar o disminuir la velocidad lineal del gas para una tasa de flujo volumétrico dada. Adicionalmente, el tamaño de las partículas puede ser alterado también mediante la presencia o ausencia de estructuras que produzcan turbulencia dentro de la cámara. Así, por ejemplo para producir partículas de condensación en el intervalo de tamaño de 10-100 nm de MMAD, la

cámara puede suministrar barreras de flujo de gas para crear turbulencia de aire dentro de la cámara de condensación. Estas barreras son colocadas típicamente dentro de unas pocas milésimas de una pulgada de la superficie del sustrato.

Análisis de aerosoles que contienen fármaco

5 La pureza de un aerosol que contiene fármaco puede ser determinada usando diferentes procedimientos. Debería notarse que cuando se usa el término "pureza", se refiere al porcentaje de aerosol menos el porcentaje de subproducto producido en su formación. Los subproductos por ejemplo, son aquellos productos no deseados producidos durante la vaporización. Por ejemplo, subproductos incluyen productos de degradación térmica, así como cualquier metabolito no deseado del compuesto o compuestos activo(s). En Sekine et al., Journal of Forensic Science 32:1271-1280 (1987) y en Martin et al., Journal of Analytic Toxicology 13:158-162 (1989) se describen ejemplos de procedimientos adecuados para determinar la pureza del aerosol.

15 Un procedimiento adecuado involucra el uso de una trampa. En este procedimiento, el aerosol es recolectado en una trampa con objeto de determinar el porcentaje o fracción de subproducto. Puede usarse cualquier trampa adecuada. Las trampas adecuadas incluyen filtros, lana de vidrio, percutores, trampas de solvente, trampas frías y similares. Frecuentemente los más deseables son los filtros. Típicamente, luego la trampa es sometida a una extracción con un solvente, por ejemplo acetónitrilo, y el extracto es sometido a análisis por cualquiera de una variedad de procedimientos analíticos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía de gases, líquida y de alto desempeño, particularmente útil.

25 El procedimiento de cromatografía de gases o líquida incluye típicamente un sistema detector, tal como un detector de espectrometría de masas o un detector de absorción ultravioleta. Idealmente, el sistema detector permite la determinación de la cantidad de los componentes en la composición de fármaco, y del subproducto, en peso. Esto es logrado en la práctica midiendo la señal obtenida durante el análisis de una o más masa(s) conocida(s) de componentes de la composición de fármaco o subproducto (estándares), y luego comparando la señal obtenida por análisis del aerosol con aquella obtenida por análisis de los estándares, una aproximación bien conocida en la técnica.

30 En muchos casos, la estructura de un subproducto puede no ser conocida o puede no estar disponible un estándar para él. En tales casos, sólo puede calcularse la fracción en peso del subproducto asumiendo que tiene un coeficiente de respuesta idéntico (por ejemplo para detección por absorción por ultravioleta, coeficiente de extinción idéntico) al componente o componentes de fármaco en la composición de fármaco. Cuando se conduce tal análisis, típicamente se excluyen los subproductos presentes en menos de una fracción muy pequeña del compuesto de fármaco, por ejemplo menor a 0.1% o 0.03% del compuesto de fármaco. Debido a la frecuente necesidad de asumir en el cálculo de un porcentaje en peso de subproducto, un coeficiente de respuesta idéntico entre fármaco y subproducto, frecuentemente es más deseable usar una aproximación analítica en la cual tal suposición tiene una elevada probabilidad de validez. A este respecto, típicamente es deseable la cromatografía líquida de alto desempeño con detección mediante absorción de luz ultravioleta con detección a 225 nm. La absorción de UV a 250 nm puede ser usada para la detección de compuestos en casos en los que el compuesto absorbe más fuertemente a 250 nm o por otras razones, alguien experto en la técnica consideraría la detección a 250 nm como el medio más apropiado para la estimación de la pureza en peso usando análisis por HPLC. En ciertos casos en los que no es viable el análisis del fármaco por UV, pueden usarse para determinar la pureza otras herramientas analíticas tales como GC/MS o LC/MS.

45 Es posible que el cambio del gas bajo el cual ocurre la vaporización de la composición pueda tener también impacto en la pureza.

Otros procedimientos analíticos

50 La distribución de tamaño de partícula de un aerosol que contiene fármaco puede ser determinada usando cualquier procedimiento adecuado en la técnica (por ejemplo, impacto por cascada). Un sistema usado para estudios de impacto en cascada es A Next Generation Cascade Impactor (MSP Corporation, Shoreview, MN) unido a un dispositivo de vaporización mediante un puerto de inducción (puerto de inducción USP, MSP Corporation, Shoreview, MN).

55 La densidad de masa del aerosol inhalable puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega de un aerosol que contiene fármaco a una cámara confinada, vía un dispositivo de inhalación y medición de la masa recolectada en la cámara. Típicamente, el aerosol es atraído al interior de la cámara teniendo un gradiente de presión entre el dispositivo y la cámara, en el que la cámara está a una presión inferior que el dispositivo. El volumen de la cámara debería aproximarse al volumen de inhalación de un paciente que inhala, típicamente aproximadamente 2-4 litros.

60 La densidad de masa del fármaco en aerosol inhalable puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega de un aerosol que contiene fármaco, a una cámara confinada vía un dispositivo de inhalación, y medición de la cantidad de compuesto activo de fármaco recolectado en la cámara. Típicamente, el aerosol es atraído hacia la cámara teniendo un gradiente de presión entre el dispositivo y la cámara, en el que la cámara está a una presión inferior que el dispositivo. El volumen de la cámara debería aproximarse al volumen de inhalación de un paciente que inhala, típicamente aproximadamente 2-4 litros. La cantidad de compuesto activo de fármaco recolectado en la cámara es

determinada mediante extracción de la cámara, conducción de análisis cromatográfico del extracto, y comparación de los resultados del análisis cromatográfico con aquellos de un estándar que contiene cantidades conocidas de fármaco.

5 La concentración de partículas inhalables de aerosol puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega del fármaco en fase de aerosol al interior de una cámara confinada, vía un dispositivo de inhalación y medición del número de partículas de un tamaño dado recolectadas en la cámara. El número de partículas de un tamaño dado puede ser medido directamente sobre la base de las propiedades de dispersión de luz de las partículas. De modo alternativo, el número de partículas de un tamaño dado puede ser determinado midiendo la masa de partículas dentro del intervalo dado de tamaño y calculando el número de partículas sobre la base de la masa como sigue: Número total de partículas = Suma (desde el intervalo 1 de tamaño hasta el intervalo N de tamaño) del número de partículas en cada intervalo de trabajo. Número de partículas en un intervalo dado el tamaño = masa en el intervalo de tamaño/masa de una partícula típica en el intervalo de tamaño. Masa de una partícula típica en un intervalo dado de tamaño = $\pi \cdot D^3 \cdot \phi / 6$, en la que D es un diámetro típico de partícula en el intervalo de tamaño (generalmente, el promedio de límite MMADs que define el intervalo de tamaño) en micrones, ϕ es la densidad de la partícula (in g/ml) y la masa es dada en unidades de picogramo (g^{-12}).

La tasa de formación de partículas inhalables de aerosol puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega de fármaco en fase de aerosol al interior de una cámara confinada, vía un dispositivo de inhalación. La entrega es por un periodo ajustado de tiempo (por ejemplo, 3 s), y el número de partículas de un tamaño dado recolectado en la cámara es determinado como se delineó anteriormente. La tasa de formación de partículas es igual al número de partículas de 10 nm a 5 micrones recolectadas, dividido por la duración del tiempo de recolección.

La tasa de formación de aerosol puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega de fármaco en fase de aerosol al interior de una cámara confinada, vía un dispositivo de inhalación. La entrega es por un periodo ajustado de tiempo (por ejemplo, 3 s), y la masa de la materia en partículas recolectada es determinada mediante pesaje de la cámara confinada antes y después de la entrega de la materia en partículas. La tasa de formación de aerosol es igual al incremento en masa en la cámara, dividido por la duración del tiempo de recolección. De modo alternativo, cuando un cambio en masa del dispositivo de entrega o componente del mismo, puede ocurrir solamente a través de liberación de la materia en partículas en fase de aerosol, la masa de la materia en partículas puede ser equiparada con la pérdida de masa del dispositivo o componente durante la entrega del aerosol. En este caso, la tasa de formación de aerosol es igual al descenso en masa del dispositivo o componente durante el evento de entrega, dividido por la duración del evento de entrega.

La tasa de formación de aerosol de fármaco puede ser determinada, por ejemplo, mediante entrega de un aerosol que contiene fármaco al interior de una cámara confinada, vía un dispositivo de inhalación durante un periodo ajustado de tiempo (por ejemplo, 3 s). Cuando el aerosol es un fármaco puro, la cantidad recolectada de fármaco en la cámara es medida como se describió anteriormente. La tasa de formación de aerosol de fármaco es igual a la cantidad de fármaco recolectada en la cámara dividida por la duración del tiempo de recolección. Cuando el aerosol que contiene fármaco comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, la multiplicación de la tasa de formación de aerosol por el porcentaje de fármaco en el aerosol suministra la tasa de formación de aerosol de fármaco.

Kits

45 En una realización de la divulgación, se suministra un kit para uso por un proveedor de asistencia médica, o más preferiblemente un paciente. El kit para entrega de un aerosol de condensación comprende típicamente una composición que incluye un fármaco, y un dispositivo para la formación de un aerosol de condensación. Típicamente, la composición está desprovista de solventes y excipientes, y generalmente comprende un fármaco estable al calor. El dispositivo para formación de un aerosol de condensación comprende típicamente un elemento configurado para calentar la composición hasta formar un vapor, un elemento que permite que el vapor se condense para formar un aerosol de condensación, y un elemento que permite al usuario inhalar el aerosol de condensación. El dispositivo en el kit puede comprender además rasgos tales como accionamiento por la respiración o elementos de cierre o dispositivo de recuento/bitácora o disminución de dosificación. Un kit ejemplar suministrará un dispositivo portátil de entrega de aerosol y por lo menos una dosificación.

55 En otra realización, se suministran kits para entrega de un aerosol de nicotina que comprende una película delgada de composición de metasalicilato de nicotina y un dispositivo para la dispensación de dicha película como un aerosol de condensación. La composición puede contener excipientes farmacéuticos. El dispositivo para la dispensación de dicha película de una composición de fármaco como un aerosol comprende un elemento configurado para calentar la película para formar un vapor, y un elemento que permite que el vapor se condense para formar un aerosol de condensación.

65 En los kits de la divulgación, la composición es aplicada típicamente recubriendo como una película delgada, generalmente a un espesor entre aproximadamente 0.5-30 micrones, sobre un sustrato que es calentado por una fuente de calor. Típicamente, las fuentes de calor suministran calor al sustrato a una tasa que alcanza una temperatura de sustrato de por lo menos 200° C, preferiblemente por lo menos 250°C, o más preferiblemente por lo menos 300°C o 350 °C, y producen una volatilización sustancialmente completa de la composición de fármaco desde el sustrato

dentro de un periodo de 2 segundos, preferiblemente dentro de 1 segundo, o más preferiblemente dentro de 0.5 segundos. Para prevenir la degradación del fármaco, es preferible que la fuente de calor no caliente el sustrato a una temperatura mayor que 600 °C mientras la película de fármaco está sobre el sustrato. Más preferiblemente, la fuente de calor no calienta el sustrato hasta temperaturas que superen 500 °C.

5 El kit de la divulgación puede estar compuesto por diferentes combinaciones de dispositivos de entrega de nicotina y fármaco. En algunas realizaciones, el dispositivo puede estar presente también con otro fármaco. El otro fármaco puede ser administrado oral o tópicamente. Generalmente, en los kits se incluyen instrucciones para el uso.

10 En ciertas realizaciones, pueden usarse películas delgadas de metasalicilato de nicotina, para proveer dosificaciones múltiples de nicotina suministradas sobre un carrete o rollo de cinta. Por ejemplo, una cinta puede comprender una pluralidad de unidades de suministro de fármaco, en las que cada unidad de suministro de fármaco comprende un paquete de calor sobre el cual se dispone una película delgada que comprende metasalicilato de nicotina. Cada paquete de calor puede incluir una composición de iniciador que puede entrar en ignición, por ejemplo, mediante calentamiento por resistencia o percusión, y un combustible capaz de suministrar un rápido impulso de calor de alta temperatura, suficiente para vaporizar selectivamente el metasalicilato de nicotina. Cada paquete caliente puede estar separado a intervalos a lo largo de la longitud de la cinta. Durante el uso, uno o más paquetes calientes pueden ser ubicados dentro de una ruta aérea, mientras el aire fluye a través de la ruta aérea, el paquete caliente puede ser activado para vaporizar selectivamente metasalicilato de nicotina. La nicotina vaporizada puede condensar en el flujo de aire para formar un aerosol que comprende la nicotina, que puede luego ser inhalada por un usuario. La cinta puede comprender una pluralidad de películas delgadas que definen las regiones donde se disponen la composición iniciadora, combustible y película delgada que comprende metasalicilato de nicotina. Algunas de las capas múltiples pueden suministrar adicionalmente volumen no lleno para que se acumulen los gases liberados, para minimizar la acumulación de presión. La pluralidad de capas puede ser formada de cualquier material que pueda suministrar soporte mecánico y que no se degrada químicamente de manera apreciable a las temperaturas alcanzadas por el paquete caliente. En ciertas realizaciones, una capa puede comprender un metal o un polímero tal como poliimida, fluoropolímero, polieterimida, poliéter cetona, poliéter sulfona, policarbonato, u otros polímeros con resistencia a la temperatura elevada. En ciertas realizaciones, la cinta puede comprender adicionalmente una capa superior e inferior configuradas para proteger física y/o ambientalmente al fármaco. Las capas protectoras superior y/o inferior pueden comprender, por ejemplo, una lámina metálica, un polímero, o pueden comprender una multiplicidad de capas que comprende lámina metálica y polímeros. En ciertas realizaciones, las capas protectoras pueden exhibir baja permeabilidad al oxígeno, la humedad y/o gases corrosivos. Toda o porciones de una capa protectora puede ser retirada antes del uso, para exponer un fármaco y combustible. La composición iniciadora y composición de combustible pueden comprender, por ejemplo, cualquiera de aquellas divulgadas en esta memoria. Las unidades de suministro de película delgada, empaques de calor y fármaco en la forma de una cinta, disco, u otra estructura sustancialmente plana, pueden suministrar un procedimiento compacto y producible para suministrar un gran número de dosificaciones de una sustancia. El suministro de un gran número de dosificaciones a bajo costo puede ser particularmente útil en ciertas terapias, tales como por ejemplo, en la administración de nicotina para el tratamiento de ansiedad por nicotina y/o efectuar la cesación de fumar.

40 La divulgación suministra técnicas para la implementación de entrega de fármaco y control de cesación de fármaco. Podría suministrarse un sistema de entrega de fármaco, que tenga un factor de forma similar a un cigarrillo o cigarro en el caso que el fármaco sea nicotina, metasalicilato de nicotina, u otro fármaco relacionado con nicotina. Dentro del dispositivo de entrega de fármaco que tiene forma de cigarrillo o cigarro, un arreglo de bobina, un arreglo de lámina, o un arreglo de contacto con resistencia podría formar una ruta de circuito hasta una fuente de corriente. Cada bobina, lámina o contacto con resistencia podría estar recubierto con el fármaco a base de nicotina, o podría estar en contacto térmico con un sustrato recubierto con el fármaco a base de nicotina. Un dispositivo de control podría tener interfaz inalámbrica con el dispositivo de entrega de fármaco en forma de cigarrillo o cigarro, para controlar o manejar de manera inalámbrica la entrega del fármaco a base de nicotina y para controlar la cesación en el uso del fármaco.

50 En ciertas realizaciones, la divulgación enseña un sistema de entrega de fármaco y cesación de fármaco, que comprende: un dispositivo portátil de control que comprende un dispositivo de entrada del usuario, un primer transmisor-receptor inalámbrico, un segundo transmisor-receptor inalámbrico, un procesador, un dispositivo de memoria, y un dispositivo de interfaz de red; un dispositivo de entrega de fármaco que comprende un tercer transmisor-receptor inalámbrico, un dispositivo de control de dosificación, una carga de fármaco, y un dispositivo de entrega de dosificación; y uno o más sensores de usuario, cada uno en contacto con una porción de un cuerpo de un usuario, en el que cada uno de los uno o más sensores de usuario comprende un cuarto transmisor-receptor inalámbrico y uno o más sensores de medición, en los que uno o más sensores de medición comprende uno o más de un medidor de oxígeno, un sensor de medición del pulso, un sensor de tasa de respiración, o un sensor de presión sanguínea. El dispositivo de entrada de usuario recibe las entradas del usuario por parte del usuario, para controlar la entrega de fármaco al cuerpo del usuario y para controlar la cesación de fármaco; la carga de fármaco comprende un reservorio configurado para contener cantidades de un fármaco suficientes para una o más dosificaciones; el procesador se comunica con el dispositivo de entrega de fármaco vía el primer y tercer transmisores-receptores inalámbricos para enviar instrucciones al dispositivo de control de dosificación, basadas en una o más de las entradas del usuario, una o más instrucciones preestablecidas asociadas con la entrega de fármaco y cesación de fármaco, o uno o más resultados de medición del uno o más sensores de medición, que son transmitidos al dispositivo portátil de control, vía

el segundo y cuarto transmisores-receptores inalámbricos; el dispositivo de control de dosificación determina una cantidad del fármaco que debe ser preparada para cada dosificación, sobre la base de las primeras instrucciones del procesador, y envía segundas instrucciones al dispositivo de entrega de dosificación, para preparar y entregar la cantidad determinada del fármaco para entrega para cada dosificación; el dispositivo de entrega de dosificación entrega al usuario el fármaco desde la carga de fármaco, sobre la base de las segundas instrucciones desde el dispositivo de control de dosificación; el dispositivo de memoria almacena una historia de la entrega de fármaco usando el sistema, la historia de entrega de fármaco que comprende uno o más de los uno o más resultados de medición previos a cada dosificación, dosificaciones de fármaco para cada periodo predeterminado, aumentos en la dosificación de fármaco, disminuciones en la dosificación de fármaco, número de dosificaciones para cada periodo predeterminado, aumentos en el número de dosificaciones para cada periodo predeterminado, disminuciones en el número de dosificaciones para cada periodo predeterminado, número de anulaciones para la entrega de fármaco iniciadas por el usuario, tipos de anulaciones de entrega de fármaco iniciadas por el usuario, o información de contacto con un médico asociado con el usuario; y la interfaz de red se acopla en comunicación con un dispositivo de computación del médico sobre una red, para enviar la historia de la entrega de fármaco al médico y recibir del médico prescripciones de dosificación de fármaco.

La divulgación enseña además un sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco, que comprende: un dispositivo portátil de entrega de fármaco que comprende una carga de fármaco, un dispositivo de entrega de dosificación, y un primer transmisor-receptor inalámbrico; un dispositivo portátil de control que comprende un segundo transmisor-receptor inalámbrico, en el que el dispositivo portátil de control está en comunicación inalámbrica con el dispositivo portátil de entrega de fármaco, vía el primer transmisor-receptor inalámbrico y el segundo transmisor-receptor inalámbrico; en el que el dispositivo portátil de entrega de fármaco está configurado para entregar un fármaco a un cuerpo de un usuario, sobre la base de instrucciones recibidas del dispositivo portátil de control. El dispositivo de entrega de fármaco puede caracterizarse además en que el dispositivo portátil de entrega de fármaco es un dispositivo de entrega de fármaco a base de vapor.

La divulgación enseña además un sistema de entrega de fármaco y cesación de fármaco, en el que el dispositivo portátil de entrega de fármaco comprende además un accionamiento por la respiración y una unidad de cierre, en el que el accionamiento por la respiración está configurado para causar que el dispositivo de entrega de dosificación entregue una dosificación suplementaria del fármaco desde la carga de fármaco, sobre la base de una determinación de que el usuario ha inhalado desde el dispositivo portátil de entrega de fármaco, y en el que la unidad de cierre está configurada para prevenir que el accionamiento por la respiración cause que el dispositivo de entrega de dosificación entregue la dosificación suplementaria del fármaco durante un periodo predeterminado, sobre la base de una determinación de que la dosificación suplementaria excedería una dosificación máxima predeterminada del fármaco por el periodo predeterminado.

El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque el accionamiento por la respiración está configurado para causar que el dispositivo de entrega de dosificación entregue la dosificación suplementaria del fármaco desde la carga de fármaco, sobre la base de la determinación de que el usuario ha inhalado desde el dispositivo portátil de entrega de fármaco, sin recibir las instrucciones del dispositivo portátil de control y contrarias a cualquier programa de dosificación preestablecido.

El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la carga de fármaco comprende una o más láminas recubiertas con el fármaco, en el que el dispositivo de entrega de dosificación comprende un calentador configurado para calentar una de una porción de cada lámina o una superficie total de cada lámina, a por lo menos 200 grados Celsius dentro de menos de 2 segundos.

El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque el calentador está configurado para calentar una de una porción de cada lámina o una superficie total de cada lámina a por lo menos 300 grados Celsius dentro de menos de 0.5 segundos.

El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la carga de fármaco comprende una pluralidad de bobinas con resistencia, conectadas en serie y una pluralidad de fusibles conectados a un polo a tierra, en el que cada fusible separa cada bobina de una bobina adyacente siguiente en la serie, en el que cada una de la pluralidad de bobinas está recubierta con el fármaco, en el que el dispositivo de entrega de dosificación comprende una fuente de corriente configurada para calentar cada bobina a por lo menos 200 grados Celsius dentro de menos de 2 segundos, en el que se establece una ruta de circuito desde la fuente de corriente hasta la pluralidad de bobinas en la serie al polo a tierra, en el que cada fusible define una ruta de corto circuito entre cada bobina y la siguiente bobina adyacente en la serie, y en el que la fuente de corriente está configurada además para enviar una explosión de corriente corta para provocar la falla de un fusible confiable más cercano a la fuente de corriente, permitiendo de ese modo que la siguiente bobina adyacente en la serie, sea energizada por la fuente de corriente.

El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la carga de fármaco comprende una estructura de película delgada que incluye una pluralidad de películas conectadas en serie y una pluralidad de fusibles conectados a una porción de polo a tierra de la estructura de película delgada, en el que cada fusible separa cada lámina de una siguiente bobina adyacente en la serie, en el que cada una de la pluralidad de

5 láminas está recubierta con el fármaco, en el que el dispositivo de entrega de dosificación comprende una fuente de corriente configurada para calentar cada lámina hasta por lo menos 200 grados Celsius dentro de menos de 2 segundos, en el que se establece una ruta de circuito desde la fuente de corriente hasta la pluralidad de bobinas en la serie al polo a tierra, en el que cada fusible define una ruta de corto circuito entre cada bobina y la siguiente bobina adyacente en la serie, y en el que la fuente de corriente está configurada además para enviar una explosión de corriente corta para provocar la ruptura de un fusible no roto más cercano a la fuente de corriente, permitiendo de ese modo que la siguiente bobina adyacente en la serie, sea energizada por la fuente de corriente.

10 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la estructura de película delgada tiene una forma global de una de una película plana envuelta en forma de cuña, una película plana envuelta en forma tubular, o una estructura plana.

15 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque el dispositivo portátil de entrega de fármaco es un dispositivo de entrega sobre base transdérmica de fármaco.

20 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la carga de fármaco comprende un reservorio líquido que contiene el fármaco en forma líquida, en el que el dispositivo de entrega de dosificación comprende, una membrana de permeabilidad variable y un accionamiento de membrana, en el que dicha membrana de permeabilidad variable está configurada para cambiar la permeabilidad al líquido de manera que entregue cantidades variables del fármaco desde el reservorio de líquido, basado en señales de control del accionamiento de membrana.

25 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque la carga de fármaco comprende una pluralidad de láminas dispuestas en una primera rejilla que comprende una primera pluralidad de filas y una primera pluralidad de columnas, en la que cada lámina está recubierta con el fármaco y cada lámina está separada de otra por material que no es conductor de la electricidad o del calor, en el que el dispositivo de entrega de dosificación comprende un primer grupo de interruptores, un segundo grupo de interruptores, una fuente de corriente acoplada eléctricamente a cada uno del primer grupo de interruptores, una ruta de polo a tierra acoplada eléctricamente a cada uno del segundo grupo de interruptores, una pluralidad de accionamientos dispuestos en una
30 segunda rejilla que comprende una segunda pluralidad de filas y una segunda pluralidad de columnas, una primera pluralidad de rutas eléctricas lineales, una segunda pluralidad de rutas eléctricas lineales, en las que para cada columna en la segunda pluralidad de columnas se establece una primera ruta eléctrica, desde uno del primer grupo de interruptores hasta cada uno de la pluralidad de accionamientos dispuestos en la columna sujeto en la segunda pluralidad de columnas, en la que para cada fila de la segunda pluralidad de filas se establece una segunda ruta eléctrica desde uno del segundo grupo de interruptores a cada uno de la pluralidad de accionamientos dispuestos en la columna sujeto en la segunda pluralidad de filas, en la que la pluralidad de láminas dispuestas en la primera rejilla está alineada con la pluralidad de accionamientos dispuestos en la segunda rejilla, de modo que se hace contacto directo con ellos.

40 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque cada uno de la pluralidad de accionamientos incluye un elemento de resistencia configurado para alcanzar una temperatura de grados por lo menos 200 grados Celsius dentro de menos de 2 segundos, con aplicación de una cantidad predeterminada de corriente, en el que cada una de la pluralidad de láminas dispuestas en la primera rejilla es calentada individualmente cerrando uno del primer grupo de interruptores y cerrando uno del segundo grupo de interruptores, energizando de ese modo un elemento sujeto que tiene resistencia, acoplado eléctricamente al uno del primer grupo de interruptores y el uno del segundo grupo de interruptores, calentando a su vez una lámina sujeto de la pluralidad de láminas, que está en contacto directo con el elemento sujeto que tiene resistencia.

50 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque el dispositivo de entrega de dosificación comprende adicionalmente una membrana en contacto físico con el cuerpo del usuario, en el que el fármaco calentado por la lámina sujeto fluye como uno de un gas o un líquido a través de la membrana, para ser absorbido por una porción de la piel del cuerpo del usuario.

55 El sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque cada interruptor en el primer y segundo grupo de interruptores es un transistor.

60 La divulgación enseña un sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco que comprende además: uno o más sensores de usuario, cada uno en contacto con una porción del cuerpo del usuario, en los que cada uno de uno o más sensores de usuario comprende un tercer transmisor-receptor inalámbrico y uno o más sensores de medición, en los que el uno o más sensores de medición comprende uno o más de un medidor de oxígeno, un sensor para la medición del pulso, un sensor de tasa de respiración, o un sensor de presión sanguínea, en el que el dispositivo portátil para entrega de fármaco está configurado para entregar el fármaco al cuerpo del usuario, sobre la base de instrucciones recibidas del dispositivo portátil de control y sobre la base de resultados de medición recibidos del uno o más sensores de medición, vía el tercer transmisor-receptor inalámbrico.

65

La divulgación enseña un sistema de entrega de fármaco y de cesación de fármaco, en el que el dispositivo portátil de control comprende además un dispositivo de memoria una red de interfaz, en el que el dispositivo de memoria está configurado para almacenar una historia de entrega de fármaco usando el sistema, en el que la historia de entrega de fármaco comprende una o más dosificaciones de fármaco para cada periodo predeterminado, aumentos en la dosificación de fármaco, descensos en la dosificación de fármaco, número de dosificaciones por cada periodo predeterminado, aumentos en el número de dosificaciones por cada periodo predeterminado, descensos en el número de dosificaciones por cada periodo predeterminado, número de anulaciones para la entrega de fármaco iniciadas por el usuario, tipos de anulaciones de entrega de fármaco iniciadas por el usuario, o información de contacto con un profesional de asistencia médica asociado con el usuario, en el que la interfaz de red se acopla en comunicación con un dispositivo de computación del profesional de asistencia médica sobre una red, para enviar la historia de la entrega de fármaco al profesional de asistencia médica y recibir del profesional de asistencia médica prescripciones de dosificación de fármaco.

La divulgación enseña un procedimiento de entrega de fármaco y de cesación de fármaco, que comprende: suministro de un sistema de entrega de fármaco y cesación de fármaco, que comprende: un dispositivo portátil de entrega de fármaco que comprende una carga de fármaco, un dispositivo de entrega de dosificación, y un primer transmisor-receptor inalámbrico; y un dispositivo portátil de control que comprende un segundo transmisor-receptor inalámbrico, en el que el dispositivo portátil de control está en comunicación inalámbrica con el dispositivo portátil de entrega de fármaco, vía el transmisor-receptor inalámbrico y el segundo transmisor-receptor inalámbrico; entrega por parte del dispositivo portátil de entrega de fármaco, de una dosificación de un fármaco almacenado en la carga de fármaco a un cuerpo de un usuario, sobre la base de primeras instrucciones recibidas del dispositivo portátil de control.

El procedimiento de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse además porque comprende: recepción en el dispositivo portátil de control, de segundas instrucciones que comprenden por lo menos una de instrucciones basadas en entrada del usuario, instrucciones basadas en dosificaciones predeterminadas, o instrucciones de un profesional de asistencia médica vía un dispositivo de computación del profesional de asistencia médica sobre una red, en el que las primeras instrucciones se basan en las segundas instrucciones; y recepción en el dispositivo portátil de entrega de fármaco de las primeras instrucciones del dispositivo portátil de control.

La divulgación enseña un aparato de entrega de fármaco y de cesación de fármaco, que comprende: un procesador; y un medio legible de ordenador no transitorio que tiene almacenado allí software de ordenador que comprende un conjunto de instrucciones que, cuando son ejecutadas por el procesador, hacen que el aparato ejecute una o más funciones, en el que el conjunto de instrucciones comprende: instrucciones para entregar, mediante un dispositivo portátil de entrega de fármaco que comprende una carga de fármaco, un dispositivo de entrega de dosificación, y un primer transmisor-receptor inalámbrico, una dosificación de un fármaco almacenada en la carga de fármaco, a un cuerpo de un usuario sobre la base de primeras instrucciones recibidas de un dispositivo portátil de control que comprende un segundo transmisor-receptor inalámbrico, en el que el dispositivo portátil de control está en comunicación inalámbrica con el dispositivo portátil de entrega de fármaco, vía el primer transmisor-receptor inalámbrico y el segundo transmisor-receptor inalámbrico.

El aparato de entrega de fármaco y de cesación de fármaco puede caracterizarse adicionalmente porque el conjunto de instrucciones comprende además: instrucciones para recibir un primer conjunto de instrucciones de dosificación, que comprende por lo menos una de instrucciones de dosificación basada en entradas del usuario, instrucciones de dosificación basadas en dosificaciones preestablecidas, o instrucciones de dosificación de un profesional de asistencia médica vía un dispositivo de computación del profesional de asistencia médica sobre una red; e instrucciones para recibir, en el dispositivo portátil de entrega de fármaco, las primeras instrucciones del dispositivo portátil de control.

Diferentes realizaciones de la divulgación podrían incluir también permutaciones de los diferentes elementos citados en las reivindicaciones, como si cada reivindicación dependiente fuera una reivindicación múltiple dependiente que incorpora las limitaciones de cada una de las reivindicaciones dependientes precedentes, así como de las reivindicaciones independientes. Tales permutaciones están expresamente dentro del alcance de esta divulgación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son suministrados únicamente con propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de metasalicilato de nicotina: Se disolvieron 1.385 g de ácido m-salicílico (Sigma Aldrich) en 25 ml de etanol. Se añadieron 1.62 g de nicotina gota a gota a temperatura ambiente y se mezcló bien por aproximadamente 30 minutos. Se evaporó la solución en un evaporador rotativo lentamente para reducir el volumen hasta aproximadamente 10 ml. Luego se añadieron 5 ml de etil acetato y se agitó por 3-5 minutos. Se colocó la solución en hielo seco por aproximadamente 1.5 horas, lo cual produjo un material sólido pegajoso. Después de evaporar el solvente, se añadieron 20 ml de etanol para disolver el sólido pegajoso y luego se evaporó. En la técnica es conocida esta recristalización, para purificar cristales. El sólido cristalino permaneció en el matraz. Se retiró el polvo del matraz y se

secó en un horno al vacío a 40°C. Se recuperaron 2.6 gramos (rendimiento de aproximadamente 87%). El punto de fusión del sólido fue 125°C.

Ejemplo 2

Síntesis de metasalicilato de nicotina: se usaron nicotina líquida (Alfa Aesar, lote #10150504, pureza de 99%) y ácido m-salicílico (ácido 3-hidrobenzoico, Sigma Aldrich, lote #STBB7747, pureza de 99%) para sintetizar m-salicilato de nicotina, a una relación de 1:1 nicotina:ácido. La siguiente ruta de síntesis conduce a rendimientos típicos de 60-70% y pureza de 99.7%.

Síntesis de muestra:

1. Se disolvieron 0.03 mol de ácido m-salicílico (~4.16 g) en 65 ml de etanol de graduación alcohólica 200, y se mezcló bien por aproximadamente 20 min.
2. Se añadieron gota a gota 0.03 mol de nicotina líquida (~4.86 g) a la solución anterior, se mezcló por 30-40 min sobre placa con agitación, sacudiendo periódicamente. Se añadieron luego cristales semilla de m-salicilato de nicotina y se agitó la solución por otros 40 min, luego se colocó sobre hielo seco por aproximadamente 40 min.
3. Se filtró y lavó m-salicilato de nicotina con 100% de acetona y se dejó secar al aire por ~20 min; para homogeneizar la sal, se usaron un mortero y un pistilo y luego se secó la sal en un horno al vacío a 40°C por 1 hora.
4. Se transfirió la sal a un vial de escintilación y se pesó. Se recuperaron 6.0 g (rendimiento de ~ 67%). La sal es un polvo blanco con punto de fusión de 125°C. Nótese que en el comienzo de la síntesis de este material (antes de que hubiese cristales semilla para utilizar), después del paso 2 (adición gota a gota de nicotina) se evaporó la solución en evaporador rotativo, lentamente para reducir a ~10 ml de volumen. Luego se añadieron 50 ml de etil acetato, se mezcló bien y se colocó la solución sobre hielo seco. Resultó un material pegajoso, que fue evaporado adicionalmente. Se añadieron 20 ml de etanol, se colocó la solución nuevamente sobre hielo seco, punto en el cual ocurrió la cristalización. Se filtraron los cristales, se lavaron y se secaron bajo vacío a 40°C.

Ejemplo 3:

Evaluación de API:

Se caracterizó la materia prima (API) de m-salicilato de nicotina por varios métodos analíticos. Los resultados prueban que, como se sintetizó, el m-salicilato de nicotina es altamente puro.

En la figura 2 se ilustra un barrido calorimétrico típico de polvo de m-salicilato de nicotina. El punto de fusión es 125°C. Se realizó el análisis termogravimétrico sobre el polvo, tanto en modo de barrido como isotérmico. La figura 7 muestra los datos de barrido, desde temperatura ambiente hasta 500°C. Nótese la línea base plana cerca (realmente ligeramente por debajo) de 0%, indicando que quedó poco o ningún residuo. Se pesó la cápsula antes y después en una balanza externa, y el residuo fue de solamente ~0.2%. Este resultado sugiere mínima carbonización del ácido después de la exposición a elevadas temperaturas. Se obtuvieron también datos isotérmicos sobre el polvo API (~10 mg por barrido) a 40°C, 50°C, y 60°C por periodos de por lo menos 3 días. En todos los casos, el cambio de masa fue esencialmente un descenso lineal respecto al tiempo. En la tabla 1 se detalla un resumen de los datos, junto con datos similares obtenidos para otras diferentes sales de nicotina. El metasalicilato de nicotina (línea superior) perdió aproximadamente 2-3 veces menos nicotina que el orto-salicilato de nicotina (segunda línea). la mayoría de las sales de nicotina probadas fueron menos estables (perdieron más nicotina) que la sal m-salicilato.

Tabla 1: Pérdida de masa de nicotina observada durante experimentos de análisis termogravimétrico sobre diferentes sales de nicotina

Especie	Pérdida de masa de nicotina (mcg/día)		
	40°C	50°C	60°C
M-salicilato de nicotina	5	19	107
Nicotina o-salicilato	15	48	178
Nicotina bitartrato	1	3	10
Nicotina monofumarato	7	39	219
Nicotina bifumarato	12	66	305
Nicotina bidimetilmalonato	4	14	53
Nicotina monodimetilmalonato	51	374	2707

Ejemplo 4:

Solubilidad

5 Se ejecutaron pruebas de límite de solubilidad sobre m-salicilato de nicotina en diferentes solventes relevantes. En la tabla 2 se compilan los resultados. Los límites de saturación aproximados están en unidades de mg de nicotina equivalente por ml de solvente. Nótese que la solubilidad de m-salicilato de nicotina es baja en acetonitrilo puro (~10 mg/ml) y acetona (< 10 mg/ml). El m-salicilato de nicotina es el más soluble en sistemas de solvente que contienen metanol. Sin embargo, los métodos analíticos desarrollados para detectar impurezas relacionadas con el m-salicilato usan 236 nm como la longitud de onda de detección. El metanol tiene elevada absorbancia en este intervalo y por ello puede interferir con los analitos de interés. Por otro lado, el acetonitrilo tiene baja absorbancia de fondo en este intervalo de longitud de onda, y por ello es ideal para el uso. Para contrarrestar la pobre solubilidad, las extracciones usan mezclas de agua y acetonitrilo.

15 Tabla 2: Límites aproximados de solubilidad de m-salicilato de nicotina en diferentes solventes

Solvente	Punto de saturación (mg de nicotina/ml)
Acetonitrilo	9
Etanol	33
Agua	58
50/50 acetonitrilo/agua	64
80/20 metanol/agua	118
Acetona	<<10
Metanol	103

Ejemplo 5

Desarrollo de recubrimiento de nicotina

20 El recubrimiento por atomización es uno de los pasos clave de manufactura para fabricar las películas de fármaco que conducen a aerosoles de condensación. El recubrimiento por atomización de m-salicilato de nicotina fue realizado con soluciones de ~75 mg/ml en metanol. También se ensayó la acetona, pero la solubilidad fue limitada. Los parámetros típicos de recubrimiento por atomización fueron 1.3 W (generador de potencia ultrasónica de banda ancha), tasa de flujo de solución 10-12 ml/hr, velocidad de la mesa de recubrimiento 25 mm/s, y presión del aire 1-1.5 psi. Mayores tasas de flujo tienden a conducir a recubrimientos visiblemente más heterogéneos. Las desviaciones estándar relativas dentro de los arreglos estuvieron frecuentemente en el intervalo de 2-3%, aunque la variabilidad entre los arreglos fue mayor (posiblemente debida a atomización excesiva sobre arreglos adyacentes). Es preferible la cristalización de las películas recubiertas, y ocurre usualmente de modo bastante rápido después de la inoculación manual de la boquilla de atomización.

30 Se hicieron recubrimientos de manera que la dosificación equivalente de nicotina de 200 µg recubre una superficie de la lámina, en un área de 9 x 2 mm. Esto es equivalente a un espesor de película de aproximadamente 20 µm. Para los estudios de caracterización descritos abajo se aplicaron como recubrimiento dosificaciones menores sobre la misma área de superficie. Sin embargo, como se encontró que la estabilidad mecánica de la dosificación más alta era aceptable, y la pérdida por evaporación es menor para películas más gruesas, la divulgación enseña recubrimiento con espesor de 20 µm. se han hecho máscaras de recubrimiento de nueva atomización, para producir tales películas, a dosificaciones de 25, 50, y 100 µg equivalentes de nicotina.

Ejemplo 6

Desarrollo del método analítico

45 Conjuntamente con el desarrollo del producto de fármaco de m-salicilato de nicotina, se han derivado varios métodos analíticos para ayudar a la evaluación cuantitativa y cualitativa (pureza) del API y el aerosol.

50 Cuantitativo de nicotina: el ensayo isocrático usa una columna Gemini C18, 50 x 3.0 mm, 3 µm, fase móvil de hidróxido de amonio al 0.1% en agua/acetonitrilo con tasa de flujo de 0.6 ml/min y detección a 245 nm. El tiempo total de carrera para este método es 3 minutos. Este procedimiento es aplicable para la determinación de concentraciones de nicotina en el intervalo de 8 a 200 µg/ml para baja cantidad y 100 a 600 µg/ml para elevada cantidad en sales de nicotina. No se pretende que mida impurezas o productos de degradación de nicotina.

Método cuantitativo para ácido m-salicílico: este ensayo isocrático usa una columna Luna, C18, 3 µm, 75 x 4.6 mm, ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1% en fase móvil de agua/acetonitrilo, con tasa de flujo de 1.0 ml/min y detección 248nm. El tiempo total de carrera para este método es 3.5 minutos. Este procedimiento es aplicable para la determinación de concentraciones de ácido m-salicílico en el intervalo de 20 a 600 µg/ml. No se pretende que mida impurezas o productos de degradación de ácido m-salicílico.

Método para pureza de nicotina: Este método por HPLC en fase inversa aplica a un flujo en gradiente con una fase móvil compuesta por 0.1% (v/v) de hidróxido de amonio en agua/acetonitrilo a una tasa de flujo de 0.8 ml/min, y usa una columna Gemini RP18, 150 x 4.6 mm, 3 µm, y detección UV a 260 nm. El tiempo total de carrera para este método es 20 minutos. Este procedimiento es aplicable para la determinación de concentraciones de nicotina y las impurezas relacionadas de nicotina, en un intervalo de concentración de nicotina de 300 a 500 µg/ml. Es para la determinación del total de impurezas relacionadas con nicotina en m-salicilato de nicotina.

Método de pureza de ácido m-salicílico (AARD-020-049): Este método por HPLC en fase inversa aplica a un flujo en gradiente con una fase móvil compuesta por ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1% (v/v) en agua/acetonitrilo a una tasa de flujo de 0.8 ml/min, y usa una columna Gemini C18, 150 x 3.0 mm, 5 µm, y detección por UV a 236 nm. El tiempo total de carga para este método es 20 minutos. Este procedimiento es aplicable para la determinación de concentraciones de m-salicilato y las impurezas relacionadas con m-salicilato en un intervalo de concentración de m-salicilato de 300 a 500 µg/ml. Es para la determinación del total de impurezas relacionadas de ácido m-salicílico en m-salicilato de nicotina.

Ejemplo 7

Caracterización de EMD

Dosificación emitida y balance de masa

Dosificación emitida y balance de masa: Debido a la naturaleza volátil de la nicotina, ha probado ser extremadamente desafiante la recolección completa de partículas y vapores de nicotina. Se ejecutaron muchas iteraciones de prueba de dosificación emitida, para hallar el método óptimo de recolección que habilitara un balance de masa de 100%.

Finalmente, se encontró que un filtro de fibra de vidrio con diámetro de 76 mm (diámetro de poro de 1.0 µm, tipo A/E), alojado en el retenedor de filtro NGI, suministraba la recuperación óptima de nicotina y del m-salicilato. Posiblemente las sales de salicilato de nicotina requieren una velocidad de cara relativamente lenta, a través del filtro, para una adecuada recolección. Los experimentos de dosificación emitida fueron conducidos usando una caja de interruptor con suministro externo de potencia, para suministrar la energía para calentar las láminas y vaporizar el fármaco. Hasta 3 láminas pueden ser encendidas dentro de un filtro sin impactar negativamente la recuperación (el accionamiento de más láminas dentro de un filtro reduce la recuperación de aerosol, posiblemente debido a la volatilidad de la base de nicotina libre, del flujo adicional de aire a través del filtro de recolección). Se ajustó la caja de interruptor para suministrar 3.7 voltios/4.0 amperios por 0.5 segundos. La tasa de flujo de aire fue ajustada a 28.3 LPM. Los vapores capturados de fármaco fueron sometidos luego a extracción desde el filtro usando hasta 10 ml de acetonitrilo en agua 50% (v/v) y aplicando ultrasonido por 10 minutos. Los filtros de fibra fueron transformados en pellas mediante centrifugación, antes de la preparación del analito para análisis por HPLC.

El promedio de dosificación emitida de nicotina de bobinas recubiertas con 200 µg nicotina fue de 99.5% de dosificación aplicada (6.8% SD) mientras el promedio de recuperación de m-salicilato fue de 101.8% comparado con la dosificación aplicada (6.3% SD). Ambas tenían mínima deposición/residual sobre las láminas y la caja de la ruta aérea. Adicionalmente, un análisis del resultado de relaciones molares de nicotina a ion contrario para dosificación aplicada y dosificación emitida, muestra que se conserva la relación 1:1 durante el proceso de vaporización y captura.

Pureza del aerosol

Se capturaron aerosoles con el procedimiento de dosificación emitida, con extracciones llevadas a cabo en acetonitrilo/agua 50/50. La pureza del aerosol es definida por las entidades de nicotina y el salicilato. El fragmento de nicotina parece vaporizarse de modo casi completamente intacto, con mínima degradación ($\leq 0.5\%$). Se detectaron pequeñas cantidades de miosmina. La figura 8 muestra un cromatograma de una carrera de muestra típica sobre el método de impureza de nicotina.

El desafío de varias sales de nicotina, tales como el tartrato, ha sido la descomposición del ácido. Lo que complica la situación adicionalmente es el desafío analítico en la observación de sus subproductos de degradación, dado que estos ácidos carboxílicos son moléculas pequeñas con mínima absorción en UV. Por fortuna, el m-salicilato tiene algunas ventajas a este respecto. Fue posible desarrollar un método por HPLC para discriminar la degradación de m-salicilato. Se han detectado cantidades mínimas ($\leq 0.5\%$) de productos de degradación de ácido m-salicílico. La figura 9 muestra un cromatograma de una carrera de muestra típica sobre el método de impureza de m-salicilato.

Una preocupación adicional del ácido m-salicílico fue la posible formación de fenol. El fenol ha sido detectado como un producto de descomposición de o-salicilato de nicotina en niveles de ~0.1-0.5%. Mientras el fenol es una molécula relativamente ubicua, existen algunos reportes de genotoxicidad e irritación.

5 Utilizando un método de LC sensible para la detección de fenol, este método no observó fenol en aerosoles de m-salicilato de nicotina. Dada la sensibilidad del método, puede estimarse un contenido máximo de aproximadamente 0.013% de fenol en los aerosoles de m-salicilato de nicotina. Una aproximación complementaria para evaluar la pureza del aerosol, es el cálculo del balance de masa, es decir, la comparación de la cantidad de dosificación aplicada con la dosificación emitida más las cantidades residuales de nicotina e ion contrario. La comparación de las cantidades y relación de nicotina y ácido m-salicílico en el fármaco aplicado vs. el emitido + residual, muestra que, a diferencia de la tremenda disparidad vista en sales tales como bitartrato de nicotina, el balance de masa de ambas entidades es aproximadamente 100% y la relación en el aerosol es consistente con la de la dosificación aplicada.

Resultados de tamaño de partícula del aerosol

15 Se condujeron experimentos de tamaño de partícula en el Next Generation Impactor (NGI). La tasa de flujo de aire fue ajustada a 30 LPM. Se evaporaron arreglos de lámina recubiertos con 200 µg de equivalente de nicotina (aproximadamente 370 g de total de m-salicilato de nicotina), usando una caja de interruptor de cartucho de dosificación EMD, con ajustes similares a los experimentos de dosificación emitida. Dentro de cada conjunto NGI se vaporizaron cuatro a once láminas y se analizaron tazas con 4 ml de acetonitrilo en agua 50% (v/v). Inicialmente, las tazas NGI desnudas dieron como resultado bajos valores de MMAD, con un promedio de 0.7 µm. Se atomizó luego silicona sobre las tazas para reducir los efectos de rebote vistos frecuentemente con experimentos de tamaño de partícula. Las tazas a las que se atomizó silicona no tuvieron efecto sobre el MMAD, aunque el balance de masa mejoró ligeramente, incrementando la recuperación de nicotina de 76% de dosificación aplicada como recubrimiento para tazas desnudas hasta 89% sobre tazas con silicona. Las tazas de NGI fueron luego recubiertas con una capa delgada de ácido benzoico 1% (p/v) para reducir el rebote y la volatilidad de nicotina. Se depositó con pipeta dentro de cada taza una alícuota de la solución, y se movieron las tazas en espiral para hacer más rápida la cobertura de la superficie. La presencia de ácido benzoico aumentó el MMAD hasta 0.9 µm, mientras la recuperación de nicotina mejoró hasta 93% de dosificación aplicada como recubrimiento. La figura 10 muestra la distribución de tamaño de partícula entre las diferentes etapas del agente de impacto para estos ajustes.

Experimentos adicionales para determinar los efectos de la uniformidad y espesor del recubrimiento de ácido benzoico (variando el número de atomizaciones desde una botella de atomización) mostraron mínima diferencia con el MMAD, con resultados que variaron de 0.8 a 1.0 µm. Véase la figura 11. El tamaño de partícula es aproximadamente 1 µm, o sólo ligeramente menor, lo cual sería apropiado para la deposición pulmonar. Es probable que los aerosoles de m-salicilato de nicotina crezcan algo en la atmósfera húmeda (aproximadamente 100% de HR) dentro del tracto respiratorio.

Ejemplo 8

Estabilidad

La volatilidad innata de la base de nicotina libre puede ser aumentada de manera importante una vez se une a un ion contrario ácido. La estabilidad de la nicotina en la forma resultante de sal puede variar ampliamente, impactando finalmente su atractivo para consideración comercial. Ciertas configuraciones del empaque pueden mitigar la pérdida de nicotina. Los resultados experimentales previos sugieren que la pérdida de nicotina es detenida una vez se alcanza la presión de vapor de equilibrio de la nicotina. Se cree que el descenso del punto de presión de vapor de equilibrio minimiza la pérdida total de nicotina. Para este estudio, se probaron diferentes configuraciones de empaque, para investigar las siguientes variables: material del contenedor, presencia de adjuntos, y volumen total del espacio. Los materiales del contenedor consistían en vidrio o bolsas de múltiples láminas. El vidrio es impermeable a los vapores. Una vez el volumen total del contenedor de vidrio ha sido inundado con vapores de nicotina y ocurre cualquier adsorción superficial, se alcanza el equilibrio y no debería observarse pérdida adicional de nicotina. Aunque la lámina también es impermeable, la superficie interior de la bolsa está recubierta con un copolímero ácido de etileno que promueve la absorción de vapor. el copolímero debería conducir a una mayor pérdida de nicotina dentro de una bolsa, que un vial de vidrio, del mismo volumen total.

La presencia de adjuntos, tales como una caja de cartucho de fármaco, es un escenario probable para el producto comercial final. La composición del adjunto afectará el punto de presión de vapor de equilibrio, si él absorbe preferencialmente vapores. Para este estudio, se introdujo un adjunto de policarbonato con un área de superficie de ~ 150 cm² en los escenarios de vial de vidrio y bolsa. Finalmente, se examinó el volumen total del empaque. Cuanto más pequeño sea el espacio disponible, más pronto puede alcanzarse la presión de equilibrio. Los contenedores abiertos representan el escenario de peor caso, dado que el espacio infinito indica que nunca se puede alcanzar la presión de equilibrio. Para ajustar el experimento, se recubrieron por atomización láminas de prueba con una huella de 1 x 2 cm de m-salicilato de nicotina hasta un espesor de ~11 µg nicotina/mm² equivalente a una dosificación de recubrimiento de 200 µg de equivalente de nicotina sobre una lámina EMD). Después de que se ensayaron

aleatoriamente algunas láminas de prueba respecto a la dosificación aplicada por recubrimiento en el momento inicial, se colocaron en uno de los siguientes contenedores las láminas remanentes:

- Vial tapado de vidrio (~ 40 ml de volumen)
- 5 • bolsa estándar sellada en caliente (~ 133 mm x 87 mm)
- bolsa estándar sellada en caliente, almacenada con material de policarbonato (área superficial de ~150 cm²)
- vial no tapado de vidrio (el mismo vial de la primera viñeta)
- bolsa estándar (semisellada) con broche para apretar papel (~133 mm x 87 mm)
- vial tapado de vidrio, almacenado con policarbonato
- 10 • media bolsa sellada en caliente (~69 mm x 87 mm)
- disco de Petri no cubierto

Las láminas de prueba empacadas fueron almacenadas a 40°C (horno) o 25°C (gabinete de laboratorio), sin control de humedad relativa. En momentos predeterminados, se lavaron tres láminas de cada condición con 5 ml de acetoneitrilo en agua 50% v/v se analizaron en el HPLC respecto al contenido de nicotina y m-salicilato.

En la Figura 14 y Figura 15 se presentan los resultados para las muestras de 40 °C. Solamente dos condiciones exhiben pérdida continua de nicotina a través de la duración del almacenamiento: el vial abierto de vidrio y el disco de Petri no cubierto. Todas las otras condiciones en las cuales el empaque estaba sellado, demostraron una estabilización de la volatilidad de nicotina, después de una pérdida inicial.

Las bolsas selladas de tamaño estándar que contenían material de policarbonato parecen ser la peor de las condiciones de nicotina estabilizada (pérdida del contenido de nicotina de ~ 20%). La sal de nicotina aplicada como recubrimiento por atomización fue expuesta a la capa de copolímero y el adjunto de policarbonato y el volumen total era dos veces el de la bolsa de tamaño medio. Todas las otras condiciones de nicotina estabilizada perdieron ≤ 10% de su contenido de nicotina.

La condición de disco de Petri tuvo la pérdida más rápida de nicotina debida a su configuración de almacenamiento. La totalidad de la superficie de la lámina recubierta por atomización estuvo expuesta continuamente al ambiente exterior. Entre tanto, las láminas en los viales abiertos de vidrio fueron almacenadas de manera vertical en un vial estrecho con solamente un pequeño diámetro del espacio expuesto al exterior, reduciendo de ese modo la tasa de pérdida.

El ácido m-salicílico parece ser muy estable, sin importar la configuración del empaque. La condición de disco de Petri es el escenario de peor caso debido a su máxima exposición al ambiente exterior. Sin embargo, después de cuatro semanas de almacenamiento a 40°C con mínima humedad, el contenido de m-salicilato permaneció en ~80% del inicial. De otro modo, los resultados de estabilidad están en el intervalo de aproximadamente 100-110% del inicial para todas otras las configuraciones, después de 16 semanas de almacenamiento.

Los resultados para las muestras almacenadas a 25°C son especialmente prometedores. La pérdida de nicotina para todas las condiciones hasta 18 semanas de almacenamiento estuvieron dentro de 7% de la inicial, excepto para la condición de disco de Petri (pérdida del contenido de nicotina del 13% a 18 semanas). El contenido de ácido m-salicílico fue estable para todas las ocho condiciones.

Pérdida de nicotina y ácido m-salicílico debida a la volatilidad y efectos higroscópicos: Las sales de nicotina pueden sufrir problemas de volatilidad y también ser bastante higroscópicas. Por ejemplo, el sulfato de nicotina absorbe agua tan fácilmente, que es despachado en solución acuosa. Se evaluaron los efectos higroscópicos sobre m-salicilato de nicotina, para 2 dosificaciones en dos condiciones, 22°C/44% de HR (condición ambiente) y 40°C/75% de HR. De acuerdo con la ecuación de Antoine para agua, 40°C/75% de HR se traduce en humedad supersaturada a 22°C. Cada arreglo recubierto con EMD fue colocado plano sobre un disco de Petri (sin una tapa) que luego fue almacenado a 22°C/44% de HR o 40°C/75% de HR. En cada punto del tiempo, se retiraron del arreglo aleatoriamente por lo menos 4 láminas individuales, y se sometió cada lámina a extracción con 1.5 ml de ACN/agua 50/50 para determinación de dosificación aplicada por recubrimiento.

Los resultados globales de nicotina para las condiciones de 40-µg/lámina y 170-µg/lámina son resumidos como sigue. Véase la Figura 14. Para la dosificación de 40 µg/lámina, las películas aplicadas por recubrimiento fueron relativamente estables (definido como pérdida no mayor a 20%) por hasta 4 horas a 60°C/35% de HR, 5 días a 35°C/80% de HR, y 4 semanas a 22°C/60% de HR. Para la dosificación de 170 µg/lámina, las películas aplicadas por recubrimiento son estables durante por lo menos 8 horas a 60°C/35% de HR, 7 días 35°C/80% de HR, 13 días 25°C/90% de HR y 4 semanas 22°C/60% de HR. Los resultados de estabilidad demuestran que a través de todas las condiciones de estabilidad, las películas aplicadas por recubrimiento más gruesas (170 µg/lámina) son significativamente más estables que las películas aplicadas por recubrimiento más delgadas (40 µg/lámina). Los resultados de ácido m-salicílico para 40 µg/lámina y 170 µg/lámina son resumidos como sigue. Véase la figura 15. El ácido m-salicílico pareció

ser relativamente estable para todas las condiciones, excepto para la dosificación de 40 µg/lámina a 25°C/90% de HR. Por fortuna, este problema puede ser mitigado incrementando el espesor de película aplicada por recubrimiento.

Estabilidad mecánica

5 Se probó la fragilidad del recubrimiento por atomización, usando dos arreglos de lámina recubiertos con ~200 µg de nicotina por lámina (~11 µg nicotina/mm², lo cual es aproximadamente una película 21 de m-salicilato de nicotina con espesor de 21 µm). Se ensayaron cinco láminas de cada arreglo para la dosificación aplicada por recubrimiento, antes de la caída. Se colocó luego cada arreglo de lámina dentro de un cartucho de dosificación, sellado dentro de un tubo
10 plástico, y se dejó caer 3 veces sobre el piso desde una altura de aproximadamente 1 metro. Se ensayaron cinco láminas adicionales de cada arreglo respecto a la dosificación aplicada por recubrimiento, después de la caída. Se encontró que la dosificación aplicada por recubrimiento, dentro de los arreglos de lámina, era 0.1 y 1.4% mayor para el después de la caída comparado con el antes de la caída, con un promedio de ~0.8%. En estas circunstancias, estas
15 diferencias son insignificantes y muestran que, incluso los recubrimientos de m-salicilato de 200 µg equivalentes de nicotina sobre las láminas de EMD, son mecánicamente estables.

Tabla 3. Resultados de la prueba de estabilidad mecánica

Espesor de película desgastada (µm)*	Condición de prueba	Dosificación de nicotina aplicada por recubrimiento (promedio ± 1 desviación estándar)	Dosificación de m-salicilato aplicada por recubrimiento (promedio ± 1 desviación estándar)
29	Antes de la caída	275 ± 3	247 ± 1
	Después de la caída	277 ± 3	244 ± 3
37	Antes de la caída	347 ± 6	311 ± 0
	Después de la caída	335 ± 6	299 ± 7
*Asumiendo densidad unitaria (1g/cm ³)			

20 En un estudio de seguimiento, se estudió el efecto del espesor sobre la integridad mecánica de la película. En este experimento, se ensayaron tres láminas de un arreglo respecto a la dosificación aplicada por recubrimiento, antes de la caída. Se colocó luego cada arreglo de lámina dentro de un cartucho de dosificación, sellado dentro de un tubo
25 plástico, y se le dejó caer 5 veces sobre el piso desde una altura de aproximadamente 1 metro. Luego se ensayaron tres láminas de cada arreglo respecto a la dosificación aplicada por recubrimiento, después de la caída. Los datos indican que espesores de película correspondientes a 350 µg de nicotina (espesor de aproximadamente ~37 µm) comienzan a mostrar signos de fragilidad - descascaramiento del fármaco. No se perdió el fármaco después de la
caída, para películas con espesor de ~29 µm. Por ello, para propósitos mecánicos, el espesor de película de m-salicilato de nicotina no debería exceder aproximadamente 30 micrones.

30 Ejemplo 9

Dispositivos

35 Dispositivo 1: El diseño básico, como se muestra en la Figura 16, ha sido probado en la plataforma Electric Multi Dose (EMD). El empaque eficiente de lámina se traduce en un gran número de dosificaciones. Las láminas son recubiertas fácilmente vía el proceso de atomización.

40 Dispositivo 2: Véase la Figura 17. Las dosificaciones están en la forma de pequeñas bobinas, enrolladas a partir de un alambre, tal como Ni-cromo, sólido que tiene resistencia. Las bobinas están conectadas de manera que la bobina más alejada de la boquilla ofrece la ruta de mínima resistencia. El diámetro del alambre es seleccionado de manera que una explosión de corriente corta calentará aquella bobina primero, y a continuación soplará el punto de conexión del fusible (punto rojo). En ese momento, la bobina está gastada y ya no está conectada al circuito. En el siguiente ciclo de calentamiento, la siguiente bobina presenta la ruta de mínima resistencia, de modo que se convierte en la siguiente dosificación. El ciclo continúa hasta que todas las dosificaciones están consumidas. El diseño de respaldo
45 de dosificación individual puede ser implementado sin software. Puede ser una unidad desechable. El factor de forma puede ser similar a un cigarrillo. Puede hacerse uso de tecnología de unión de alambres, para anexar bobinas. Puede ser convertido a elementos de calentamiento controlados por software.

5 Dispositivo 3: Véase la Figura 18. El dispositivo depende de la misma aproximación de fusibles que el dispositivo 2, pero emplea láminas en vez de bobinas enrolladas a partir de un alambre. Puede implementarse un diseño de respaldo de dosificación individual, sin software. El dispositivo puede ser una unidad desechable. El factor de forma es cercano a un cigarrillo. Hay una eficiente disposición de área lo que se traduce en mayor número de dosificaciones por dispositivo. Hay sólo dos puntos de conexión. La ejecución de área reducida para la fusión es lograda fácilmente con la bobina. El dispositivo puede ser convertido fácilmente a elementos de calentamiento controlados por software. Las láminas planas serán recubiertas fácilmente mediante un proceso de atomización.

10 Dispositivo 4: Véase la Figura 19. Este dispositivo depende de la misma aproximación de fusibles que los dispositivos 2 y 3. Emplea láminas que están envueltas en una forma tubular, para permitir un factor de forma similar a un cigarrillo.

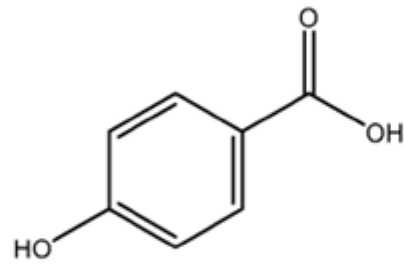
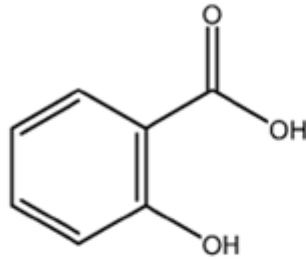
15 La descripción de la presente invención ha sido presentada para propósitos de ilustración y descripción, pero no se pretende que sea exhaustiva o limitante de la invención, a la forma divulgada. El alcance de la presente invención está limitado solamente por el alcance de las siguientes reivindicaciones. La realización mostrada en las figuras fue elegida y descrita con objeto de explicar mejor los principios de la invención, la aplicación práctica, y habilitar a otros de destreza ordinaria en la técnica, para entender la invención.

REIVINDICACIONES

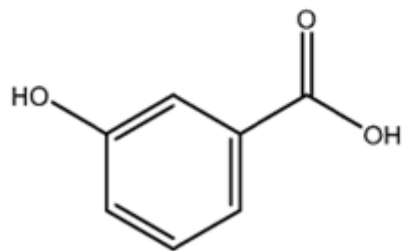
1. Una sal de nicotina que comprende sal de nicotina y ácido 3-hidroxibenzoico.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende sal de nicotina y ácido 3-hidroxibenzoico, en la que dicha composición es formulada para administración mediante inhalación, a un sujeto que la necesita.
3. La sal de nicotina de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento de ansiedad por nicotina y/o efectuar la cesación del fumar.
- 10 4. La sal de nicotina para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha sal es administrada por inhalación.
5. La sal de nicotina para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha sal es administrada mediante inhalación de un aerosol de condensación que comprende dicha sal.
- 15

Figura 1

Ácido orto-salicílico



Ácido para-salicílico



Ácido 3- hidroxibenzoico
Ácido metasalicílico

Figura 2

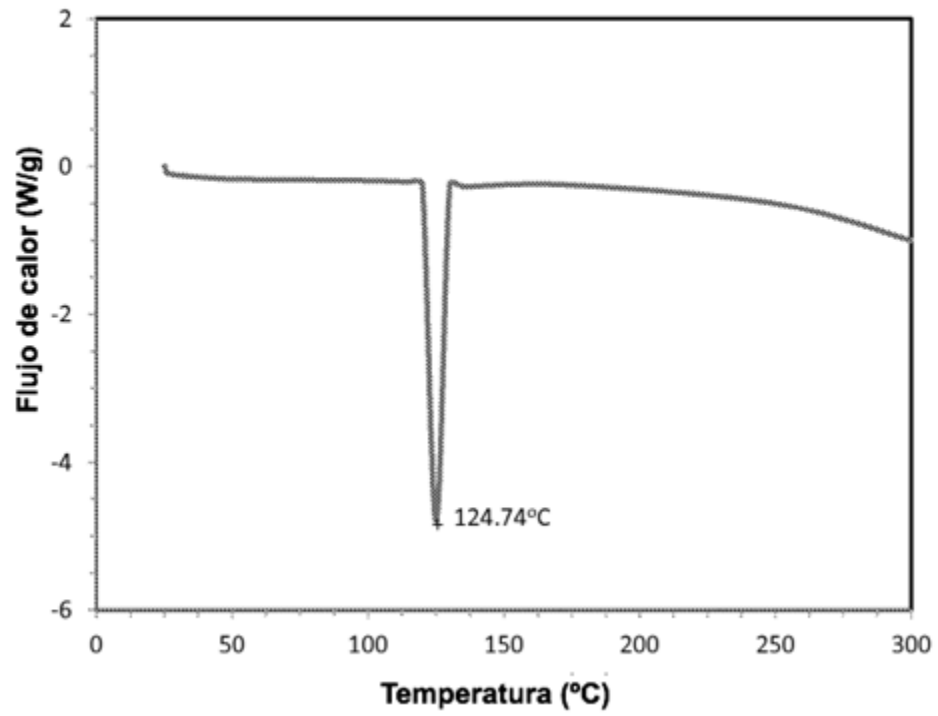


Figura 3

Isómero orto

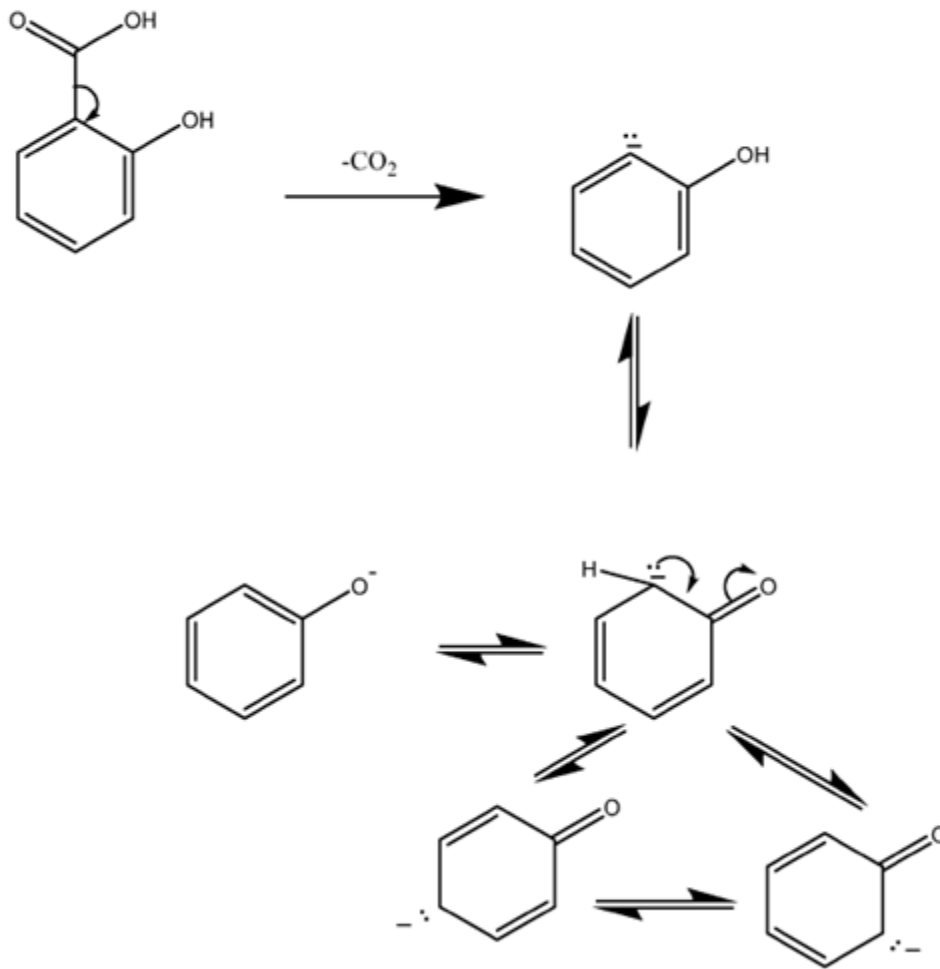


Figura 4

Isómero para

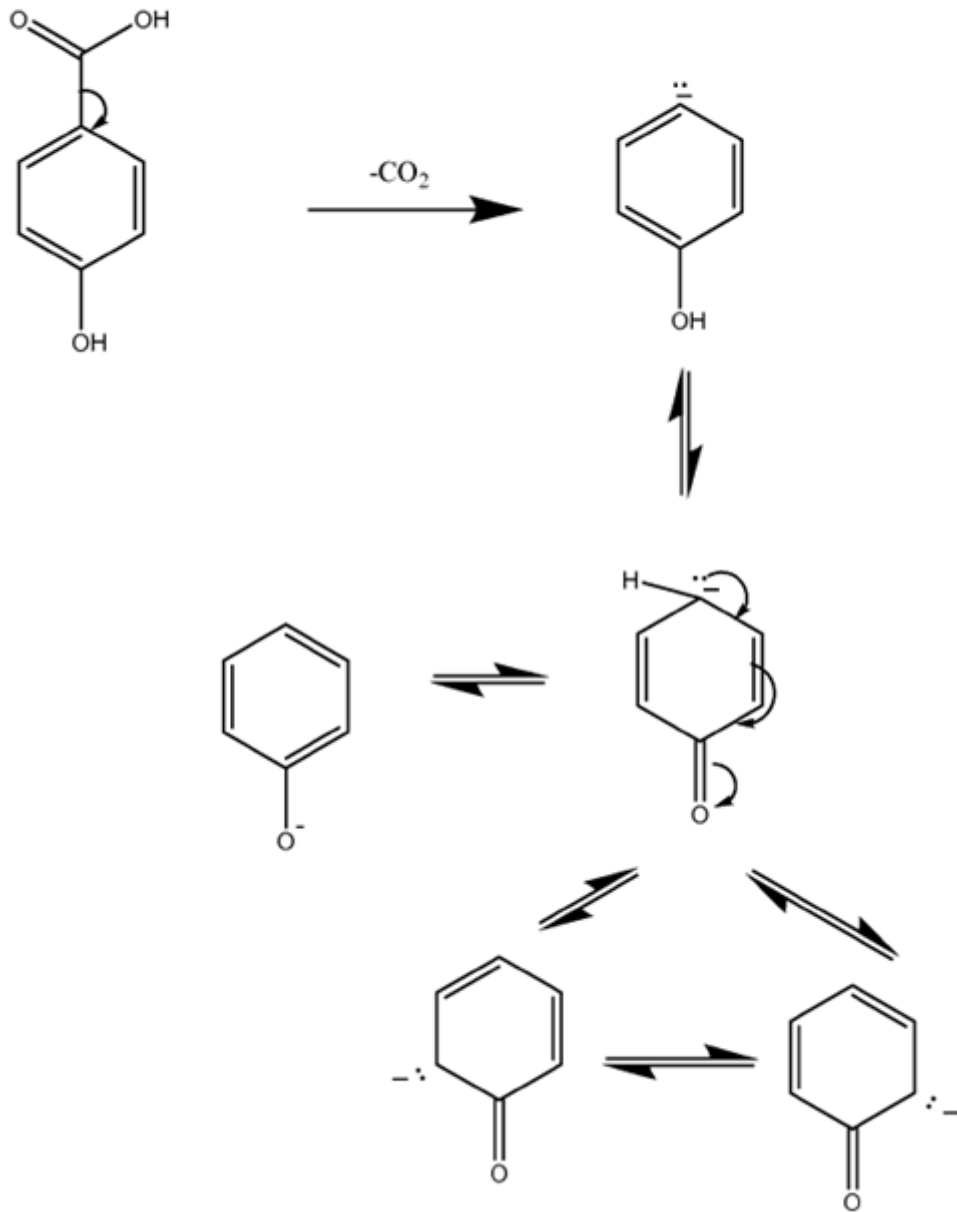


Figura 5

Isómero meta

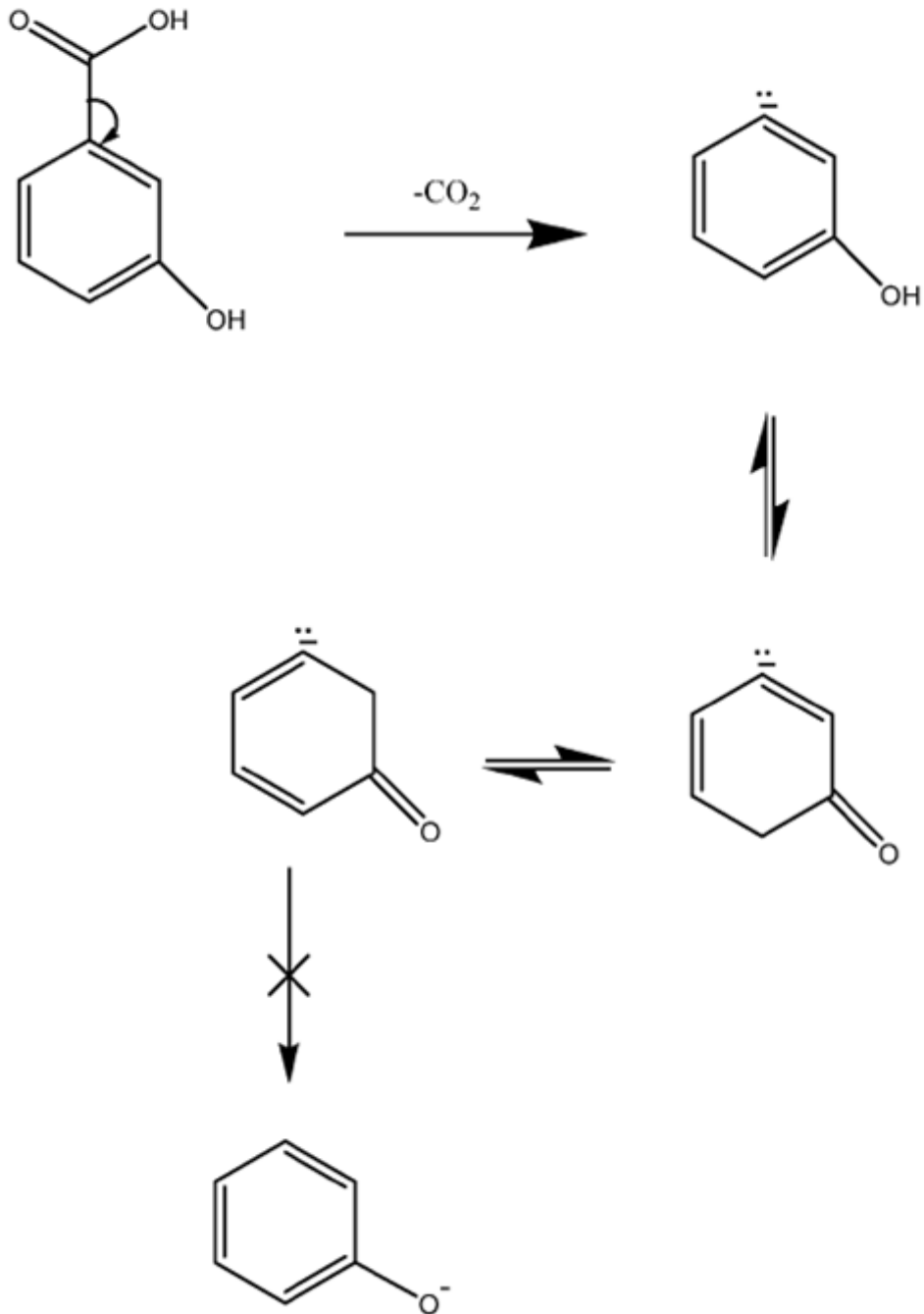


Figura 6

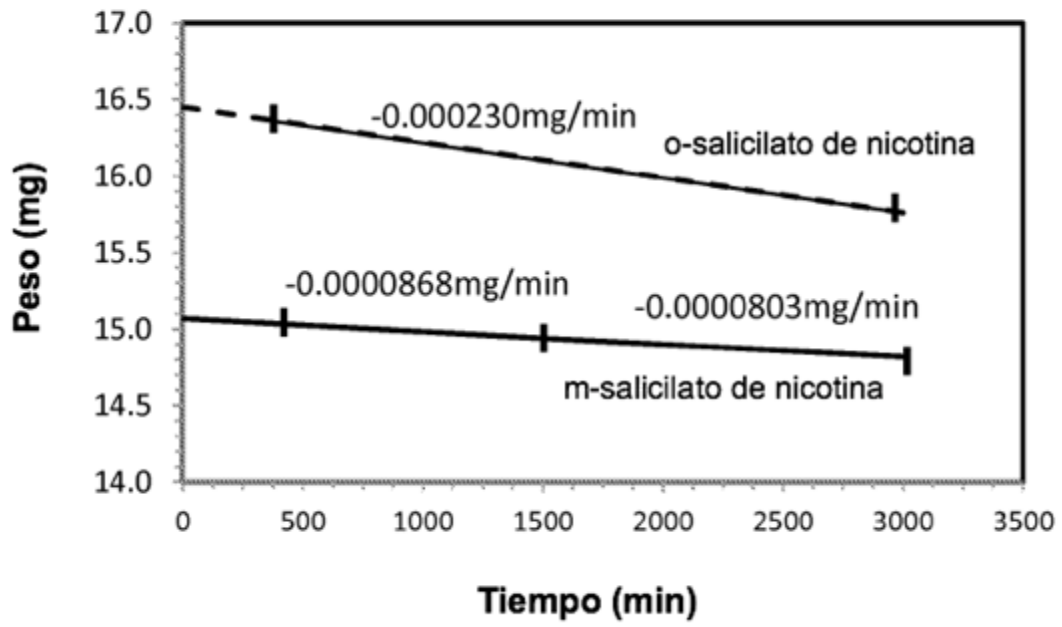


Figura 7

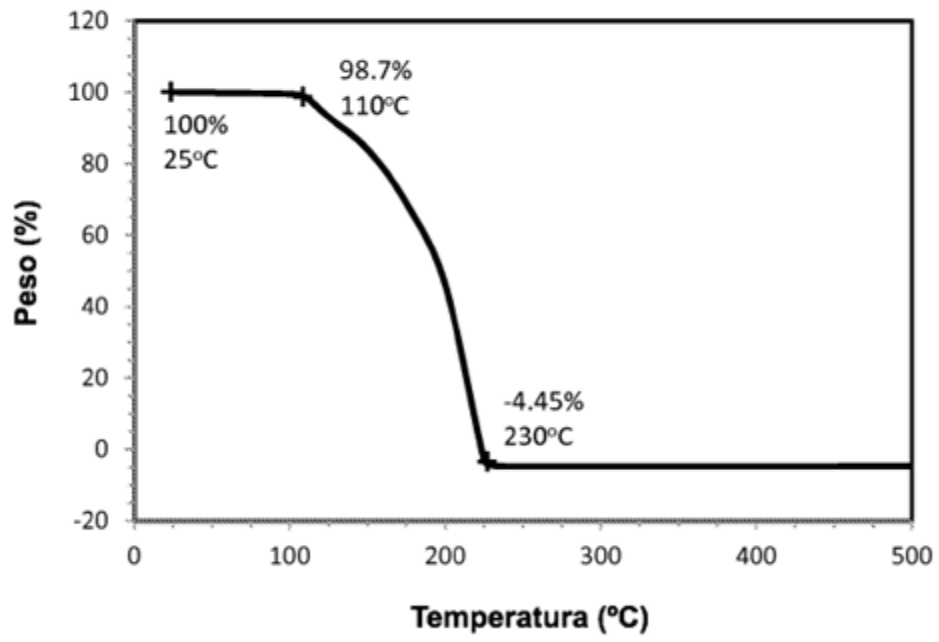


Figura 8

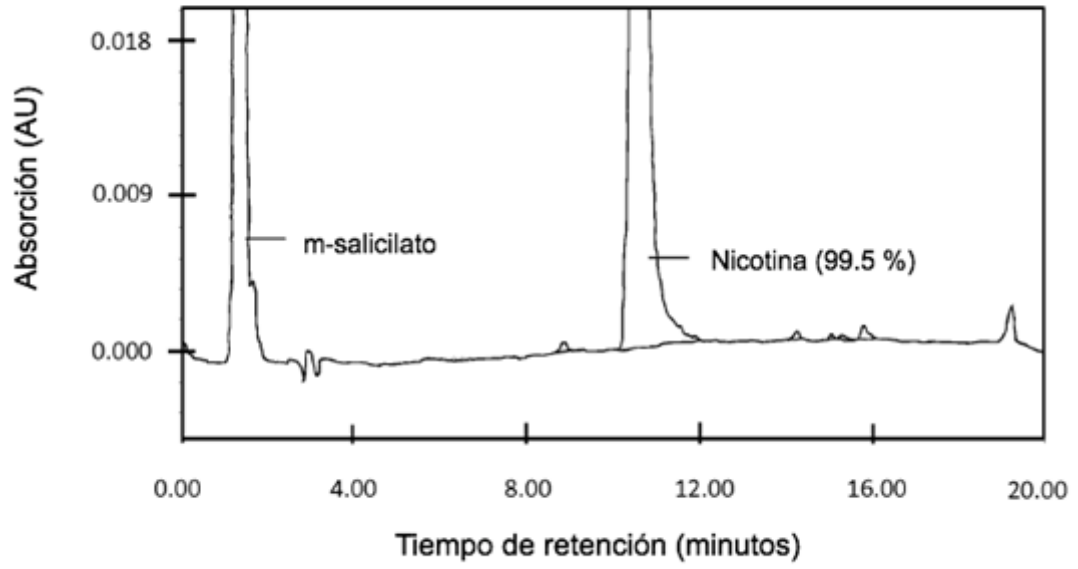


Figura 9

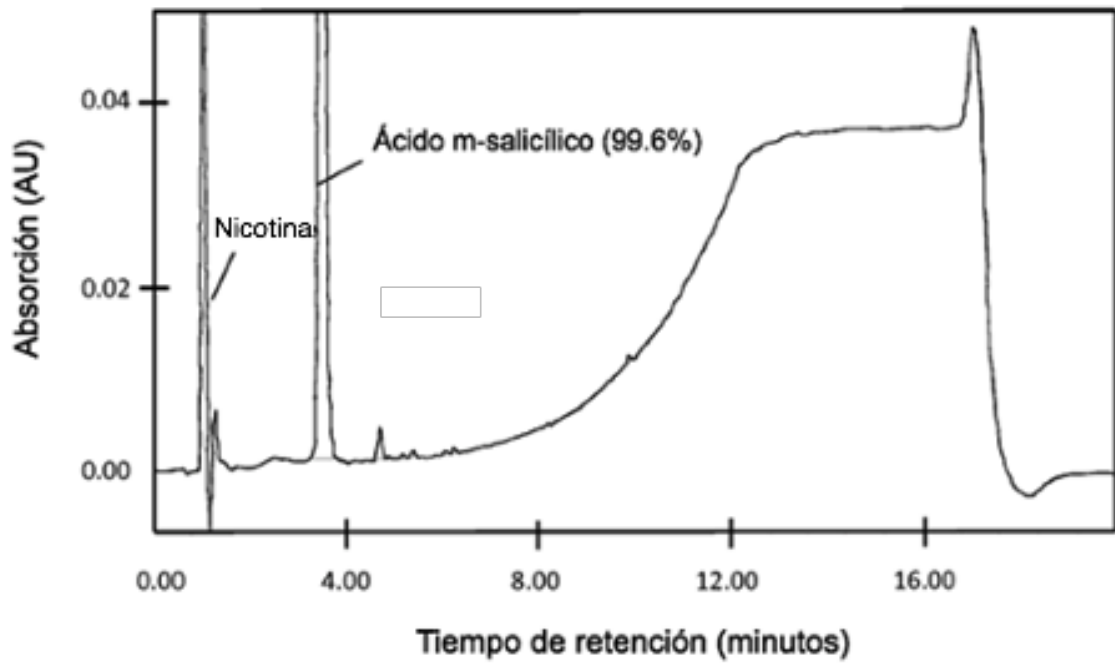


Figura 10

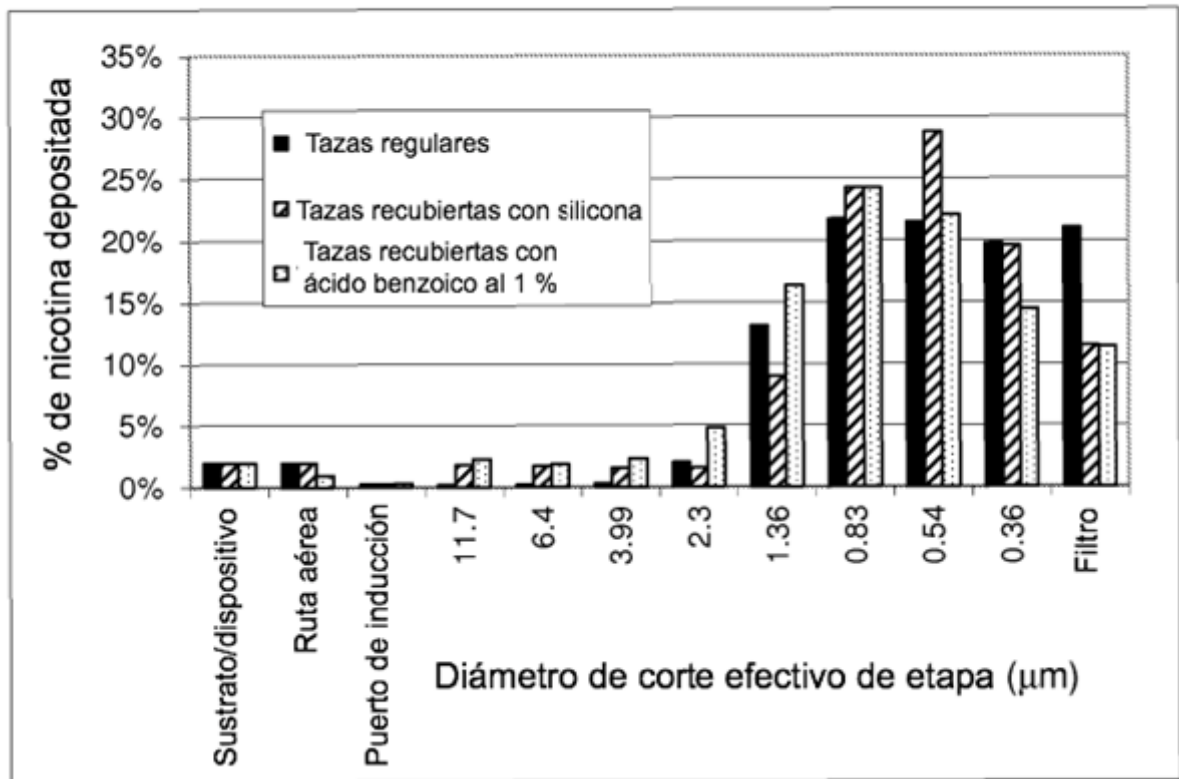


Figura 11

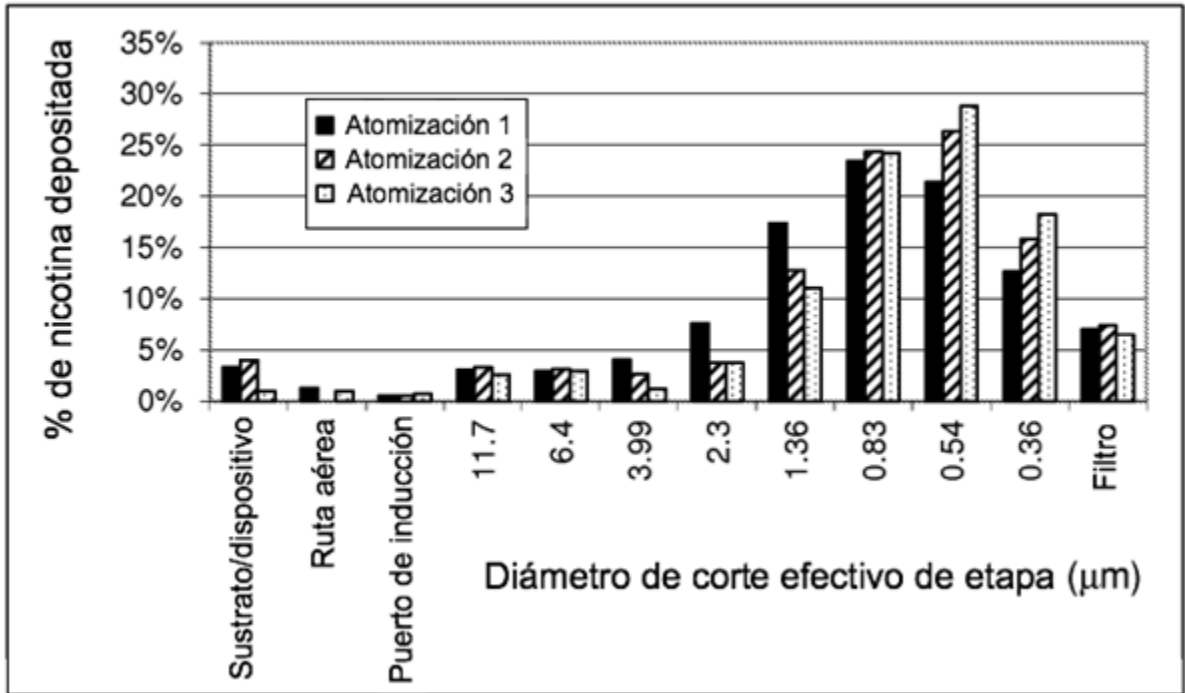


Figura 12

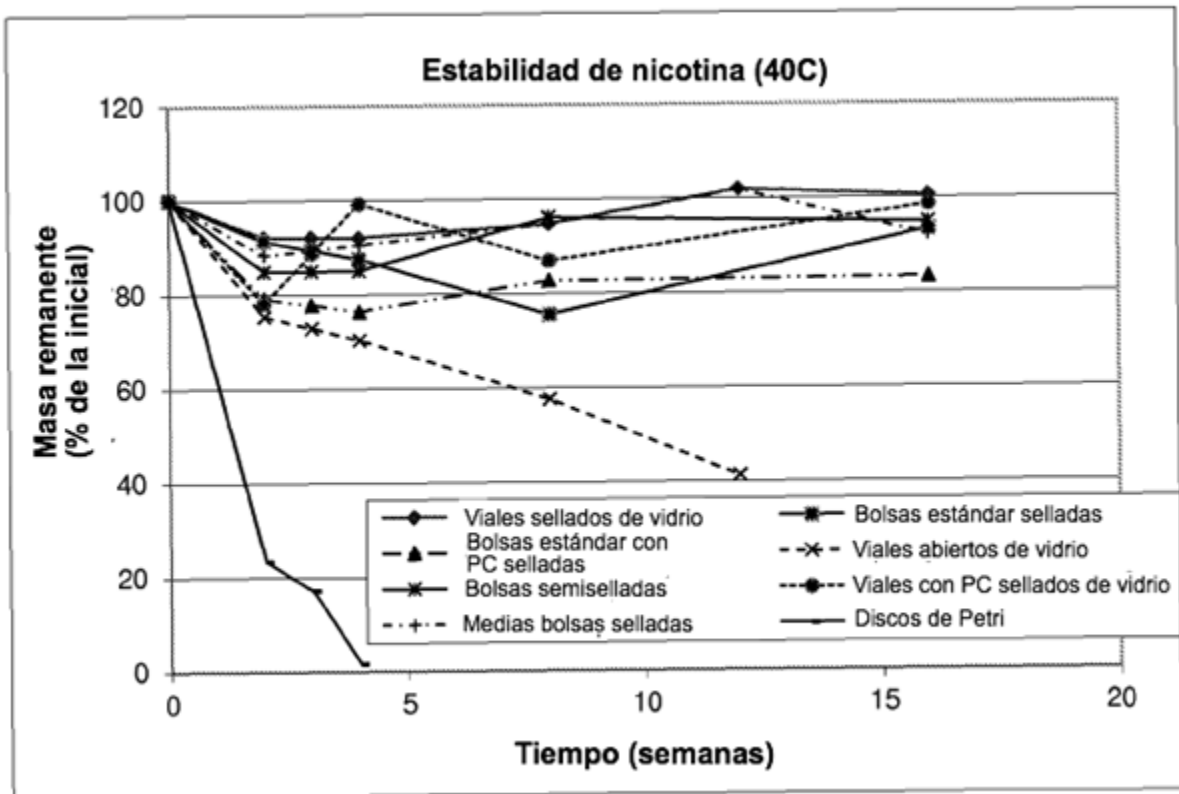


Figura 13

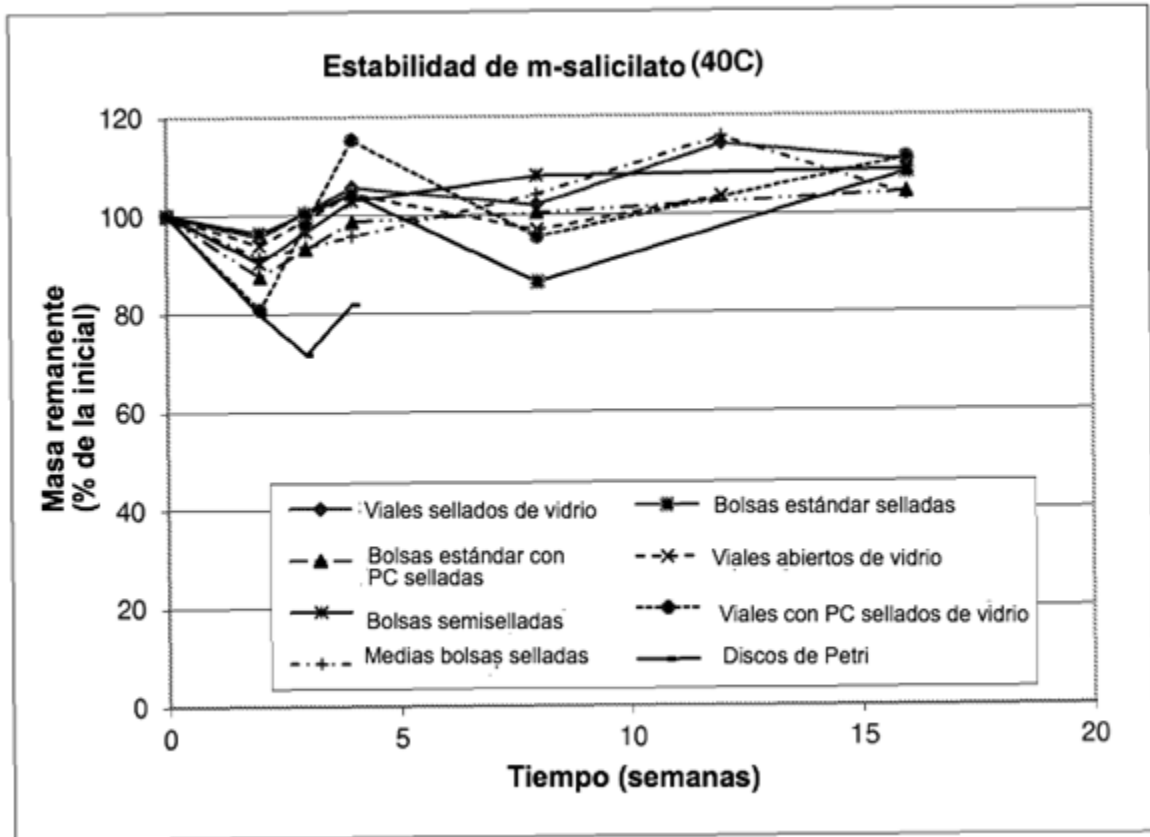


Figura 14

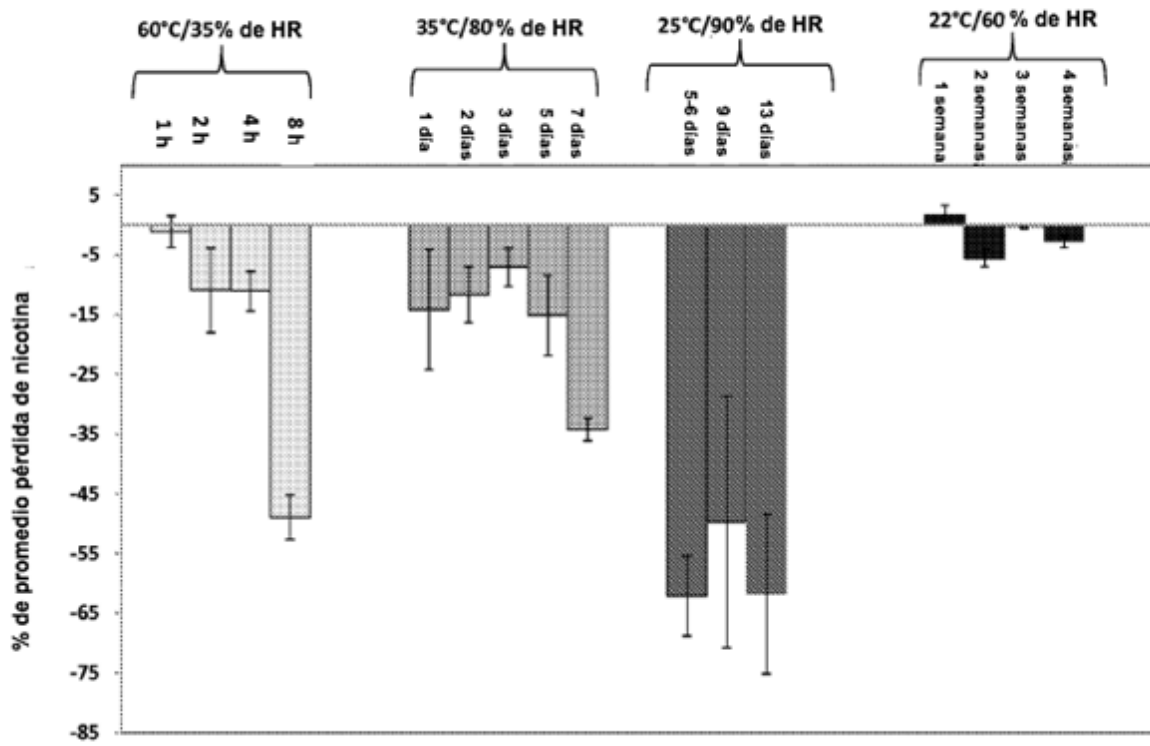


Figura 15

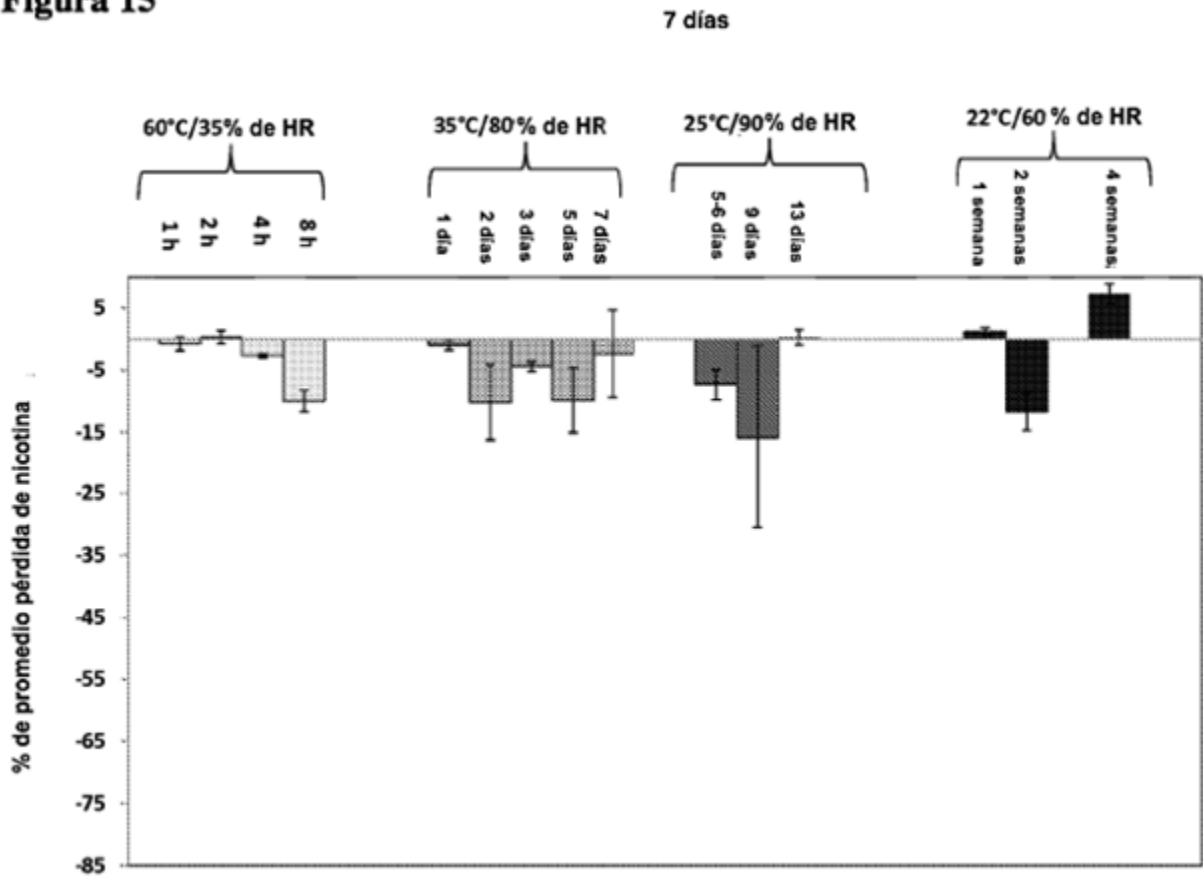


Figura 16

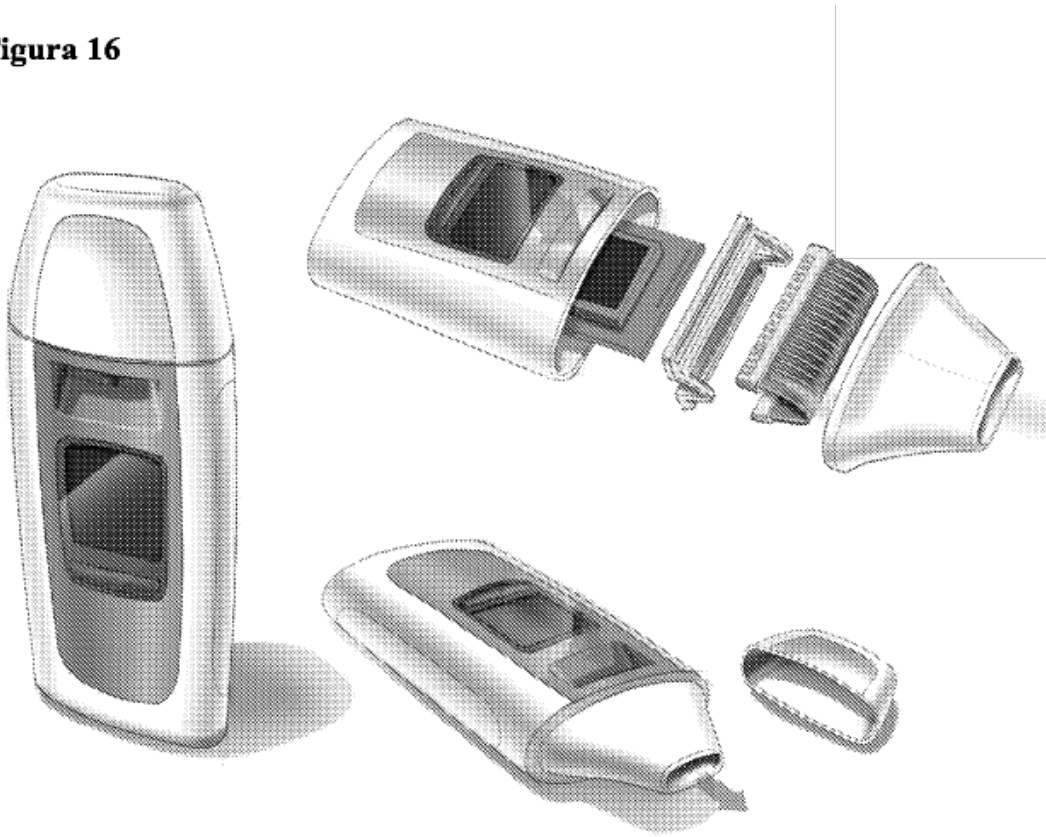


Figura 17

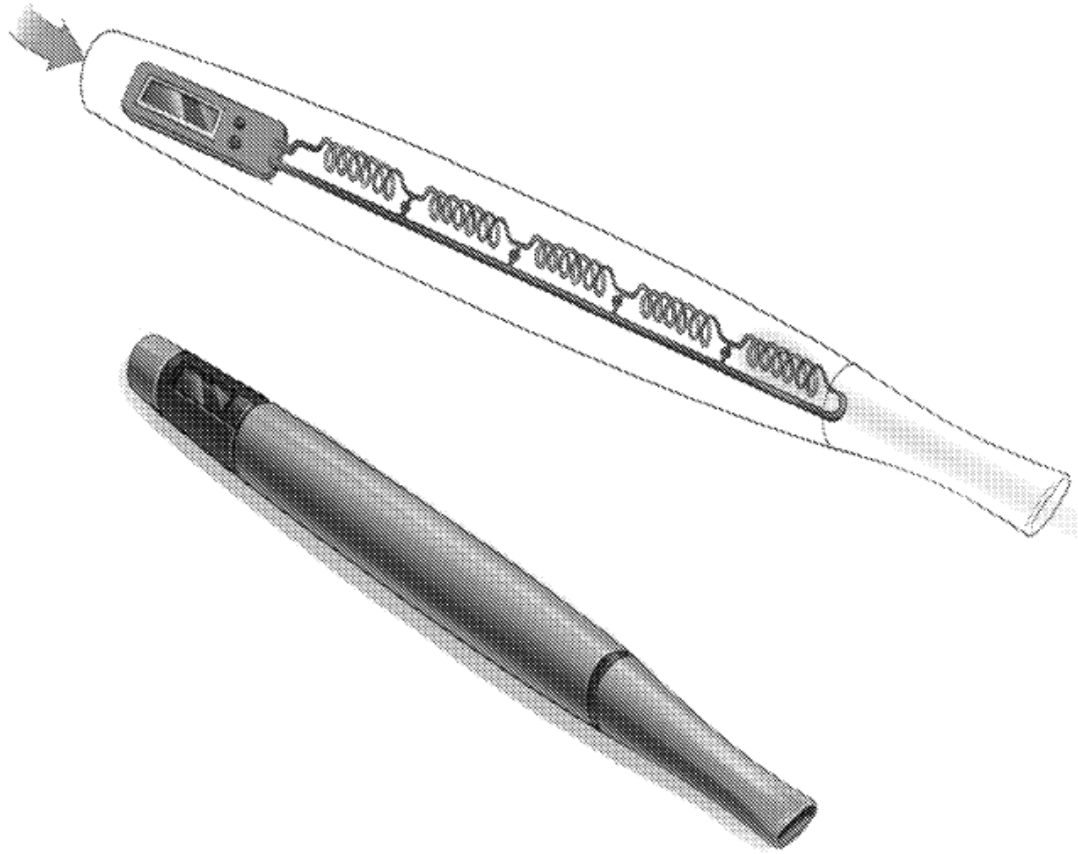


Figura 18

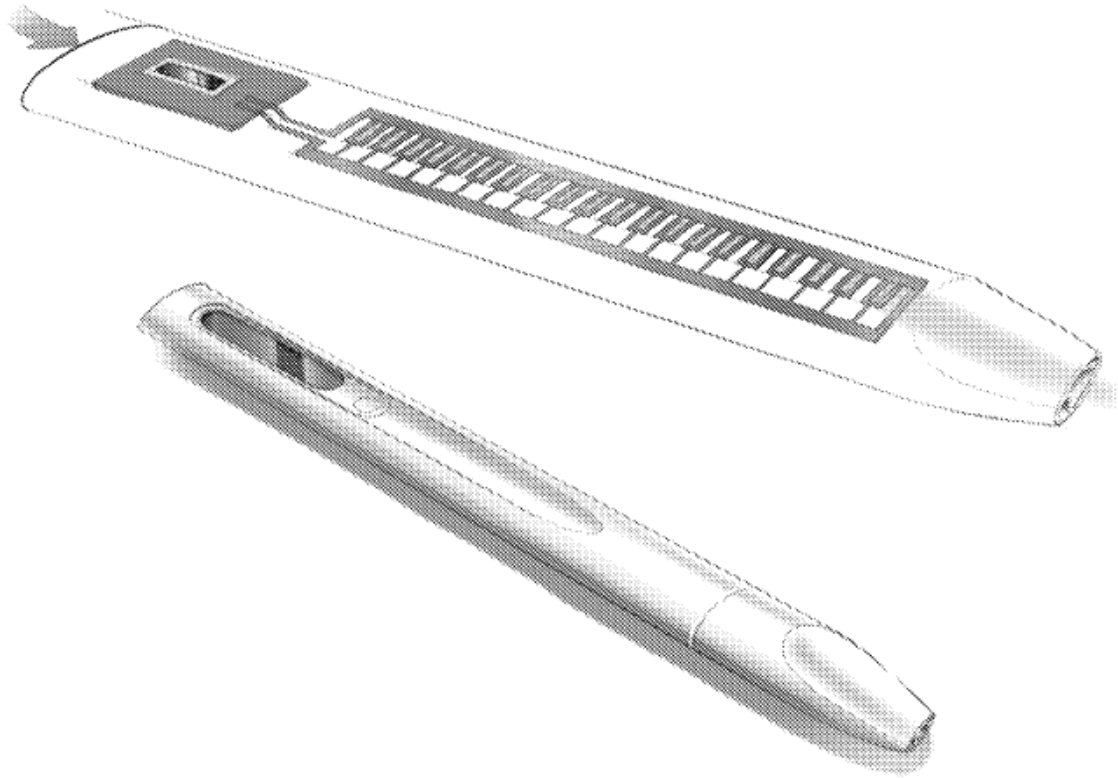


Figura 19

