



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 594**

51 Int. Cl.:

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08014271 .4**

96 Fecha de presentación : **17.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1987823**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54

Título: **Aerosol de condensación que contiene zaleplon para inhalación.**

30

Prioridad: **24.05.2001 US 294203 P**
05.09.2001 US 317479 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2010

73

Titular/es: **ALEXZA PHARMACEUTICALS, Inc.**
2091 Stierlin Ct.
Mountain View, California 94043, US

72

Inventor/es: **Rabinowitz, Joshua y**
Zaffaroni, Alejandro C.

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 341 594 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

Aerosol de condensación que contiene zaleplon para inhalación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la administración de hipnóticos sedantes mediante una vía por inhalación. Específicamente se refiere a aerosoles que contienen hipnóticos sedantes que se usan en terapia de inhalación.

10 Antecedentes de la invención

Hay varias composiciones actualmente comercializadas como hipnóticos sedantes. Las composiciones contienen al menos un principio activo que proporciona efectos terapéuticos observados. Entre los principios activos administrados en composiciones de hipnóticos sedantes están zolpidem, zaleplon y zopiclona.

15 Se desea proporcionar una nueva vía de administración para hipnóticos sedantes que produzca rápidamente concentraciones en plasma máximas del compuesto. La provisión de una ruta tal es un objeto de la presente invención.

20 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a la administración de hipnóticos sedantes mediante una vía por inhalación. Específicamente se refiere a aerosoles que contienen hipnóticos sedantes que se usan en terapia de inhalación.

25 En un aspecto de composición de la presente invención, el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 5 por ciento en peso de un hipnótico sedante. Preferentemente, las partículas comprenden al menos el 10 por ciento en peso de un hipnótico sedante. Más preferentemente, las partículas comprenden al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de un hipnótico sedante.

30 Normalmente, el aerosol tiene una masa de al menos 10 μg . Preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 100 μg . Más preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 200 μg .

35 Normalmente, las partículas comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 5 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 2,5, 1, 0,5, 0,1 ó 0,03 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes.

40 Normalmente, las partículas comprenden menos del 90 por ciento en peso de agua. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 80 por ciento en peso de agua. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 70 por ciento, 60 por ciento, 50 por ciento, 40 por ciento, 30 por ciento, 20 por ciento, 10 por ciento o el 5 por ciento en peso de agua.

45 Normalmente, al menos el 50 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa representando las formas cristalinas menos del 50 por ciento en peso del peso de aerosol total, independientemente de la naturaleza de las partículas individuales. Preferentemente, al menos el 75 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa. Más preferentemente, al menos el 90 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa.

50 Normalmente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^6 partículas/ml. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^7 partículas/ml o 10^8 partículas/ml.

55 Normalmente, las partículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 5 micrómetros. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros. Más preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 2 ó 1 micrómetro(s).

60 Normalmente, la desviación estándar geométrica alrededor del diámetro aerodinámico medio de la masa de las partículas de aerosol es menos de 3,0. Preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,5. Más preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,2.

Normalmente, el aerosol se forma calentando una composición que contiene un hipnótico sedante para formar un vapor y posteriormente permitiendo que el vapor condense en un aerosol.

65 En otro aspecto de composición de la presente invención, el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Preferentemente, las partículas comprenden al menos el 10 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Más preferentemente, las partículas comprenden al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por

ES 2 341 594 T3

ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

5 Normalmente, el aerosol tiene una masa de al menos 10 μg . Preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 100 μg . Más preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 200 μg .

10 Normalmente, las partículas comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 5 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 2,5, 1, 0,5, 0,1 ó 0,03 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

15 Normalmente, las partículas comprenden menos del 90 por ciento en peso de agua. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 80 por ciento en peso de agua. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 70 por ciento, 60 por ciento, 50 por ciento, 40 por ciento, 30 por ciento, 20 por ciento, 10 por ciento o el 5 por ciento en peso de agua.

20 Normalmente, al menos el 50 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa representando las formas cristalinas menos del 50 por ciento en peso del peso de aerosol total, independientemente de la naturaleza de las partículas individuales. Preferentemente, al menos el 75 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa. Más preferentemente, al menos el 90 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa.

25 Normalmente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 0,5 mg/l y 40 mg/l. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 1 mg/l y 20 mg/l. Más preferentemente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 1 mg/l y 10 mg/l.

30 Normalmente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^6 partículas/ml. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^7 partículas/ml o 10^8 partículas/ml.

35 Normalmente, las partículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 5 micrómetros. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros. Más preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 2 ó 1 micrómetro(s).

40 Normalmente, la desviación estándar geométrica alrededor del diámetro aerodinámico medio de la masa de las partículas de aerosol es menos de 3,0. Preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,5. Más preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,2.

45 Normalmente, el aerosol se forma calentando una composición que contiene zaleplon, zolpidem o zopiclona para formar un vapor y posteriormente permitiendo que el vapor condense en un aerosol.

50 En un aspecto de procedimiento de la presente invención, uno de un hipnótico sedante se administra a un mamífero mediante una vía por inhalación. El procedimiento comprende: a) calentar una composición en el que la composición comprende al menos el 5 por ciento en peso de un hipnótico sedante para formar un vapor; y b) dejar que el vapor se enfríe formándose así un aerosol de condensación que comprende partículas que es inhalado por el mamífero. Preferentemente, la composición que se calienta comprende al menos el 10 por ciento en peso de un hipnótico sedante. Más preferentemente, la composición comprende al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de un hipnótico sedante.

55 Normalmente, las partículas comprenden al menos el 5 por ciento en peso de un hipnótico sedante. Preferentemente, las partículas comprenden al menos el 10 por ciento en peso de un hipnótico sedante. Más preferentemente, las partículas comprenden al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de un hipnótico sedante.

Normalmente, el aerosol de condensación tiene una masa de al menos 10 μg . Preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 100 μg . Más preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos 200 μg .

60 Normalmente, las partículas comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 5 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes. Más preferentemente, las partículas comprenden el 2,5, 1, 0,5, 0,1 o el 0,03 por ciento en peso de productos de degradación de hipnóticos sedantes.

65 Normalmente, las partículas comprenden menos del 90 por ciento en peso de agua. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 80 por ciento en peso de agua. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 70 por ciento, 60 por ciento, 50 por ciento, 40 por ciento, 30 por ciento, 20 por ciento, 10 por ciento o el 5 por ciento en peso de agua.

ES 2 341 594 T3

Normalmente, al menos el 50 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa representando las formas cristalinas menos del 50 por ciento en peso del peso de aerosol total, independientemente de la naturaleza de las partículas individuales. Preferentemente, al menos el 75 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa. Más preferentemente, al menos el 90 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa.

5 Normalmente, las partículas del aerosol de condensación administrado tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 5 micrómetros. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros. Más preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 2 ó 1 micrómetro(s).

10 Normalmente, la desviación estándar geométrica alrededor del diámetro aerodinámico medio de la masa de las partículas de aerosol es menos de 3,0. Preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,5. Más preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,2.

15 Normalmente, el aerosol administrado tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^6 partículas/ml. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^7 partículas/ml o 10^8 partículas/ml.

20 Normalmente, la velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables del aerosol de condensación administrado es superior a 10^8 partículas por segundo. Preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 10^9 partículas inhalables por segundo. Más preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 10^{10} partículas inhalables por segundo.

25 Normalmente, el aerosol de condensación administrado se forma a una velocidad superior a 0,5 mg/segundo. Preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 0,75 mg/segundo. Más preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 1 mg/segundo, 1,5 mg/segundo o 2 mg/segundo.

30 Normalmente, el aerosol de condensación administrado da como resultado una concentración en plasma máxima de un hipnótico sedante en el mamífero en menos de 1 h. Preferentemente, la concentración en plasma máxima se alcanza en menos de 0,5 h. Más preferentemente, la concentración en plasma máxima se alcanza en menos de 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 ó 0,005 h (medición arterial).

Normalmente, el aerosol de condensación administrado se usa para tratar insomnio.

35 En otro aspecto de procedimiento de la presente invención, uno de zaleplon, zolpidem o zopiclona se administra a un mamífero mediante una vía por inhalación. El procedimiento comprende: a) calentar una composición en el que la composición comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona para formar un vapor; y b) dejar que el vapor se enfríe formándose así un aerosol de condensación que comprende partículas que es inhalado por el mamífero. Preferentemente, la composición que se calienta comprende al menos el 10 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Más preferentemente, la composición comprende al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

45 Normalmente, las partículas comprenden al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Preferentemente, las partículas comprenden al menos el 10 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Más preferentemente, las partículas comprenden al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

50 Normalmente, el aerosol de condensación tiene una masa de al menos $10 \mu\text{g}$. Preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos $100 \mu\text{g}$. Más preferentemente, el aerosol tiene una masa de al menos $200 \mu\text{g}$.

55 Normalmente, las partículas comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 5 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona. Más preferentemente, las partículas comprenden el 2,5, 1, 0,5, 0,1 o el 0,03 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

60 Normalmente, las partículas comprenden menos del 90 por ciento en peso de agua. Preferentemente, las partículas comprenden menos del 80 por ciento en peso de agua. Más preferentemente, las partículas comprenden menos del 70 por ciento, 60 por ciento, 50 por ciento, 40 por ciento, 30 por ciento, 20 por ciento, 10 por ciento o el 5 por ciento en peso de agua.

65 Normalmente, al menos el 50 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa representando las formas cristalinas menos del 50 por ciento en peso del peso de aerosol total, independientemente de la naturaleza de las partículas individuales. Preferentemente, al menos el 75 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa. Más preferentemente, al menos el 90 por ciento en peso del aerosol está en forma amorfa.

ES 2 341 594 T3

Normalmente, las partículas del aerosol de condensación administrado tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 5 micrómetros. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros. Más preferentemente, las partículas tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 2 ó 1 micrómetro(s).

5

Normalmente, la desviación estándar geométrica alrededor del diámetro aerodinámico medio de la masa de las partículas de aerosol es menos de 3,0. Preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,5. Más preferentemente, la desviación estándar geométrica es menos de 2,2.

10

Normalmente, el aerosol administrado tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 0,5 mg/l y 40 mg/l. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 1 mg/l y 20 mg/l. Más preferentemente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 1 mg/l y 10 mg/l.

15

Más preferentemente, el aerosol tiene una densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable de entre 1,5 mg/l y 7,5 mg/l.

20

Normalmente, el aerosol administrado tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^6 partículas/ml. Preferentemente, el aerosol tiene una densidad de partículas de aerosol inhalables superior a 10^7 partículas/ml o 10^8 partículas/ml.

25

Normalmente, la velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables del aerosol de condensación administrado es superior a 10^8 partículas por segundo. Preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 10^9 partículas inhalables por segundo. Más preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 10^{10} partículas inhalables por segundo.

30

Normalmente, el aerosol de condensación administrado se forma a una velocidad superior a 0,5 mg/segundo. Preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 0,75 mg/segundo. Más preferentemente, el aerosol se forma a una velocidad superior a 1 mg/segundo, 1,5 mg/segundo o 2 mg/segundo.

35

Normalmente, entre 0,5 mg y 40 mg de fármaco se administran al mamífero en una única inspiración. Preferentemente, entre 1 mg y 20 mg de fármaco se administran al mamífero en una única inspiración. Más preferentemente, entre 1 mg y 10 mg de fármaco se administran al mamífero en una única inspiración.

40

Normalmente, el aerosol de condensación administrado da como resultado una concentración en plasma máxima de zaleplon, zolpidem o zopiclona en el mamífero en menos de 1 h. Preferentemente, la concentración en plasma máxima se alcanza en menos de 0,5 h. Más preferentemente, la concentración en plasma máxima se alcanza en menos de 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 ó 0,005 h (medición arterial).

45

Normalmente, el aerosol de condensación administrado se usa para tratar insomnio.

50

En un aspecto de kit de la presente invención se proporciona un kit para administrar un hipnótico sedante mediante una vía por inhalación a un mamífero que comprende: a) una composición que comprende al menos el 5 por ciento en peso de un hipnótico sedante; y b) un dispositivo que forma un aerosol de hipnótico sedante a partir de la composición para inhalación por el mamífero. Preferentemente, la composición comprende al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de un hipnótico sedante.

55

Normalmente, el dispositivo contenido en el kit comprende: a) un elemento para calentar la composición de hipnótico sedante para formar un vapor; b) un elemento que permite que el vapor se enfríe para formar un aerosol; y c) un elemento que permite que el mamífero inhale el aerosol.

60

En otro aspecto de kit de la presente invención se proporciona un kit para administrar zaleplon, zolpidem o zopiclona mediante una vía por inhalación a un mamífero que comprende: a) una composición que comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona; y b) un dispositivo que forma un aerosol de zaleplon, zolpidem o zopiclona a partir de la composición para inhalación por el mamífero. Preferentemente, la composición comprende al menos el 20 por ciento, 30 por ciento, 40 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 97 por ciento, 99 por ciento, 99,5 por ciento, 99,9 por ciento o el 99,97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

65

Normalmente, el dispositivo contenido en el kit comprende: a) un elemento para calentar la composición de zaleplon, zolpidem o zopiclona para formar un vapor; b) un elemento que permite que el vapor se enfríe para formar un aerosol; y c) un elemento que permite que el mamífero inhale el aerosol.

Breve descripción de la figura

La Fig. 1 muestra una vista en sección transversal de un dispositivo usado para administrar aerosoles de hipnóticos sedantes a un mamífero mediante una vía por inhalación.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 5 “Diámetro aerodinámico” de una partícula dada se refiere al diámetro de una gotita esférica con una densidad de 1 g/ml (la densidad del agua) que tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula dada.
- “Aerosol” se refiere a una suspensión de partículas sólidas o líquidas en un gas.
- 10 “Densidad de masa de fármaco en aerosol” se refiere a la masa de hipnótico sedante por unidad de volumen de aerosol.
- “Densidad de masa de aerosol” se refiere a la masa de materia particulada por unidad de volumen de aerosol.
- 15 “Densidad de partículas de aerosol” se refiere al número de partículas por unidad de volumen de aerosol.
- “Partícula amorfa” se refiere a una partícula que no contiene más del 50 por ciento en peso de una forma cristalina. Preferentemente, la partícula no contiene más del 25 por ciento en peso de una forma cristalina. Más preferentemente, la partícula no contiene más del 10 por ciento en peso de una forma cristalina.
- 20 “Aerosol de condensación” se refiere a un aerosol formado por la vaporización de una sustancia seguido por la condensación de la sustancia en un aerosol.
- “Densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable” se refiere a la densidad de masa de fármaco en aerosol producida por un dispositivo de inhalación y administrada a un volumen corriente en pacientes típicos.
- 25 “Densidad de masa de aerosol inhalable” se refiere a la densidad de masa de aerosol producida por un dispositivo de inhalación y administrada a un volumen corriente en pacientes típicos.
- 30 “Densidad de partículas de aerosol inhalables” se refiere a la densidad de partículas de aerosol de partículas de tamaño entre 100 nm y 5 micrómetros producidas por un dispositivo de inhalación y administradas a un volumen corriente en pacientes típicos.
- 35 “Diámetro aerodinámico medio de la masa” o “DAMM” de un aerosol se refiere al diámetro aerodinámico para el que la mitad de la masa particulada del aerosol está constituida por partículas con un diámetro aerodinámico superior al DAMM y la mitad por partículas con un diámetro aerodinámico inferior al DAMM.
- “Velocidad de formación de aerosol” se refiere a la masa de materia particulada aerosolizada producida por un dispositivo de inhalación por unidad de tiempo.
- 40 “Velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables” se refiere al número de partículas de tamaño entre 100 nm y 5 micrómetros producidas por un dispositivo de inhalación por unidad de tiempo.
- 45 “Velocidad de formación de aerosol de fármaco” se refiere a la masa de hipnótico sedante aerosolizado producido por un dispositivo de inhalación por unidad de tiempo.
- “Velocidad de sedimentación” se refiere a la velocidad terminal de una partícula de aerosol que se somete a sedimentación gravitacional en aire.
- 50 “Producto de degradación de hipnóticos sedantes” se refiere a un compuesto resultante de una modificación química de un hipnótico sedante. La modificación puede ser el resultado, por ejemplo, de una reacción inducida térmica o fotoquímicamente. Tales reacciones incluyen, sin limitación, oxidación e hidrólisis.
- 55 “Volumen corriente en pacientes típicos” se refiere a 1 l para un paciente adulto y 15 ml/kg para un paciente pediátrico.
- “Vapor” se refiere a un gas y “fase vapor” se refiere a una fase gaseosa. El término “vapor térmico” se refiere a una fase vapor, aerosol o mezcla de fases aerosol-vapor formadas preferentemente calentando.
- 60 “Zaleplon” se refiere a N-[3-(3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil]-N-etilacetamida, que es una base libre.
- “Producto de degradación de zaleplon” se refiere a un compuesto resultante de una modificación química de zaleplon. La modificación puede ser el resultado, por ejemplo, de una reacción inducida térmica o fotoquímicamente. Tales reacciones incluyen, sin limitación, oxidación e hidrólisis. Un ejemplo de un producto de degradación es C₁₃H₉N₅ (desetilación y desamidación para proporcionar un resto de anilina sin sustituir).
- 65 “Zolpidem” se refiere a N,N,6-trimetil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridina-3-acetamida, que es una base libre.

ES 2 341 594 T3

“Producto de degradación de zolpidem” se refiere a un compuesto resultante de una modificación química de zolpidem. La modificación puede ser el resultado, por ejemplo, de una reacción inducida térmica o fotoquímicamente. Tales reacciones incluyen, sin limitación, oxidación e hidrólisis. Un ejemplo de un producto de degradación es $C_{16}H_{14}N_2O$ (eliminación de amidas).

“Zopiclona” se refiere a éster 6-[5-cloro-2-piridinil]-6,7-dihidro-7-oxo-5H-pirrol[3,4-b]pirazin-5-ílico de ácido 4-metil-1-piperazincarboxílico.

“Producto de degradación de zopiclona” se refiere a un compuesto resultante de una modificación química de zopiclona. La modificación puede ser el resultado, por ejemplo, de una reacción inducida térmica o fotoquímicamente. Tales reacciones incluyen, sin limitación, oxidación e hidrólisis. Ejemplos de productos de degradación incluyen 2-amino-5-cloropiridina y 1-metil piperazina.

Formación de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes

Se usa cualquier procedimiento adecuado para formar los aerosoles de la presente invención. Sin embargo, un procedimiento preferido implica calentar una composición que comprende un hipnótico sedante para formar un vapor, seguido de enfriar el vapor de forma que condense para proporcionar un aerosol que comprende hipnótico sedante (aerosol de condensación). La composición se calienta en una de cuatro formas: como compuesto activo puro (es decir, zaleplon, zolpidem o zopiclona puro); como una mezcla de compuesto activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable; como una forma de sal del compuesto activo puro; y como una mezcla de forma de sal del compuesto activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formas de sal de hipnóticos sedantes (por ejemplo, zaleplon, zolpidem o zopiclona) están o comercialmente disponibles o se obtienen a partir de la base libre correspondiente usando procedimientos muy conocidos en la técnica. Una variedad de sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aerosolización. Tales sales incluyen, sin limitación, las siguientes: sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido maleico, ácido fórmico y ácido fumárico.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser volátiles o no volátiles. Los excipientes volátiles, cuando se calientan, se volatilizan, aerosolizan e inhalan simultáneamente con el hipnótico sedante. En la técnica se conocen clases de tales excipientes e incluyen, sin limitación, disolventes fluidos, líquidos y sólidos supercríticos gaseosos. A continuación se da una lista de vehículos a modo de ejemplo dentro de las clases: agua; terpenos tales como mentol; alcoholes tales como etanol, propilenglicol, glicerina y otros alcoholes similares; dimetilformamida; dimetilacetamida; cera; dióxido de carbono supercrítico; nieve carbónica; y mezclas de los mismos.

Los soportes sólidos sobre los que se calienta la composición son de una variedad de formas. Ejemplos de tales formas incluyen, sin limitación, cilindros de menos de 1,0 mm de diámetro, cajas de menos de 1,0 mm de espesor y prácticamente cualquier forma impregnada de pequeños poros (por ejemplo, menos de 1,0 mm de tamaño). Preferentemente, los soportes sólidos proporcionan una gran relación de superficie respecto a volumen (por ejemplo, superior a 100 por metro) y una gran relación de superficie respecto a masa (por ejemplo, superior a 1 cm^2 por gramo).

Un soporte sólido de una forma también puede transformarse en otra forma con diferentes propiedades. Por ejemplo, una hoja plana de 0,25 mm de espesor tiene una relación de superficie respecto a volumen de aproximadamente 8.000 por metro. Enrollando la hoja en un cilindro hueco de 1 cm de diámetro se produce un soporte que conserva la alta relación de superficie respecto a masa de la hoja original pero que tiene una menor relación de superficie respecto a volumen (aproximadamente 400 por metro).

Se usan varios materiales diferentes para construir los soportes sólidos. Las clases de tales materiales incluyen, sin limitación, metales, materiales inorgánicos, materiales carbonáceos y polímeros. A continuación se dan ejemplos de clases de materiales: aluminio, plata, oro, acero inoxidable, cobre y tungsteno; sílice, vidrio, silicona y alúmina; grafito, carbones porosos, hilos de carbono y fieltros de carbono; politetrafluoroetileno y polietilenglicol. También se usan combinaciones de materiales y variantes recubiertas de materiales.

Si el aluminio se usa como soporte sólido, un material adecuado es lámina de aluminio. Ejemplos de materiales basados en sílice, alúmina y silicona incluyen sílice amorfa S-5631 (Sigma, St. Louis, MO), BCR171 (una alúmina de área superficial definida superior a 2 m^2/g de Aldrich, St. Louis, MO) y una oblea de silicona como se usa en la industria de los semiconductores. Los hilos y los fieltros de carbono están disponibles de American Kynol, Inc., Nueva York, NY. Las resinas de cromatografía tales como octadecilsilano químicamente unido a sílice porosa son variantes recubiertas a modo de ejemplo de sílice.

El calentamiento de las composiciones de hipnóticos sedantes se realiza usando cualquier procedimiento adecuado. Ejemplos de procedimientos por los que puede generarse calor incluyen los siguientes: paso de corriente a través de un elemento de resistencia eléctrica; absorción de radiación electromagnética tal como microondas o luz láser; y reacciones químicas exotérmicas tales como solvatación exotérmica, hidratación de materiales pirofóricos y oxidación de materiales combustibles.

ES 2 341 594 T3

Administración de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes

Los aerosoles que contienen hipnóticos sedantes de la presente invención se administran a un mamífero usando un dispositivo de inhalación. Si el aerosol es un aerosol de condensación, el dispositivo tiene al menos tres elementos: un elemento para calentar una composición que contiene hipnótico sedante para formar un vapor; un elemento que permite que el vapor se enfríe, proporcionando así un aerosol de condensación; y un elemento que permite que el mamífero inhale el aerosol. Anteriormente se describen diversos procedimientos de calentamiento adecuados. El elemento que permite enfriar es, en su forma más sencilla, un conducto inerte que conecta el medio de calentamiento con el medio de inhalación. El elemento que permite la inhalación es un orificio de salida de aerosol que forma una conexión entre el elemento de enfriamiento y el aparato respiratorio del animal.

Un dispositivo usado para administrar el aerosol que contiene hipnótico sedante se describe en referencia a la Fig. 1. El dispositivo de administración 100 tiene un extremo 102 proximal y un extremo 104 distal, un módulo 106 de calentamiento, una fuente 108 de alimentación y una boquilla 110. Una composición de hipnótico sedante se deposita sobre una superficie 112 del módulo 106 de calentamiento. Con la activación de un interruptor 114 activado por el usuario, la fuente 108 de alimentación inicia el calentamiento del módulo 106 de calentamiento (por ejemplo, mediante ignición de combustible o paso de corriente a través de un elemento de calentamiento resistivo). La composición de hipnótico sedante se volatiliza debido al calentamiento del módulo 106 de calentamiento y condensa para formar un aerosol de condensación antes de alcanzar la boquilla 110 en el extremo proximal del dispositivo 102. El flujo de aire que se desplaza desde el extremo 104 distal del dispositivo hasta la boquilla 110 transporta el aerosol de condensación a la boquilla 110, donde es inhalada por el mamífero.

Si se desea, los dispositivos contienen una variedad de componentes para facilitar la administración de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir cualquier componente conocido en la técnica para controlar el momento adecuado de la aerosolización del fármaco respecto a la inhalación (por ejemplo, accionamiento por el aliento) para proporcionar indicaciones a los pacientes sobre la velocidad y/o volumen de inhalación, para evitar un uso excesivo (es decir, característica de "bloqueo"), para evitar el uso por individuos no autorizados y/o para registrar las historias de dosificación.

Dosificación de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes

La cantidad de dosificación de hipnóticos sedantes en forma de aerosol es generalmente no superior a dos veces la dosis habitual del fármaco administrado por vía oral. Por ejemplo, zaleplon, zolpidem y zopiclona se administran por vía oral a concentraciones de 5 mg o 10 mg para el tratamiento de insomnio. Como aerosoles generalmente se proporcionan 0,5 mg a 40 mg de los compuestos para inspiración para la misma indicación. Una dosificación típica de un aerosol de hipnótico sedante se administra o como una única inhalación o como una serie de inhalaciones tomadas en el plazo de una hora o menos (la dosificación es igual a la suma de cantidades inhaladas). Si el fármaco se administra como una serie de inhalaciones, en cada inhalación puede administrarse una cantidad diferente.

La dosis apropiada de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes para tratar una afección particular puede determinarse usando procedimientos tales como experimentos en animales y un ensayo clínico de búsqueda de dosis (Fase I/II). Un experimento en animales implica medir concentraciones en plasma de fármaco en un animal después de su exposición al aerosol. En tales estudios se usan normalmente mamíferos tales como perros o primates ya que sus aparatos respiratorios son similares a los de un ser humano. Los niveles de dosis iniciales para ensayos en seres humanos son generalmente menos de o iguales a la dosis en el modelo de mamífero que dio niveles de fármaco en plasma asociados a un efecto terapéutico en seres humanos. El aumento de la dosis en seres humanos se realiza hasta que o se obtiene una respuesta terapéutica óptima o se encuentra una toxicidad limitante de la dosis.

Análisis de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes

La pureza de un aerosol que contiene hipnótico sedante se determina usando varios procedimientos cuyos ejemplos se describen en Sekine y col., Journal of Forensic Science 32:1271-1280 (1987) y Martin y col., Journal of Analytic Toxicology 13:158-162 (1989). Un procedimiento implica formar el aerosol en un dispositivo a través del cual se mantiene un flujo de gas (por ejemplo, flujo de aire), generalmente a una velocidad entre 0,4 y 60 l/min. El flujo de gas transporta el aerosol a una o más trampas. Después del aislamiento de la trampa, el aerosol se somete a una técnica analítica tal como cromatografía de gases o de líquidos que permite una determinación de la pureza de la composición.

Para la recogida de aerosoles se usa una variedad de trampas diferentes. La siguiente lista contiene ejemplos de tales trampas: filtros; lana de vidrio; impactadores; trampas de disolvente tales como trampas de etanol, metanol, acetona y diclorometano enfriados con nieve carbónica a diversos valores de pH; jeringas que muestrean el aerosol; recipientes vacíos a baja presión (por ejemplo, a vacío) en los que entra el aerosol; y recipientes vacíos que rodean y cierran completamente el dispositivo generador de aerosol. Si se usa un sólido tal como lana de vidrio, normalmente se extrae con un disolvente tal como etanol. El propio extracto de disolvente se somete a análisis en vez del sólido (es decir, la lana de vidrio). Si se usa una jeringa o recipiente, el recipiente se extrae similarmente con un disolvente.

El cromatógrafo de gases o de líquidos tratado anteriormente contiene un sistema de detección (es decir, detector). Tales sistemas de detección son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, detectores de ionización de llama, de absorción de fotones y de espectrometría de masas. Una ventaja de un detector de espectrometría de masas es que puede usarse para determinar la estructura de productos de degradación de hipnóticos sedantes.

ES 2 341 594 T3

La distribución del tamaño de partícula de un aerosol que contiene hipnótico sedante se determina usando cualquier procedimiento adecuado en la técnica (por ejemplo, impacto en cascada). Un impactador en cascada no viable de ocho etapas Andersen (Andersen Instruments, Smyrna, GA) unido a un tubo de horno mediante una garganta simulada (USP throat, Andersen Instruments, Smyrna, GA) es un sistema usado para estudios de impacto en cascada.

5 La densidad de masa de aerosol inhalable se determina, por ejemplo, administrando un aerosol que contiene fármaco a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación y midiendo la masa recogida en la cámara. Normalmente, el aerosol entra en la cámara habiendo un gradiente de presión entre el dispositivo y la cámara estando la cámara a menor presión que el dispositivo. El volumen de la cámara debe aproximarse al volumen corriente de un
10 paciente que inhala.

La densidad de masa de fármaco en aerosol inhalable se determina, por ejemplo, administrando un aerosol que contiene fármaco a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación y midiendo la cantidad de compuesto de fármaco activo recogido en la cámara. Normalmente, el aerosol entra en la cámara habiendo un gradiente de presión
15 entre el dispositivo y la cámara estando la cámara a menor presión que el dispositivo. El volumen de la cámara debe aproximarse al volumen corriente de un paciente que inhala. La cantidad de compuesto de fármaco activo recogido en la cámara se determina sacando la cámara, realizando análisis cromatográficos del extracto y comparando los resultados de los análisis cromatográficos con los de un patrón que contiene cantidades conocidas de fármaco.

20 La densidad de partículas de aerosol inhalables se determina, por ejemplo, administrando fármaco en fase aerosol a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación y midiendo el número de partículas de tamaño dado recogidas en la cámara. El número de partículas de un tamaño dado puede medirse directamente basándose en las propiedades de dispersión de la luz de las partículas. Alternativamente, el número de partículas de un tamaño dado se determina midiendo la masa de partículas dentro del intervalo de tamaño dado y calculando el número de partículas
25 basándose en la masa del siguiente modo: Número total de partículas = suma (de intervalo de tamaño 1 a intervalo de tamaño N) del número de partículas en cada intervalo de tamaño. Número de partículas en un intervalo de tamaño dado = masa en el intervalo de tamaño/masa de una partícula típica en el intervalo de tamaño. Masa de una partícula típica en un intervalo de tamaño dado = $\pi * D^3 * \varphi / 6$, en la que D es un diámetro típico de partícula en el intervalo de tamaño (generalmente, los DAMM límite medios que definen el intervalo de tamaño) en micrómetros, φ es la densidad
30 de partículas (en g/ml) y la masa se da en unidades de picogramos (g^{-12}).

La velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables se determina, por ejemplo, administrando fármaco en fase aerosol a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación. La administración es durante un periodo fijo de tiempo (por ejemplo, 3 s) y el número de partículas de un tamaño dado recogidas en la cámara se determina como se explica resumidamente anteriormente. La velocidad de formación de partículas es igual al número de partículas
35 de 100 nm a 5 micrómetros recogidas dividido entre la duración del tiempo de recogida.

La velocidad de formación de aerosol se determina, por ejemplo, administrando fármaco en fase aerosol a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación. La administración es durante un periodo fijo de tiempo (por ejemplo, 3 s) y la masa de materia particulada recogida se determina pesando la cámara confinada antes y después de la administración de la materia particulada. La velocidad de formación de aerosol es igual al aumento en masa en la cámara dividido entre la duración del tiempo de recogida. Alternativamente, cuando un cambio en masa del dispositivo de administración o componente del mismo sólo puede producirse mediante liberación de la materia particulada en fase aerosol, la masa de materia particulada puede equipararse con la pérdida de masa del dispositivo o componente durante la administración del aerosol. En este caso, la velocidad de formación de aerosol es igual a la disminución en masa del dispositivo o componente durante el episodio de administración dividido entre la duración del episodio de administración.

La velocidad de formación de aerosol de fármaco se determina, por ejemplo, administrando un aerosol que contiene hipnótico sedante a una cámara confinada mediante un dispositivo de inhalación durante un periodo fijo de tiempo (por ejemplo, 3 s). Si el aerosol es hipnótico sedante puro, la cantidad de fármaco recogida en la cámara se mide como se describe anteriormente. La velocidad de formación de aerosol de fármaco es igual a la cantidad de hipnótico sedante recogida en la cámara dividida entre la duración del tiempo de recogida. Si el aerosol que contiene hipnótico sedante comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, el multiplicar la velocidad de formación de aerosol por el porcentaje de hipnótico sedante en el aerosol proporciona la velocidad de formación de aerosol de fármaco.

Utilidad de aerosoles que contienen hipnóticos sedantes

Los aerosoles que contienen hipnóticos sedantes de la presente invención se usan normalmente para el tratamiento de insomnio. Otros usos para los aerosoles incluyen, sin limitación, los siguientes: un anticonvulsivo; un ansiolítico; y un miorelajante.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, en vez de limitar, la presente invención.

65 Zolpidem y zopiclona están comercialmente disponibles de Sigma (www.sigma-aldrich.com). Zaleplon está disponible en forma de cápsulas (SONATA®) y puede aislarse usando procedimientos habituales en la técnica.

ES 2 341 594 T3

Ejemplo 1

Volatilización de zaleplon

5 Una disolución de 5,5 mg de zaleplon en aproximadamente 120 μ l de diclorometano se recubrió sobre un trozo de 3 cm x 8 cm de lámina de aluminio. Se dejó que el diclorometano se evaporara. La lámina recubierta se envolvió alrededor de un tubo de halógeno de 300 vatios (Feit Electric Company, Pico Rivera, CA) que se introdujo en un tubo de vidrio sellado en un extremo con un tapón de goma. El paso de 60 V de corriente alterna (accionada por una alimentación en línea controlada por un variac) a través de la bombilla durante 7 s proporcionó vapor térmico de zaleplon (incluyendo aerosol de zaleplon) que se recogió sobre las paredes del tubo de vidrio. El análisis por HPLC de fase inversa con detección por absorción de luz a 225 nm mostró que el material recogido tenía más del 99% de pureza de zaleplon.

15 Ejemplo 2

Volatilización de zolpidem

20 Una disolución de 5,3 mg de zolpidem en aproximadamente 120 μ l de diclorometano se recubrió sobre un trozo de 3 cm x 8 cm de lámina de aluminio. Se dejó que el diclorometano se evaporara. La lámina recubierta se envolvió alrededor de un tubo de halógeno de 300 vatios (Feit Electric Company, Pico Rivera, CA) que se introdujo en un tubo de vidrio sellado en un extremo con un tapón de goma. El paso de 60 V de corriente alterna (accionada por una alimentación en línea controlada por un variac) a través de la bombilla durante 7 s proporcionó vapor térmico de zolpidem (incluyendo aerosol de zolpidem) que se recogió sobre las paredes del tubo de vidrio. El análisis por HPLC de fase inversa con detección por absorción de luz a 225 nm mostró que el material recogido tenía más del 99% de pureza de zolpidem.

Ejemplo 3

30 *Volatilización de zopiclona*

35 Una disolución de 3,5 mg de zopiclona en aproximadamente 120 μ l de diclorometano se recubrió sobre un trozo de 3 cm x 8 cm de lámina de aluminio. Se dejó que el diclorometano se evaporara. La lámina recubierta se envolvió alrededor de un tubo de halógeno de 300 vatios (Feit Electric Company, Pico Rivera, CA) que se introdujo en un tubo de vidrio sellado en un extremo con un tapón de goma. El paso de 60 V de corriente alterna (accionada por una alimentación en línea controlada por un variac) a través de la bombilla durante 7 s proporcionó vapor térmico de zopiclona (incluyendo aerosol de zopiclona) que se recogió sobre las paredes del tubo de vidrio. El análisis por HPLC de fase inversa con detección por absorción de luz a 225 nm mostró que el material recogido tenía más del 99% de pureza de zopiclona.

Ejemplo 4

45 *Tamaño de partícula, densidad de partículas y velocidad de formación de partículas inhalables de aerosol de zolpidem*

Una disolución de 10,7 mg de zolpidem en 100 μ l de diclorometano se extendió en una fina capa sobre la parte central de una hoja de 3,5 cm x 7 cm de lámina de aluminio. Se dejó que el diclorometano se evaporara. La lámina de aluminio se envolvió alrededor de un tubo de halógeno de 300 vatios que se introdujo en un tubo de vidrio con forma de T. Ambas aberturas del tubo se sellaron con Parafilm, que se pinchó con quince agujas para el flujo de aire. La tercera abertura se conectó a un matraz de vidrio de 3 bocas de 1 litro. El matraz de vidrio se conectó adicionalmente a un pistón grande que podía extraer 1,1 litros de aire a través del matraz. Se pasó corriente alterna por la bombilla halógena mediante la aplicación de 90 V usando un variac conectado a una alimentación en línea de 110 V. En el plazo de 1 s apareció un aerosol y se entró en el matraz de 1 l usando el pistón, terminando la recogida de aerosol después de 6 s. El aerosol se analizó conectando el matraz de 1 l a un impactador en cascada no viable Andersen de ocho etapas. Los resultados se muestran en la Tabla 1. El DAMM del aerosol recogido era 2,9 micrómetros con una desviación estándar geométrica de 2,1. En la Tabla 1 también se muestra el número de partículas recogidas en las diversas etapas del impactador en cascada dado por la masa recogida en la etapa dividida entre la masa de una partícula típica atrapada en esa etapa. La masa de una única partícula de diámetro D viene dada por el volumen de la partícula, $\pi D^3/6$, multiplicado por la densidad del fármaco (tomada como 1 g/cm³). La densidad de partículas de aerosol inhalables es la suma de los números de partículas recogidas en las etapas del impactador 3 a 8 dividido entre el volumen de recogida de 1 l dando una densidad de partículas de aerosol inhalables de $3,9 \times 10^6$ partículas/ml. La velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables es la suma de los números de partículas recogidas en las etapas del impactador 3 a 8 dividido entre el tiempo de formación de 6 s dando una velocidad de formación de partículas de aerosol inhalables de $6,4 \times 10^8$ partículas/segundo.

ES 2 341 594 T3

TABLA 1

Determinación de las características de un aerosol de condensación de zolpidem por impacto en cascada usando un impactador en cascada no viable de 8 etapas Andersen ejecutado a 1 pie cúbico de flujo de aire por minuto

5

10

15

20

25

Etapa	Intervalo de tamaños de partícula (micrómetros)	Tamaño de partícula promedio (micrómetros)	Masa recogida (mg)	Número de partículas
0	9,0-10,0	9,5	0,1	$2,2 \times 10^5$
1	5,8-9,0	7,4	0,3	$1,4 \times 10^6$
2	4,7-5,8	5,25	0,4	$5,3 \times 10^6$
3	3,3-4,7	4,0	0,9	$2,7 \times 10^7$
4	2,1-3,3	2,7	1,1	$1,1 \times 10^8$
5	1,1-2,1	1,6	0,8	$3,7 \times 10^8$
6	0,7-1,1	0,9	0,4	$1,1 \times 10^9$
7	0,4-0,7	0,55	0,2	$2,3 \times 10^9$
8	0-0,4	0,2	0,0	0

30

Ejemplo 5

Densidad de masa de fármaco y velocidad de formación de aerosol de fármaco de aerosol de zolpidem

35

40

45

50

Una disolución de 8,3 mg de zolpidem en 100 μ l de diclorometano se extendió en una fina capa sobre la parte central de una hoja de 3,5 cm x 7 cm de lámina de aluminio. Se dejó que el diclorometano se evaporara. La lámina de aluminio se envolvió alrededor de un tubo de halógeno de 300 vatios que se introdujo en un tubo de vidrio con forma de T. Ambas aberturas del tubo se sellaron con Parafilm, que se pinchó con quince agujas para el flujo de aire. La tercera abertura se conectó a un matraz de vidrio de 3 bocas de 1 litro. El matraz de vidrio se conectó adicionalmente a un pistón grande que podía extraer 1,1 litros de aire a través del matraz. Se pasó corriente alterna por la bombilla halógena mediante la aplicación de 90 V usando un variac conectado a una alimentación en línea de 110 V. En el plazo de segundos apareció un aerosol y se entró en el matraz de 1 l usando el pistón, terminando la formación del aerosol después de 6 s. El aerosol se dejó sedimentar sobre las paredes del matraz de 1 l durante aproximadamente 30 minutos. Entonces, el matraz se extrajo con acetonitrilo y el extracto se analizó por HPLC con detección por absorción de luz a 225 nm. La comparación con patrones que contienen cantidades conocidas de zolpidem reveló que en el matraz se habían recogido 3,7 mg de zolpidem de >97% de pureza dando como resultado una densidad de masa de fármaco en aerosol de 3,7 mg/l. La lámina de aluminio sobre la cual se había recubierto previamente el zolpidem se pesó tras el experimento. De los 8,3 mg originalmente recubiertos sobre el aluminio se encontró que 7,4 mg del material se habían aerosolizado en el periodo de tiempo de 6 s lo que implica una velocidad de formación de aerosol de fármaco de 1,2 mg/s.

Los siguientes párrafos enumerados (párr.) contienen afirmaciones de amplias combinaciones de las características descritas en este documento:

55

60

65

1. Un aerosol para terapia de inhalación, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 10 por ciento en peso de un hipnótico sedante.
2. Un aerosol para terapia de inhalación, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 10 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.
3. El aerosol según el párrafo 2, en el que las partículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros.
4. El aerosol según el párrafo 2, en el que las partículas comprenden menos del 2,5 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona.
5. El aerosol según el párrafo 3, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 90 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

ES 2 341 594 T3

6. El aerosol según el párrafo 5, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

7. Un procedimiento de administración de zaleplon, zolpidem o zopiclona a un mamífero mediante una vía por inhalación, en el que la vía comprende:

a) calentar una composición en el que la composición comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona para formar un vapor; y,

b) dejar que el vapor se enfríe formándose así un aerosol de condensación que comprende partículas, que es inhalado por el mamífero.

8. El procedimiento según el párrafo 7, en el que las partículas comprenden al menos el 10 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

9. El procedimiento según el párrafo 7, en el que las partículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa de menos de 3 micrómetros.

10. El procedimiento según el párrafo 7, en el que las partículas comprenden menos del 2,5 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

11. El procedimiento según el párrafo 9, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 90 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

12. El procedimiento según el párrafo 11, en el que el aerosol comprende partículas que comprenden al menos el 97 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona.

13. Un kit para administrar zaleplon, zolpidem o zopiclona mediante una vía por inhalación a un mamífero, en el que el kit comprende:

a) una composición que comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon, zolpidem o zopiclona; y

b) un dispositivo que forma un aerosol de zaleplon, zolpidem o zopiclona a partir de la composición para inhalación por el mamífero

y en el que el dispositivo comprende:

a) un elemento para calentar la composición de zaleplon, zolpidem o zopiclona para formar un vapor;

b) un elemento que permite que el vapor se enfríe para formar un aerosol; y,

c) un elemento que permite que el mamífero inhale el aerosol.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

• **SEKINE** *et al. Journal of Forensic Science*, 1987, vol. 32, 1271-1280 [0094]

• **MARTIN** *et al. Journal of Analytic Toxicology*, 1989, vol. 13, 158-162 [0094]

REIVINDICACIONES

1. Un aerosol de condensación que contiene zaleplon, en el que:

- a) dicho aerosol de condensación comprende partículas que comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon; y
- b) dicho aerosol de condensación tiene un DAMM de menos de 5 μm .

2. Un aerosol de condensación según la reivindicación 1 formado volatilizando zaleplon en condiciones eficaces para producir un vapor de zaleplon y condensando el vapor para formar dichas partículas.

3. Un aerosol de condensación según la reivindicación 2, en el que dicha volatilización incluye calentar un soporte sólido recubierto con una composición que comprende zaleplon para volatilizar el zaleplon de la composición recubierta.

4. Un aerosol de condensación según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicha condensación incluye dejar que el vapor se enfríe.

5. Un aerosol de condensación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho aerosol de condensación tiene un DAMM de menos de 3 μm .

6. Un aerosol de condensación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia de inhalación.

7. Una composición para la administración de zaleplon comprendiendo la composición un aerosol de condensación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un procedimiento de producción de zaleplon en una forma de aerosol que comprende:

- a) volatilizar zaleplon en condiciones eficaces para producir un vapor de zaleplon, en el que dicha volatilización comprende calentar una composición que comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon; y
- b) condensar el vapor proporcionándose así un aerosol de condensación que comprende partículas que comprenden menos del 10 por ciento en peso de productos de degradación de zaleplon y que tienen un DAMM de menos de 5 μm .

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa a) comprende calentar un soporte sólido recubierto con una composición que comprende zaleplon para volatilizar el zaleplon de la composición recubierta.

10. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa a) comprende calentar un soporte sólido sobre el que está depositada una composición que comprende zaleplon para volatilizar el zaleplon de la composición depositada.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la etapa b) comprende dejar que el vapor se enfríe proporcionando así el aerosol de condensación.

12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el aerosol de condensación es para uso en terapia de inhalación.

13. Un kit para administrar un aerosol de condensación de zaleplon, en el que el kit comprende:

- a) una composición que comprende zaleplon, en el que la composición comprende al menos el 5 por ciento en peso de zaleplon; y
- b) un dispositivo que forma un aerosol de condensación que contiene zaleplon de la composición;

en el que el dispositivo comprende:

- i) un elemento para calentar la composición para formar un vapor;
- ii) un elemento que permite que el vapor se enfríe para formar un aerosol de condensación; y
- iii) un elemento que permite la inhalación del aerosol.

ES 2 341 594 T3

14. Un kit según la reivindicación 13, en el que el aerosol de condensación es para uso en terapia de inhalación.

15. Un kit según la reivindicación 13 ó 14, en el que el aerosol de condensación es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

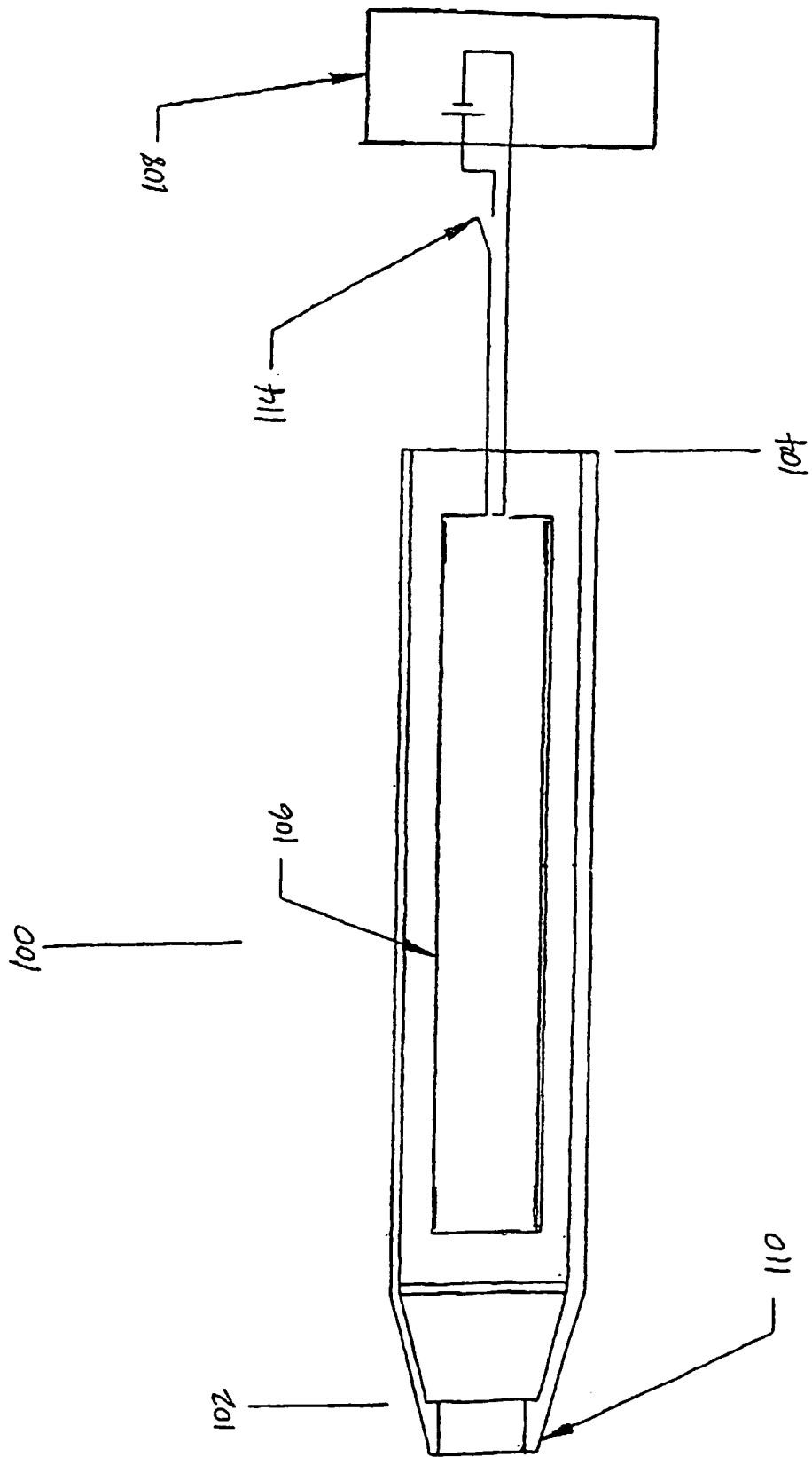


Fig. 1