



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 636**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/72** (2006.01)  
**A61K 31/7036** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02797527 .5**  
96 Fecha de presentación : **19.12.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1458360**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Administración pulmonar de aminoglucósidos.**

30 Prioridad: **19.12.2001 US 342827 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.09.2011**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4002 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Tarara, Thomas, E.;**  
**Weers, Jeffry, G. y**  
**Venthoye, Geraldine**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 364 636 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

Adminstración pulmonar de aminoglucósidos

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a la administración de aminoglucósidos. En particular, la presente invención se dirige a las composiciones y métodos para la administración pulmonar de aminoglucósidos. De acuerdo con una modalidad preferida, las composiciones de aminoglucósidos de polvo seco y los métodos para su administración se proporcionan para el tratamiento localizado de infecciones respiratorias.

Antecedentes de la invención

10 Los aminoglucósidos son potentes agentes bactericidas. Su principal mecanismo de acción está en el ribosoma bacteriano, que a su vez inhibe la síntesis de la proteína. Ellos son activos contra un amplio rango de especies gram-positivas y gram-negativas, así como micobacterias. Para algunas infecciones gram-negativas graves, los aminoglucósidos o los aminoglucósidos en combinación con otros antimicrobianos, pueden ser el fármaco de elección para *Pseudomonas* y otras infecciones.

15 Las infecciones de las vías respiratorias inferiores con *pseudomonas aeruginosa* (Psa) son una causa importante de morbilidad y mortalidad entre pacientes con fibrosis cística (FC) y bronquiectasia no-FC. Una vez que la infección se ha establecido, incluso tratamientos agresivos con antibióticos pueden solo reducir temporalmente el número de organismos de Psa en las vías respiratorias. Como resultado, muchos pacientes con FC tienen persistentes infecciones de Psa, necesitando frecuentes ingresos hospitalarios para quimioterapia intravenosa.

20 La bronquiectasia es una condición caracterizada por la destrucción progresiva y dilatación de las paredes de las vías respiratorias debido a las secreciones retenidas infectadas que resultan de una falla de las defensas de las vías respiratorias para mantener el ambiente estéril de las vías respiratorias inferiores y el parénquima pulmonar. Los volúmenes grandes de secreciones infectadas que necesitan tratamiento agresivo con antibiótico en el inicio de la infección y la presencia de marcada resistencia bacteriana a los antibióticos comunes y utilizados con frecuencia representan barreras significantes para una terapia eficaz. El tratamiento más efectivo de bronquiectasia sigue siendo la terapia con antibióticos, por lo general administrados sistémicamente por vía oral o por inyección intravenosa.

Los aminoglucósidos se consideran una de las clases de antibióticos más útiles para tratar infecciones de Psa. Sin embargo, la terapia con antibióticos de una variedad de infecciones respiratorias, en particular la bronquiectasia, sigue representando un desafío médico importante.

30 Una de las principales desventajas de los aminoglucósidos es que pueden inducir efectos secundarios bastante graves. Los aminoglucósidos por lo general se absorben mal por vía oral y, por esta razón, se administran por vía intravenosa o intramuscular. Los aminoglucósidos activos contra Psa penetran mal en el esputo, haciendo necesario administrar grandes dosis sistémicas por vía intravenosa con el fin de optimizar la penetración del esputo en el sitio de la infección en el pulmón. Estas altas dosis pueden producir tanto efectos nefróticos como ototóxicos, con frecuencia causando insuficiencia renal permanente y daño nervioso auditivo, con sordera, mareo, e inestabilidad.

35 Al mismo tiempo, infradosificación y cursos incompletos de antibióticos son parte del problema de una terapia ineficaz. Las potenciales consecuencias de infradosificación de las infecciones de las vías respiratorias incluyen erradicación inadecuada del patógeno, desarrollo de resistencia al antibiótico y tiempos de erradicación alargados, así como el potencial de síntomas clínicos persistentes debido al aumento de la lesión pulmonar, bronquiectasia, fibrosis, y muerte prematura.

40 El uso excesivo de antibióticos en el tratamiento de infecciones respiratorias es un problema importante y es cada vez más considerado como tal por ambas la comunidad médica y la industria farmacéutica. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) considera que el creciente problema de resistencia a los antibióticos es uno de los retos en salud pública más importantes de nuestro tiempo. El CDC ve la sobre medicación de los antibióticos como uno de los primeros culpables del creciente problema de la resistencia a los antibióticos.

45 En vista de los anteriores problemas en terapias con antibióticos, la investigación se ha centrado principalmente en el descubrimiento de nuevas moléculas para proporcionar posibles soluciones. De manera alternativa, la potencial efectividad del tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias con aminoglucósidos administrados por nuevas tecnologías de administración del fármaco tales como aerosoles para inhalación han sido investigadas. En particular, antibióticos en aerosol han sido administrados por nebulizadores de volumen pequeño (SVN) impulsados por ultrasonido o por compresores de aire.

50 Por dos décadas, los antibióticos inhalados han sido utilizados efectivamente para mejorar las infecciones pulmonares crónicas en condiciones tales como fibrosis cística y bronquiectasia no-FC. Hasta la fecha, U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado solo un anti infeccioso en aerosol: TOBI® (Chiron Corporation, Seattle, WA). TOBI es una solución de tobramicina para inhalación mediante nebulización. Tobramicina (O-3-amino-3-deoxi-

$\alpha$ -D-glucopiranosil-(1-4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosil-(1-6)]-2-deoxi-L-estreptamina) es un antibiótico aminoglucósido, soluble en agua que tiene un peso molecular de 467.52 g/mol. La tobramicina es efectiva contra patógenos gram negativos, en particular *Pseudomonas aeruginosa*, el agente infeccioso clave en pacientes con FC.

5 El producto formulado TOBI es una solución acuosa, que es estéril, clara, ligeramente amarilla, no-pirogénica, y se ajusta el pH y la salinidad. Comprende 300 mg de tobramicina base libre en 5 ml de cloruro de sodio (2.25 mg/ml) a pH 6.0 y es estable a 2-8 C durante dos años, o 28 días a temperatura ambiente. La solución se oscurece en luz intensa. A pH 6.0, aproximadamente 2.2 de los 5 grupos amino de la tobramicina han sido convertidos a sales sulfato. Una dosis es dos ampollas de 300 mg cada una (12 horas la una de la otra).

10 Los pacientes reciben un periodo de 28 días "en" terapia seguido por un periodo de 28 días "libre", para reducir el potencial para el desarrollo de cepas bacterianas resistentes. De los 300 mg inhalados, solo aproximadamente 10% o 30 mg se administran al pulmón. La tobramicina sistémica proporcionada por inyección IV tiene ototoxicidad e importantes efectos adversos incluyendo, renal. Altas dosis de IV por lo general se proporcionan debido a la pobre penetración del fármaco a través del endotelio del pulmón y en el esputo. Los estudios clínicos con TOBI han mostrado que la tobramicina inhalada puede conducir a la alteración de la voz y del tinnitus.

La nebulización tiene muchas desventajas bien documentadas, que incluyen tiempo de administración extendido, altos costos, poca eficiencia y reproducibilidad, riesgo de contaminación bacteriana, y la necesidad de compresores voluminosos o cilindros de gas. Estas desventajas probablemente tienen un impacto en la conformidad del paciente.

20 La administración pulmonar mediante inhalación de aerosoles, ha recibido mucha atención como una alternativa atractiva para la inyección intravenosa, intramuscular, y subcutánea, ya que este método elimina la necesidad de jeringas y agujas de inyección. La administración pulmonar también limita la irritación en la piel y la mucosa corporal que son efectos secundarios comunes de los fármacos administrados por vía transdérmica, iontoforética, e intranasal, elimina la necesidad de potenciadores de penetración nasal y de la piel (componentes típicos de sistemas intranasal y transdérmico que con frecuencia causan irritación de la piel/dermatitis), es atractiva económicamente, es susceptible de ser auto-administrada por el paciente, y con frecuencia se prefiere por pacientes sobre otros modos de administración alternativos. La administración de aerosoles de polvo seco de aminoglucósidos al pulmón ha sido ensayada, pero los dispositivos ineficientes de administración y/o de mala dispersión de las formulaciones de lactosa limitaron estos estudios.

30 Los inhaladores de polvo seco se conocen en el oficio como se revela, por ejemplo, en U.S. Patent Nos.5,458,135; 5,740,794; 5,775,320; y 5,785,049, y en copending U.S. Application Serial Nos. 09/004,558 presentada el 8 de Enero, 1998, 09/312,434 presentada el 4 de Junio, 1999, 60/136,518 presentada el 28 de Mayo, 1999, y 60/141,793 presentada el 30 de Junio, 1999. WO 01/85136 y WO 01/32144 describen formulaciones particulares para inhaladores de polvo seco. WO01/85136 describe polvos basados en fosfolípidos que comprenden un catión polivalente. WO 01/32144 describe formulaciones de polvo seco de gran dispersión que incluyen un dipéptido o un tripéptido que comprende por lo menos dos residuos leucil.

40 Además, U.S. Patent No. 5,875,776 revela un inhalador de polvo seco y revela antibióticos tales como gentamicina sulfato, amicacina sulfato, y tobramicina sulfato, entre una extensa lista de agentes apropiados para la administración mediante los dispositivos revelados en esta. Ninguno de los ejemplos de las formulaciones se revela. WO 00/35461 además revela un método para tratar la bronquiectasia que comprende la administración de un aerosol de aminoglucósidos.

45 Una formulación de polvo seco de tobramicina porosa hueca fue creada y administrada a partir del inhalador de polvo seco Turbospin (PH&T, Italy) en un estudio clínico reciente. De los 25mg del polvo cargado en la cápsula en el estudio clínico, solo 4.6 mg (18.4%) de sustancia del fármaco activo fue administrada al pulmón. En esta carga del fármaco y la eficiencia, aproximadamente 6 cápsulas (ca. 27.6mg) se necesitan para administrar una dosis al pulmón equivalente al producto TOBI nebulizado. El requisito para la administración de al menos 6 cápsulas planteó cuestiones relativas a la conformidad del paciente para dicha terapia.

50 A pesar de los avances en el descubrimiento de nuevos, antibióticos de amplio espectro y tecnologías de administración del fármaco, sigue existiendo una necesidad de métodos mejorados para la administración de antibióticos tales como aminoglucósidos. En particular, las dosificaciones sistémicas seguras máximas de los aminoglucósidos administrados de acuerdo con terapias actuales proporcionan mucho menos de la dosis suficiente para lograr la cantidad de fármaco en el tejido pulmonar y las secreciones para exceder la capacidad inhibidora mínima (i.e. concentraciones capaces de eliminar o disminuir significativamente la carga bacteriana causante de la infección en las vías respiratorias y tejidos pulmonares). Así, la terapia es probable que sea inadecuada instando a la aparición de organismos resistentes y el desarrollo de efectos adversos secundarios. Sigue existiendo una necesidad de un medio de administración, cómodo para el paciente, de aminoglucósidos a pacientes, que proporcione mayores concentraciones localizadas del fármaco en las secreciones de las vías respiratorias y el tejido pulmonar adyacente sin el riesgo de efectos secundarios sistémicos significantes. Idealmente, tal administración debe ser a partir de un dispositivo que sea práctico, de manera que la conformidad del paciente se estimula. La presente invención satisface estas y otra necesidades.

## Definición de términos

- 5 Como se utiliza en este documento, el término "aminoglucósido" se refiere a ambos antibióticos sintéticos y naturales aislados a partir de la especie de *Streptomyces* y *Micromonospora* como se conoce en el oficio e incluye, pero no se limita a, gentamicina, netilmicina, tobramicina, canamicina, neomicina, paramecina, amicacina, azitromicina y estreptomycinina, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de estos.
- 10 Como se utiliza en este documento, el término "polvo seco" se refiere a una composición que contiene partículas sólidas dispersas finamente que son capaces de (i) ser dispersadas fácilmente en o por medio de un dispositivo de inhalación y (ii) ser inhaladas por un sujeto de tal manera que una porción de las partículas alcance los pulmones. Dicho polvo se considera que es "respirable" o apropiado para la administración pulmonar. Un polvo seco normalmente contiene menos de aproximadamente 15% de humedad, preferiblemente menos de 11% de humedad, y más preferiblemente contiene menos de aproximadamente 8% de humedad.
- 15 Como se utiliza en este documento, el término "dosis emitida" o "DE" se refiere a una indicación de la administración del polvo seco a partir de un dispositivo inhalador apropiado después de un evento de dispersión o disparo a partir de una unidad, cápsula, o depósito del polvo. La DE se define como la relación de la dosis administrada por un dispositivo inhalador con la dosis nominal (i.e., la masa de polvo por dosis unitaria colocada en un dispositivo inhalador apropiado antes del disparo). La DE es una cantidad determinada experimentalmente, y por lo general se determina utilizando un dispositivo *in-vitro* establecido que imita la dosificación del paciente. Para determinar un valor de DE, una dosis nominal de polvo seco (como se define anteriormente) se coloca en un inhalador de polvo seco apropiado, que luego se acciona, dispersando el polvo. La nube de aerosol resultante luego se dibuja por vacío a partir del dispositivo, donde se captura en un filtro, de peso conocido, unido a la boquilla del dispositivo. La cantidad de polvo que alcanza el filtro constituye la dosis administrada. Por ejemplo, para un blíster que contiene el polvo seco de 5 mg colocado en un dispositivo de inhalación, si la dispersión del polvo resulta en la recuperación de 4 mg de polvo en un filtro de peso conocido como se describe anteriormente, luego la DE para la composición de polvo seco es:  $4 \text{ mg (dosis administrada)} / 5 \text{ mg (dosis nominal)} \times 100 = 80\%$ .
- 20 Como se utiliza en este documento, el término "diámetro geométrico" es una medición de tamaño de partícula geométrica y se determina utilizando un analizador por difracción de láser Sympatec.
- 25 Como se utiliza en este documento, el término "diámetro aerodinámico mediano de masa" o "MMAD" es una medición del tamaño aerodinámico de una partícula de dispersión. El diámetro aerodinámico se utiliza para describir un polvo en aerosol en cuanto a su comportamiento establecido, y es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en aire, que la partícula. El diámetro aerodinámico abarca la forma de partícula, densidad y tamaño físico de una partícula. Como se utiliza en este documento, MMAD se refiere al punto medio o mediana de la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de un polvo en aerosol determinada por el impacto en cascada de Anderson.
- 30 Como se utiliza en este documento, el término "excipiente o portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que se puede tener en los pulmones en asociación con un aminoglucósido, sin efectos toxicológicos adversos significantes para el sujeto, y particularmente para los pulmones del sujeto.
- 35 Como se utiliza en este documento, el término "cantidad farmacológicamente efectiva" o "cantidad fisiológicamente efectiva" es la cantidad de aminoglucósido presente en una composición de polvo seco como se describe en este documento que se necesita para proporcionar un nivel deseado del fármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y pulmones, o de manera alternativa, en la corriente sanguínea de un sujeto que será tratado para proporcionar una respuesta fisiológica anticipada cuando dicha composición se administra por vía pulmonar. La cantidad precisa dependerá de factores novedosos, por ejemplo, el aminoglucósido particular, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración empleado, características físicas del polvo, su uso previsto, y la resistencia de los organismos así como las consideraciones del paciente tales como gravedad del estado de la enfermedad, cooperación del paciente, etc., y pueden fácilmente ser determinados por alguien de habilidad en el oficio, basándose en la información proporcionada en este.
- 40 Como se utiliza en este documento, el término "infecciones respiratorias" incluye, pero no se limita a infecciones de las vías respiratorias superiores tales como sinusitis, faringitis, e influenza, y las infecciones de las vías respiratorias inferiores tales como tuberculosis, bronquiectasia (tanto las indicaciones de fibrosis cística y fibrosis no-cística), bronquitis (tanto bronquitis aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica), y neumonía (que incluye varios tipos de complicaciones que surgen de infecciones virales y bacterianas que incluyen infecciones adquiridas en hospitales y adquiridas en la comunidad).
- 45 Como se utiliza en este documento, el término "dichos efectos asociados con terapia de aminoglucósidos" se refiere a efectos no deseados sufridos por un paciente que incluye, pero no se limita a, ototoxicidad y nefrotoxicidad y además tiene la intención de incluir el desarrollo de resistencia a la terapia de aminoglucósidos.
- 50 Como se utiliza en este documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de aminoglucósido, que cuando se administra a los pulmones y se conduce a las vías respiratorias de un sujeto por vía

pulmonar, una composición de polvo seco como se describe en este documento, proporciona el efecto biológico deseado.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 muestra un gráfico del número de cápsulas necesario en función de la densidad aparente.

5 Figura 2 muestra un gráfico de la dosis emitida para las formulaciones de tobramicina en función de la masa de llenado de la cápsula.

Figura 3 muestra un Gráfico de la distribución del tamaño de partícula con el Impactador de Cascada de Anderson (flujo de división) de una formulación de tobramicina de acuerdo con esta invención.

10 Figura 4 muestra una curva de titulación para tobramicina base libre con ácido sulfúrico. El eje de la derecha presenta la potencia de polvo teórico para una formulación del 90% peso/peso

Resumen de la invención

15 Esta invención generalmente se relaciona con composiciones y métodos para la administración pulmonar de composiciones de polvo seco de aminoglucósido. Los métodos de la presente invención generalmente proporcionan concentraciones mucho más localizadas de aminoglucósidos en los pulmones para el tratamiento de infecciones respiratorias sin efectos sistémicos adversos.

20 Por lo tanto, en un aspecto la presente invención se proporciona una composición de polvo seco dispersable para la administración localizada en los pulmones, para utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones respiratorias, la composición que incluye partículas que comprenden un fosfolípido y un aminoglucósido o sal de estos, en donde el diámetro geométrico de partículas es menor de 5 micrones, y la densidad aparente de la composición es mayor de 0.08 g/cm<sup>3</sup>, siendo dicha composición efectiva para proporcionar una terapia terapéuticamente efectiva vía administración a los pulmones de menos de 6 dosis unitarias que cada una corresponde por lo menos a una cápsula de tamaño #00, 0, 1, 2 o 3 y se administran mediante un dispositivo inhalador de polvo seco.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona dichas composiciones para utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones respiratorias, mediante la dispersión de dicha composición en una corriente de gas para formar un aerosol de polvo seco en donde la composición se dispersa mediante un dispositivo inhalador de polvo seco de menos de 6 dosis unitarias, que cada una corresponde por lo menos a una cápsula de tamaño # 00,0,1, 2 o 3; y la administración de dicho polvo en aerosol por vía pulmonar a un paciente a una dosis emitida de por lo menos 50%.

30 En una modalidad preferida, la invención se dirige a la administración de tobramicina como un aerosol de polvo seco en donde la formulación de tobramicina es efectiva para proporcionar una terapia terapéuticamente efectiva vía la administración de menos de 5 cápsulas, preferiblemente menos de 4 cápsulas en donde las cápsulas son preferiblemente cápsulas No. 2.

Incluso otro aspecto de la invención es proporcionar una reducción en el número de cápsulas necesario por dosis a través de aumentos en densidad de polvo, potencia, y eficiencia de la formulación.

35 Estos y otros aspectos de la presente invención se harán más evidentes a la vista de la siguiente descripción detallada y los ejemplos.

Descripción detallada de la invención

40 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan las composiciones y los métodos para la administración pulmonar de aminoglucósidos para el tratamiento de infecciones respiratorias. La ruta de administración pulmonar ofrece un número de beneficios, que incluye el potencial para el logro de altas concentraciones de antibióticos en secreciones respiratorias mientras que limita la toxicidad sistémica. Los polvos de la presente invención presentan sobresalientes características de aerosol sin la necesidad de mezclar el polvo que contiene un fármaco con partículas portadoras más grandes que ayudan a facilitar que las formulaciones de la presente invención cumplan los requisitos de dosificaciones más altas para la terapia de aminoglucósidos con un número reducido de cápsulas.

45 Debido a las dosificaciones relativamente grandes de aminoglucósidos, necesarias para el tratamiento terapéuticamente efectivo, las composiciones de polvo seco de la presente invención preferiblemente se entregan de un dispositivo pulmonar a una dosis emitida relativamente alta. De acuerdo con la invención, las composiciones de polvo seco comprenden una dosis emitida de por lo menos 50%, más preferiblemente por lo menos 70%, y se prefieren más las dosis emitidas superiores al 80%. Tales dosis emitidas altas reducen los costos del fármaco, ya que se logra una administración más eficiente de los aminoglucósidos, y también mejora la conformidad del paciente como un menor número de actuaciones del dispositivo sería necesario para la terapia efectiva. Las composiciones y métodos de acuerdo con esta modalidad de la invención proporcionan un avance significativo en la campo de administración pulmonar del fármaco como grandes dosis del fármaco son capaces de administrar por vía pulmonar para proporcionar un tratamiento terapéuticamente efectivo. Se proporcionan los tratamientos en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de aminoglucósido se administra durante un periodo de administración de 24

horas de menos de 5 dosis unitarias, preferiblemente menos de 4 dosis unitarias, con el fin de proporcionar una terapia terapéuticamente efectiva.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan los métodos de administración dirigidos a reducir dichos efectos asociados con la terapia de aminoglucósido. Estos incluyen la administración de dosis que son mucho más altas que las terapias actuales (por ejemplo más de 8 veces MIC). De acuerdo con esta modalidad, los problemas asociados con infradosificación tales como desarrollo de resistencia a los aminoglucósidos como se discute anteriormente, se reducen. Altas concentraciones de aminoglucósidos localizadas en el pulmón sin dichos efectos adversos asociados con la terapia de aminoglucósido, son posibles vía la administración pulmonar de las composiciones de polvo seco de esta invención.

De acuerdo con otra modalidad dirigida a reducir el desarrollo de resistencia a los aminoglucósidos, dos (o quizás más) antibióticos de diferentes clases que actúan vía diferentes mecanismos se administran en rotación por inhalación.

De acuerdo con la modalidad preferida, las composiciones de polvo seco de aminoglucósidos se administran mediante inhalación vía un inhalador de polvo seco con el fin de maximizar la conveniencia de la dosis y la velocidad de administración.

Las composiciones de polvo seco de aminoglucósidos de esta invención generalmente comprenden un aminoglucósido combinado con uno o más excipientes farmacéuticos que son apropiados para la administración pulmonar y respiratoria. Tales excipientes pueden servir simplemente como agentes de carga cuando se desea reducir la concentración del agente activo en el polvo que está siendo administrado a un paciente. Tales excipientes también pueden servir para mejorar la dispersabilidad del polvo dentro de un dispositivo de dispersión del polvo con el fin de proporcionar la administración más eficiente y reproducible del agente activo y para mejorar las características de manipulación del agente activo (por ejemplo, la fluidez y consistencia) para facilitar la fabricación y llenado del polvo. En particular, los materiales de excipientes con frecuencia pueden funcionar para mejorar la estabilidad física y química del aminoglucósido, para minimizar el contenido de humedad residual y dificultar la absorción de la humedad, y para mejorar el tamaño de partícula, grado de agregación, propiedades de superficie (i.e., rugosidad), facilidad de la inhalación, y la dirección de las partículas resultantes al fondo del pulmón. De manera alternativa, el aminoglucósido puede ser formulado en una forma esencialmente limpia, en donde la composición contiene partículas de aminoglucósidos dentro del rango de tamaño necesario y sustancialmente libre de otros componentes biológicamente activos, excipientes farmacéuticos, y similares.

Aunque la administración vía DPI es aproximadamente diez veces más rápida que vía el nebulizador, sería altamente ventajoso tanto desde el punto de vista económico y de conformidad para reducir el número total de cápsulas necesarias para proporcionar una terapia efectiva vía la administración de un DPI de 6 a 4 o menos, preferiblemente 2 o 3. La siguiente discusión sobre la reducción del número de cápsulas para una terapia efectiva de aminoglucósido vía DPI se centrará en una modalidad preferida dirigida a la administración de la tobramicina.

El número de cápsulas ( $n_{cápsula}$ ) necesario para administrar una cierta masa del fármaco al pulmón ( $m_{pulmón}$ ) se puede obtener de la relación de la eficiencia de administración a continuación:

$$n_{cápsula} = \frac{m_{pulmón}}{m_{cápsula} \cdot P \cdot \eta_{pulmón}} \quad (1)$$

donde  $m_{cápsula}$  es la masa de polvo en la cápsula, P es la potencia del fármaco en el producto del fármaco (tobramicina base libre),  $\eta_{pulmón}$  es la eficiencia de administración en aerosol al pulmón.

Es claro a partir de esta relación, que el número total de cápsulas necesario se puede reducir por:

- (1) aumento de la carga del polvo en la cápsula;
- (2) aumento de la potencia del fármaco en polvo; y
- (3) aumento de la eficiencia de la administración en aerosol (dosis emitida y dosis de partícula fina)

Por ejemplo, con un relleno de 35 mg, potencia de 70%, y una eficiencia del aerosol del 40%, se necesitan 2.8 cápsulas para administrar la dosis diana al pulmón de 27.6 mg. Para un relleno de 40 mg, una potencia de 80%, y una eficiencia del 50%, se necesitan solo 1.7 cápsulas. Las masas de relleno preferidas de acuerdo con la invención están dentro de 20 - 50 mg por cápsula. Más preferiblemente 25-40 mg/cápsula.

El aumento de la masa de relleno en la cápsula se puede lograr por llenado de un mayor porcentaje del volumen de la cápsula, o por aumento de la densidad aparente del polvo. Las formulaciones de acuerdo con la presente

invención tienen una densidad aparente de más de 0.08 g/cm<sup>3</sup>. Los polvos preferidos de acuerdo con esta invención tienen una densidad aparente de 0.10 g/cm<sup>3</sup> o más.

En teoría, una carga de 50 mg reduciría los requisitos de la cápsula a 3, para una formulación con una potencia equivalente y el rendimiento de aerosol a la formulación de tobramicina utilizada en el estudio clínico mencionado anteriormente. Con el fin de lograr una gran masa de relleno en una cápsula número 2, sería necesario que se incrementara la densidad de polvo sin impactar adversamente las características del aerosol. Alguien de habilidad en el oficio puede determinar la densidad aparente en la que las formulaciones de tobramicina comienzan a mostrar un descenso en el rendimiento de aerosol de acuerdo con las enseñanzas en este documento. Por ejemplo, el efecto de densidad aparente en el número total de cápsulas necesario se representa en la Fig. 1. La Fig. 1 es un estimado del número de cápsulas necesario para administrar 30 mg de la base libre al pulmón en función de la densidad aparente y el pH. En la gráfica se supone que 2/3 del volumen de la cápsula se rellena con polvo, que el contenido de humedad residual es 5%, el contenido de solvente residual (PFOB) es 0.1%, y que el 40% de la dosis nominal se deposita en los pulmones.

La potencia de tobramicina se determina por un número de factores, incluyendo la carga del fármaco en la formulación, el porcentaje de los grupos amino primarios en la base libre que se han hecho reaccionar con el ácido para formar una sal, el peso molecular del contraión (cloro o sulfato), y el agua residual y agente de soplado atrapados en la formulación. La potencia teórica de base libre en la formulación clínica mencionada anteriormente de tobramicina fue 63%. El balance de masa puede ser atribuido a la sal sulfato, donde una media de aproximadamente tres de las cinco aminas primarias fue sulfatada. El valor de potencia actual para la formulación clínica de tobramicina fue 53% debido a la retención de la humedad residual (5.3% peso/peso) y fluorocarbono (≈ 4.6% peso/peso) en la formulación.

En el producto de nebulizador TOBI, el pH se ajusta a 6.0. El ajuste del pH a 6.0 permite que el producto sea estable por un periodo extendido sin la adición de conservantes tales como fenol. Las formulaciones en polvo no tendrán la misma carga de estabilidad, ya que el tiempo en solución es corto. Por lo tanto, el contenido de sulfato se puede disminuir en el producto final por titulación de la base libre a un pH mayor que se utiliza en el producto TOBI actual. De acuerdo con la Figura 4, incrementos en la potencia pueden ser posibles a partir de 60% a aproximadamente 80%.

La formulación de tobramicina utilizada en el estudio clínico estaba compuesta de 90% peso/peso de tobramicina sulfato. En promedio aproximadamente 3 de los 5 grupos amino primarios en la base libre se sulfatan en tobramicina sulfato. De esto un peso molecular de tobramicina sulfato puede ser estimado de la siguiente manera:

$$\text{Peso Mol (tobramicina sulfato)} = 467.54 \text{ (base libre)} + 3.1 \text{ (96)} \approx 765 \text{ g/mol}$$

El mismo cálculo se puede hacer para la sal de cloro, asumiendo un número igual de sal de cloro por molécula:

$$\text{Peso Mol (tobramicina cloruro)} = 467.54 + 3.1 \text{ (35.5)} \approx 578 \text{ g/mol}$$

La reducción potencial en el número de cápsulas suministrado por un cambio a la sal de cloro sería:

$$(578 / 765) \times 6 \text{ cápsulas} = 4.5 \text{ cápsulas (i.e., un ahorro de 1.5 cápsulas)}$$

La naturaleza del ácido utilizado: sulfúrico, clorhídrico, o fosfórico, dependerá no solo del deseo de reducir el número de cápsulas, sino también del impacto regulador del cambio del ácido, y las variaciones en estado sólido y el rendimiento del aerosol conocido.

Las mejoras de las características de aerosol también contribuyen a una reducción en el número de cápsulas necesario para una terapia efectiva.

Los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la presente composición incluyen pero no se limitan a proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos, polímeros, y carbohidratos (por ejemplo, azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra-, y oligosacáridos; azúcares derivatizados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y similares; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes solos o en combinación. Los excipientes de proteínas ejemplares incluyen albúmina de suero tales como albúmina de suero humana (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, y similares. Los componentes de aminoácidos/polipéptidos representativos, que también pueden funcionar en una capacidad reguladora, incluyen alanina, glicina, arginina, betaina, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, prolina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame, y similares. Los ácidos poliamino de los aminoácidos representativos tales como di-leucina y tri-leucina también son apropiados para utilizar con la presente invención. Un aminoácido preferido es la leucina.

Los excipientes carbohidratos apropiados para utilizar en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas,

dextranes, almidones, y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol (glucitol), mioinositol y similares.

Las composiciones de polvo seco también pueden incluir una solución reguladora o un agente de ajuste del pH; por lo general, la solución reguladora es una sal preparada a partir de una base o ácido orgánico. Las soluciones reguladoras representativas incluyen sales de ácido orgánico tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina, o soluciones reguladoras de fosfato.

Adicionalmente, los polvos secos de aminoglucósidos de la invención puedan incluir excipientes/aditivos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), dextrán, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxietil-almidón), polietileno glicoles, pectina, agentes aromatizantes, sales (por ejemplo cloruro de sodio), agentes antimicrobianos, edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, agentes tensoactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", lecitina, ácido oleico, cloruro de benzalconio, y ésteres de sorbitán), lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo, colesterol), y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA). Otros excipientes farmacéuticos y/o aditivos apropiados para utilizar en las composiciones de aminoglucósidos de acuerdo con la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998).

De acuerdo con la presente invención, un agente dispersante para mejorar las propiedades de dispersabilidad intrínseca de los polvos de aminoglucósido se adiciona. Los agentes apropiados se revelan en PCT applications WO 95/31479, WO 96/32096, y WO 96/32149. Como se describe en esta, agentes apropiados incluyen polipéptidos solubles en agua y aminoácidos hidrofóbicos tales como triptófano, leucina, fenilalanina, y glicina. Particularmente se prefieren la leucina y tri-leucina para su uso de acuerdo con esta invención.

De acuerdo con la invención, la matriz de estado sólido formado por el aminoglucósido y el excipiente imparte un ambiente estabilizante al aminoglucósido. La matriz estabilizante puede ser un vidrio amorfo, cristalino, o una mezcla de ambas formas. Más apropiadas son las formulaciones de polvo seco que son una mezcla de ambas formas. Para formulaciones de polvo seco de aminoglucósidos, que sustancialmente son amorfos, se prefieren aquellas formulaciones que muestran temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) por encima de aproximadamente 35°C, preferiblemente superiores a aproximadamente 45°C, y más preferiblemente superiores a aproximadamente 55°C. Preferiblemente,  $T_g$  es al menos 20°C por encima de la temperatura de almacenamiento, de acuerdo con una modalidad preferida, las formulaciones de aminoglucósidos comprenden un fosfolípido como la matriz de estado sólido como se revela en WO 99/16419 y WO 01/85136.

El aminoglucósido contenido en las formulaciones de polvo seco está presente en una cantidad suficiente para formar una cantidad efectiva farmacológicamente cuando se administra por inhalación al pulmón. Los polvos secos de la invención generalmente contendrán de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 100% en peso de aminoglucósido, más generalmente de aproximadamente 50% a 99% en peso del aminoglucósido, y se prefiere de aproximadamente 80 a 95% en peso del aminoglucósido. En consecuencia, la cantidad de material(s) excipiente(s) variará hasta aproximadamente 80% en peso, más generalmente hasta aproximadamente 50% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 20 a 5% en peso.

En una modalidad preferida de la invención, el polvo seco contiene por lo menos 80% en peso del aminoglucósido con el fin de proporcionar una dosis unitaria efectiva, para administrar hasta 100 mg, preferiblemente de 10 - 60 mg/dosis unitaria con la dosis apropiada ajustada para el aminoglucósido particular como se determina fácilmente por un experto en el oficio.

#### Preparación de Polvos Secos de Aminoglucósidos

Muchas formulaciones de polvo seco de aminoglucósidos se preparan mediante el secado por atomización bajo condiciones que dan lugar a un polvo vídrioso sustancialmente amorfo o un polvo bioactivo sustancialmente cristalino como se describe anteriormente. El secado por atomización de las formulaciones de solución de aminoglucósidos se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe generalmente en el "Spray Drying Handbook", 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1991), y en WO 97/41833.

Para preparar una solución de aminoglucósido para secado por atomización de acuerdo con una modalidad de la invención, un aminoglucósido generalmente se disuelve en un solvente fisiológicamente aceptable, como el agua. El rango de pH de las soluciones que se secan por atomización, generalmente se mantiene entre aproximadamente 3 y 10, preferiblemente 5 a 8, siendo preferidos los pHs cercanos a neutros, dado que tales pHs pueden ayudar a mantener la compatibilidad fisiológica del polvo después de la disolución del polvo en el pulmón. La formulación acuosa opcionalmente puede contener adicionales solventes miscibles en agua, tales como alcoholes, acetona, y similares. Alcoholes representativos son los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y similares. Las soluciones de aminoglucósidos generalmente contendrán aminoglucósidos disueltos a una concentración de 0.05% (peso/volumen) a aproximadamente 20% (peso/volumen), por lo general de 0.4% a 5.0% (peso/volumen).



Las soluciones que contienen aminoglucósidos, a continuación se secan por atomización en un secador por atomización convencional, tales como aquellos disponibles a partir de los proveedores comerciales tales como Niro A/S (Denmark), Buchi (Switzerland) y similares, resultando en un polvo seco de aminoglucósidos, estable. Las condiciones óptimas para el secado por atomización de las soluciones de aminoglucósidos variarán dependiendo de los componentes de formulación, y por lo general se determinan experimentalmente. El gas utilizado para secar por atomización el material por lo general es aire, aunque los gases inertes tales como nitrógeno o argón también son apropiados. Además, la temperatura de tanto la entrada como la salida del gas utilizado para secar el material atomizado es tal que no causará la desactivación del aminoglucósido en el material atomizado. Tales temperaturas, por lo general se determinan experimentalmente, aunque generalmente, la temperatura de entrada variará de aproximadamente 50° C a aproximadamente 200° C, mientras que la temperatura de salida variará de aproximadamente 30° C a aproximadamente 150° C.

De manera alternativa, los polvos secos de aminoglucósidos se pueden preparar mediante liofilización, secado por vacío, liofilización por pulverización, procesamiento de fluido supercrítico, u otras formas de secado por evaporación o por mezcla, molienda o molienda a chorro de los componentes de la formulación en forma de polvo seco. En algunos casos, puede ser deseable proporcionar la formulación de polvo seco de aminoglucósidos de una manera que tenga características de procesamiento/manipulación mejoradas, por ejemplo, estática reducida, mejor fluidez, apelmazamiento bajo, y similares, preparando las composiciones compuestas de agregados de partícula fina, es decir, agregados o aglomerados de las partículas de polvo seco de aminoglucósidos descritos anteriormente, donde los agregados se rompen fácilmente de vuelta a los componentes de polvo fino para la administración pulmonar, como se describe, por ejemplo, en U.S. Patent No. 5,654,007. De manera alternativa, los polvos de aminoglucósidos se pueden preparar mediante la aglomeración de los componentes del polvo, tamizado de los materiales para obtener los aglomerados, esferonización para proporcionar un aglomerado más esférico, y clasificación según el tamaño para obtener un producto uniforme de tamaño, como se describe, por ejemplo, en WO 95/09616. Los polvos secos de aminoglucósidos preferiblemente se mantienen bajo condiciones secas (i.e., relativamente baja humedad) durante la fabricación, proceso, y almacenamiento.

De acuerdo con una modalidad preferida, los polvos de aminoglucósidos se fabrican de acuerdo con el proceso de emulsificación/secado por atomización revelado en WO 99/16419 y WO 01/85136 citado anteriormente. Las formulaciones de acuerdo con tal modalidad preferida están diseñados para contener partículas de polvo seco que comprenden por lo menos 75% peso/peso, preferiblemente por lo menos 85% peso/peso de tobramicina, 2 - 25% peso/peso de un fosfolípido, preferiblemente 8-18 % peso/peso, y 0-5% peso/peso de un ion metálico tal como cloruro de calcio. Los partículas comprenden un diámetro geométrico inferior a 5 micrones, un MMAD inferior a 5 micrones, preferiblemente 1- 4 micrones, y una densidad aparente de más de 0.08 g/cm<sup>3</sup>, preferiblemente mayor de 0.12 g/cm<sup>3</sup>.

#### Características del Polvo Seco de Aminoglucósidos

Se ha encontrado que ciertas características físicas de los polvos secos de aminoglucósidos, que se describen más completamente a continuación, son importantes para maximizar la eficiencia de la administración en aerosol de tales polvos al pulmón.

Los polvos secos de aminoglucósidos se componen de partículas efectivas para penetrar en los pulmones, es decir, que tienen un diámetro geométrico inferior a 5 µm, y por lo general está en el rango de 0.1 µm a 5 µm de diámetro. Los polvos preferidos se componen de partículas que tienen un diámetro geométrico de aproximadamente 0.5 a 4.0 µm.

Los polvos de aminoglucósidos de la invención, además se caracterizan por una distribución en aerosol del tamaño de partícula menor de aproximadamente 10 µm de diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD), y preferiblemente menor de 5.0 µm. Los diámetros aerodinámicos medianos de masa de los polvos se caracterizaran por el rango de aproximadamente 0.5 - 10 µm, preferiblemente de aproximadamente 0.5 - 5.0 µm de MMAD, más preferiblemente de aproximadamente 1.0 - 4.0 µm de MMAD. Para además ilustrar la capacidad para preparar polvos de aminoglucósidos que tienen una distribución en aerosol del tamaño de partícula dentro de un rango apropiado para la administración pulmonar, ejemplares polvos secos de aminoglucósidos se componen de partículas que tienen una distribución en aerosol del tamaño de partícula menor de aproximadamente 5 µm de MMAD, y más específicamente, caracterizadas por valores de MMAD menores de 4.0 µm.

Los polvos secos de aminoglucósidos generalmente tienen un contenido de humedad por debajo de aproximadamente 15% en peso, por lo general por debajo de aproximadamente 11% en peso, y preferiblemente por debajo de aproximadamente 8% en peso. El contenido de humedad de representativos polvos secos de aminoglucósidos, preparados como se describe en este documento se proporciona en los Ejemplos.

La dosis emitida (DE) de estos polvos es superior a 50%. Más preferiblemente, la DE de los polvos de aminoglucósidos de la invención es mayor de 70%, y es con frecuencia mayor de 80%. Al observar los Ejemplos, se puede ver que los aplicantes han preparado con éxito un gran número de representativos polvos secos de aminoglucósidos con valores de DE mayores de o iguales al 80%.

Administración Pulmonar

Las formulaciones de aminoglucósidos de polvo seco descritas en este documento, se pueden administrar utilizando cualquier inhalador de polvo seco apropiado (DPI), i.e., un dispositivo inhalador que utiliza la respiración inhalada del paciente como un vehículo para transportar el fármaco en polvo seco a los pulmones. Los dispositivos inhaladores de polvo seco preferidos se describen en U.S. Patent Nos. 5,458,135; 5,740,794; 5,775,320; y 5,785,049, y en copending U.S. Application Serial Nos. 09/004,558 presentada el 8 de Enero, 1998, 09/312,434 presentada el 4 de Junio, 1999, 60/136,518 presentada el 28 de Mayo, 1999, y 60/141,793 presentada el 30 de Junio, 1999, enumeradas anteriormente. Cuando se administra utilizando un dispositivo de este tipo, el medicamento en polvo está contenido en un recipiente que tiene una tapa perforable u otra superficie de acceso, preferiblemente un cartucho e envase de blíster, donde el recipiente puede contener una unidad de dosificación única o unidades de dosificación múltiple. Los métodos convenientes para el llenado de gran número de cavidades con la dosis fija del medicamento de polvo seco se describen en U.S. Patent No. 5,826,633, incorporada en este documento por referencia.

También apropiados, para la administración de los polvos de aminoglucósidos descritos en este documento son los inhaladores de polvo seco del tipo descrito, por ejemplo, en U.S. Patent Nos. 3,906,950 y 4,013,075, 4,069,819, y 4,995,385, en donde una dosis pre-fijada de polvo seco de aminoglucósidos para la administración a un sujeto se contiene dentro de una cápsula tal como una cápsula de gelatina dura o cápsula HPMC. Las cápsulas HPMC se prefieren, preferiblemente cápsulas de tamaño #2 que contienen hasta 50 mg de polvo, preferiblemente 20 - 40 mg. Se debe entender que otros tamaños de cápsulas, tales como cápsulas de tamaño 00, 0, No. 1, o No. 3 también son apropiados para utilizar con la presente invención y su aplicabilidad depende, entre otros factores, del dispositivo de inhalación utilizado para administrar los polvos.

Otros dispositivos de dispersión de polvo seco para la administración por vía pulmonar de polvos secos de aminoglucósidos incluyen aquellos descritos, por ejemplo, en EP 129985; EP 472598; EP 467172; y U.S. Patent No. 5,522,385. También apropiados para la administración de polvos secos de aminoglucósidos de la invención son los dispositivos de inhalación tales como el Astra-Draco "TURBUHALER". Este tipo de dispositivo se describe con detalle en U.S. Patent Nos. 4,668,218; 4,667,668; y 4,805,811.

También apropiados son los dispositivos que emplean el uso de un pistón para proporcionar aire para cualquier medicamento en polvo aireante, levantamiento del medicamento a partir de un tamizado del portador pasando aire a través del tamiz, o mezclando aire con el medicamento en polvo en una cámara de mezcla con la posterior introducción del polvo al paciente a través de la boquilla del dispositivo, tal como se describe en U.S. Patent No. 5,388,572, incorporada en este documento por referencia.

Antes del uso, los polvos secos de aminoglucósidos generalmente se almacenan en un recipiente bajo condiciones ambientales, y preferiblemente se almacenan a temperaturas de o por debajo de aproximadamente 30°C, y humedades relativas (HR) que oscilan de aproximadamente 30 a 60%. Las condiciones de humedad relativa más preferidas, por ejemplo, menos de aproximadamente 30%, se puede lograr por la incorporación de un agente desecante en el envase secundario de la forma de dosificación.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, no a modo de limitación. Los siguientes materiales fueron utilizados en los Ejemplos (los grados y fabricantes son representativos de muchos que son apropiados):

Gentamicina Sulfato (H&A (Canadá) Industrial)

Netilmicina Sulfato (Scientific Instruments And Technology)

Tobramicina (Chiron, Berkeley, CA)

L-Leucina (Aldrich)

Ácido Clorhídrico (J. T. Baker)

Solución Volumétrica de Hidróxido de Sodio 0.1N (J. T. Baker)

Etanol, 200 proof (USP/NF, Spectrum Chemical Mfg. Corp.)

Metanol (grado HPLC, EM Industries)

**EJEMPLO 1****A. Formulación**

Las composiciones de polvo seco, que contienen gentamicina se prepararon mezclando la gentamicina sulfato y excipiente(s) (si se utilizan) con un medio líquido para formar una solución. El pH de la solución se ajustó según sea apropiado para facilitar la solubilización y/o estabilización de los componentes en la solución. Las formulaciones cuantitativas se identifican en la Tabla 1, a continuación.

## B. Secado por Atomización

5 Las soluciones de gentamicina fueron secadas por atomización en Buchi 190 Mini Spray Dryers, con boquillas y ciclones que fueron diseñados para generar y capturar partículas muy finas. Para formulaciones que utilizan solventes orgánicos, un Buchi 190 Mini Spray Dryer modificado fue utilizado, que fue suministrado con nitrógeno como la fuente de gas y equipado con un sensor de oxígeno y otro equipo seguro para minimizar la posibilidad de explosión. La velocidad de alimentación de la solución fue 5 ml/minuto, la solución fue mantenida a temperatura ambiente, el rango de temperatura de entrada fue 120 - 131°C y se ajustó para obtener una temperatura de salida de aproximadamente 80°C, la velocidad de flujo del gas de secado fue aproximadamente 18 SCFM, y el aire de atomización se suministró a 0.5 a 1.5 SCFM, por lo general a una presión de aproximadamente 100 PSI.

## 10 C. Caracterización

Cada polvo fue caracterizado en cuanto al contenido de humedad, dosis emitida (DE), y diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD). La DE es una medición de eficiencia para la combinación del envase del polvo/dispositivo. MMAD se refiere a una medición del tamaño de partícula del polvo en aerosol.

15 El contenido de humedad se determinó por el método titrimétrico con Reactivo de Karl-Fischer o por análisis termogravimétrico como se indica en las siguientes tablas.

La morfología se determinó por microscopio de barrido electrónico (SEM).

20 Para determinar la DE, los polvos secadas por atomización primero fueron llenados en blísteres. La prueba se llevó a cabo por la conexión de un sistema de vacío a la boquilla de un dispositivo inhalador del tipo descrito en U.S. Patent No. 5,740,794 identificado anteriormente. El sistema de vacío se ajustó para ser similar a una inhalación humana con respecto al volumen y velocidad de flujo (1.2 litros totales a 30 litros/minuto). Un envase de blíster que contiene 5 mg de la formulación que será evaluada fue cargado en un dispositivo, que se llevó en un dispositivo de prueba. El dispositivo se bombeó y disparó, y el vacío "inhalación" se encendió. La nube de aerosol fue sacada de la cámara de dispositivo mediante el vacío, y el polvo se recolectó en un filtro colocado entre la boquilla y la fuente de vacío. El peso del polvo recolectado en el filtro se determinó. La dosis emitida se calculó como este peso, multiplicado por cien, dividido por el peso de relleno en el blíster. Un número más alto es mejor resultado que un número inferior.

25 MMAD se determinó con un impactador de cascada de Andersen. En un impactador de cascada el polvo en aerosol (que fue aerolizado utilizando un dispositivo inhalador como se describe en U.S. Patent No. 5,740,794) entra el impactador vía una corriente de aire, y se encuentra con una serie de etapas que separan las partículas por su diámetro aerodinámico (las partículas más pequeñas pasan más lejos del impactador). La cantidad de polvo recolectado en cada etapa se determinó gravimétricamente, y el diámetro aerodinámico mediano de masa luego fue calculado.

30 La Tabla 1, muestra la composición cuantitativa de las formulaciones de gentamicina, una descripción de la morfología de partícula, el contenido de humedad, MMAD, y la dosis emitida de los polvos de gentamicina resultantes.

35

Tabla 1

Composiciones de Polvo Seco de Gentamicina					
Número de Lote	Composición Cuantitativa	Morfología de la Partícula	Contenido de Humedad	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	Dosis Emitida
1326-31	Gentamicina sulfato 2076 mg  agua DI 200 ml  Ácido clorhídrico QS a pH=5	Esferas suaves algunas veces con un gran hueco o dos	4.1% <sup>1</sup>	3.0	37%  (RSD <sup>3</sup> =6)
1326-32	Gentamicina sulfato 2053 mg  agua DI 200 ml  Hidróxido de sodio QS a pH=10	esferas ligeramente con huecos	1.1% <sup>1</sup>	2.4	40%  (RSD=14)
1300- MG- 11	Gentamicina sulfato 2012 mg  Etanol 40 ml  agua DI 160 ml	Esferas suaves algunas veces con un gran hueco o dos	4.8% <sup>2</sup>	3.0	45%  (RSD=10)
1300- MG- 12	Gentamicina sulfato 2006 mg  L-leucina 205 mg  agua DI 220 ml	Esferas con muchos huecos	6.2% <sup>2</sup>	2.6	61%  (RSD=7)
1300- MG- 18	Gentamicina sulfato 1500 mg  L-leucina 510 mg  agua DI 200 ml	Como pasas	4.3% <sup>2</sup>	2.4	80%  (RSD=6)
<sup>1</sup> Determinado con método titrimético con reactivo de Karl-Fischer					
<sup>2</sup> Determinado con análisis termogravimétrico					
<sup>3</sup> Desviación Estándar Relativa					

**EJEMPLO 2**

5 Las formulaciones que contienen netilmicina se prepararon de acuerdo con el procedimiento establecido en el Ejemplo 1. Las formulaciones de netilmicina fueron secadas por atomización y se caracterizaron como se establece en el Ejemplo 1. Los resultados se publicaron en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Composiciones de polvo seco de Netilmicina					
Número de Lote	Composición Cuantitativa	Morfología de la Partícula	Contenido de Humedad <sup>1</sup>	MMAD (µm)	Dosis Emitida
1300-MG-9	Netilmicina Sulfato 1626 mg  agua DI 163 ml	Irregular y dentada	4.2%	3.2	47% (RSD=8)
1300-MG-14	Netilmicina Sulfato 1512 mg  Etanol 30 ml  agua DI 120 ml	Esferas suaves con frecuencia con un único o un número reducido de huecos	5.1%	2.9	39% (RSD=7)
1300-MG-15	Netilmicina Sulfato 1202 mg  L-leucina 393 mg  agua DI 160 ml	Como pasas	4.1%	2.3	78% (RSD=10)
1300-MG-19	Netilmicina Sulfato 1426 mg  L-leucina 77 mg agua DI 150 ml	Esferas con huecos	5.3%	2.6	75% (RSD=6)
<sup>1</sup> Determinado con análisis termogravimétrico					

**EJEMPLO 3**

5 Los procedimientos establecidos en el Ejemplo 1, fueron repetidos para el aminoglucósido tobramicina. Los resultados se representan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Composiciones de polvo seco de Tobramicina					
Número de Lote	Composición Cuantitativa	Morfología de la Partícula	Contenido de Humedad <sup>1</sup>	MMAD (µm)	Dosis Emitida
1504-HS-7	Tobramicina 2.04 g agua DI 204 ml	No disponible	3.9%	2.3	32% (RSD=8)
1504-HS-9	Tobramicina 1.50 g	Esferas con huecos	2.6%	2.3	72% (RSD=5)
	L-Leucina 0.51 g agua DI 200 ml				

(continuación)

Composiciones de polvo seco de Tobramicina					
Número de Lote	Composición Cuantitativa	Morfología de la Partícula	Contenido de Humedad <sup>1</sup>	MMAD (µm)	Dosis Emitida
1504-HS-39	Tobramicina 1.50 g L-Leucina 0.51g agua DI 200 ml Ácido sulfúrico para ajustar la solución a pH=5.5	Esferas con huecos	5.4%	2.4	73% (RSD=5)
<sup>1</sup> Determinado con análisis termogravimétrico					

**EJEMPLO 2**

## 5 Fabricación del Polvo

Las formulaciones de tobramicina sulfato publicadas en la Tabla 4, a continuación se fabricaron de acuerdo con el siguiente procedimiento. SWFI se calentó por encima de la temperatura de cristal de gel a líquido del diesteroil fosfatidilcolina (DSPC) ( $\approx 80^{\circ}\text{C}$ ). DSPC y cloruro de calcio dihidrato, luego fueron adicionados al agua caliente. La dispersión del lípido resultante se mezcló en un UltraTurrax T-50 (IKA Labortechnik) a 8,000 rpm durante 5 min. El perfluorooctil bromuro (PFOB) luego fue adicionado gota a gota ( $15 \text{ ml min}^{-1}$ ) a la dispersión del lípido en la mezcla. Después de que la adición se completó la emulsión PFOB-en-agua resultante fue mezclada por unos 10 min adicionales a 10,000 rpm. La emulsificación en el UltraTurrax produce gotas en el rango de tamaño de micrones. La tobramicina sulfato luego fue disuelta en la fase continua de la emulsión y la dispersión resultante fue utilizada como la materia prima para el secado por atomización.

15 La materia prima, luego fue secada por aspersión utilizando el equipo y las condiciones publicadas en la Tabla 5 a continuación.

**Tabla 4. Formulación de Tobramicina Sulfato.**

Tobramicina Sulfato	90.04 % peso/peso
DSPC	9.56 % peso/peso
CaCl <sub>2</sub>	0.40 % peso/peso
PFOB, □	0.198 v/v
<b>Sólidos PFOB/Total</b>	6.37 % peso/peso
Concentración de Alimentación	5.92 % peso/v

**Tabla 5. Equipo y Condiciones de Secado por Atomización.**

# Lote	<u>2715-08</u>	<u>2792-11</u>	<u>2792-12</u>
<u>Secador por Atomización</u>	Buchi	NIRO	NIRO
Gas de secado	CDA	Aire ambiental	Aire ambiental
<b>Condiciones de medición:</b>			
Flujo de Aire Total (SCFM)	12	70	70
Temperatura de entrada (°C)	85	140	112
Temperatura de salida (°C)	62	76	54
Velocidad de bombeo (mL/min)	2.1	35	35
Presión del atomizador (psi)	11	100	100
Velocidad de Flujo del atomizador (SCFM)	2.8	12	12

5 *Llenado a mano:* El polvo fue llenado a mano en cápsulas HPMC #2 para probar el aerosol. Las cápsulas se dejaron equilibrar a <5% de HR durante la noche. Los polvos se colocaron en una estación de llenado de cápsulas con humedad relativa de 10 a 15% y se dejan equilibrar durante 10 minutos antes de la manipulación. Los pesos de llenado que oscilan de 20 mg a 40 mg fueron explorados, representando los volúmenes de relleno de aproximadamente 1/2 a 7/8. La prueba de aerosol se realizó utilizando un dispositivo de administración pasivo basado en cápsula Turbospin® (PH&T, Italy). Las cápsulas llenas se probaron el día de llenado.

10 *Análisis de Tamaño de Partícula por Difracción Láser:* El análisis del tamaño de partícula geométrica de los polvos fueron determinados utilizando un analizador de difracción láser Sympatec (HELOS H1006, Clausthal-Zellerfeld, Germany) equipado con un RODOS tipo T4.1 que vibra al pasar. Aproximadamente 2 mg de polvo a granel fueron vaciados en el RODOS vibrando al pasar, que posteriormente se atomizó a través de un rayo láser utilizando 1 bar de presión de aire, 53 mbar de vacío, 70% de velocidad de alimentación, 1.30 mm de hueco de embudo con el lente R2 ajustado. Los datos se recolectaron durante un intervalo de 0.4 s, con una longitud focal de 175 µm, desencadenando una oscuridad del 0.1%. Las distribuciones de tamaño de partícula, fueron determinadas utilizando el modelo Fraunhofer.

15 *Humedad Residual:* La humedad residual en el polvo a granel se determinó por titrimetría de Karl Fisher.

20 *Prueba de Dosis Emitida:* Esta medición se realizó utilizando el dispositivo de resistencia del medio Turbospin operado en su velocidad de flujo de muestreo óptima de 60 L·min<sup>-1</sup>. Un total de 10 mediciones se determinó para cada masa de relleno explorado. Los resultados se muestran en la Fig. 2, que muestra los resultados de dosis emitida para la misma formulación a masas de relleno tan altas como 40 mg. Ninguna disminución significativa en DE o aumento en RSD se observó. El aumento de la carga del polvo en 25% a 35% (con rendimiento equivalente de aerosol) da lugar a un ahorro de la cápsula de aproximadamente 2 cápsulas, dejando la cápsula necesaria de 6 a 4.

25 *Distribución de Tamaño de Partícula Aerodinámico:* Las distribuciones de Tamaño de Partícula Aerodinámico fueron determinadas gravimétricamente en un impactador de cascada de Andersen (ACI). Las distribuciones de tamaño de partícula fueron medidas a una velocidad de flujo 56.6 L·min<sup>-1</sup> (i.e., esfuerzo de inhalación contundente) utilizando el dispositivo DPI Turbospin. Los resultados se muestran en la Fig. 3, que muestra un gráfico de la distribución en aerosol del tamaño de partícula en función de una masa de llenado de la cápsula. Es claro que un incremento significativo en masa de llenado de la cápsula se logra sin variaciones significantes en la distribución de tamaño de partícula aerodinámica.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición de polvo seco dispersable para la administración localizada a los pulmones, para utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones respiratorias, la composición que incluye partículas que comprenden un fosfolípido y un aminoglucósido o la sal de estos, en donde el diámetro geométrico de las partículas es menor de 5 micrones, y la densidad aparente de la composición es mayor de 0.08 g/cm<sup>3</sup>, siendo dicha composición efectiva para proporcionar una terapia terapéuticamente efectiva, vía una administración a los pulmones inferior a 6 dosis unitarias, cada una que corresponde por lo menos a una cápsula de tamaño #00, 0, 1, 2 o 3 y se administran mediante un dispositivo inhalador de polvo seco.
- 10 **2.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 3.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un agente dispersante seleccionado a partir del grupo que consiste de aminoácidos hidrofóbicos y polipéptidos solubles en agua.
- 15 **4.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente dispersante es un aminoácido hidrofóbico seleccionado a partir del grupo que consiste de alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano, y valina.
- 5.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente dispersante comprende la leucina.
- 6.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aminoglucósido está presente en una cantidad de por lo menos 50% en peso.
- 20 **7.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la potencia del aminoglucósido es por lo menos 60%.
- 8.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aminoglucósido se selecciona a partir del grupo que consiste de gentamicina, netilmicina, paramicina, tobramicina, ampicacina, canamicina, neomicina, azitromicina, estreptomycin y sus sales.
- 25 **9.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un contenido de humedad residual inferior al 15% en peso.
- 10.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un contenido de humedad residual inferior al 8% en peso.
- 30 **11.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas tienen un diámetro geométrico de 0.5-5 micrones.
- 12.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa inferior a 5 micrones.
- 13.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho diámetro aerodinámico mediano de masa es de 1-4 micrones.
- 35 **14.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis emitida es al menos 70%.
- 15.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende por lo menos 75% peso/peso de tobramicina o la sal de esta.
- 16.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende por lo menos 85% peso/peso de tobramicina o la sal de esta.
- 40 **17.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende hasta 20% peso/peso de un fosfolípido.
- 18.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende una densidad aparente de más de 0.10 g/cm<sup>3</sup>.
- 19.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas comprenden una morfología porosa y hueca.
- 45 **20.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende una potencia de tobramicina de más del 60%.
- 21.** Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que se seca por atomización.



22. La composición de la reivindicación 1, en donde menos de 6 dosis unitarias proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva del aminoglucósido durante un periodo de 24 horas.
23. La composición de la reivindicación 1, en donde menos de 4 dosis unitarias se proporcionan, cada dosis unitaria corresponde a por lo menos una cápsula de tamaño # 00, 0, 1, 2 o 3.
- 5 24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis unitaria comprende un volumen que es inferior al volumen de una cápsula que corresponde a una cápsula de tamaño #00.
25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el aminoglucósido o sal de este, está presente en una cantidad que corresponde a 10-60 mg/dosis unitaria.
- 10 26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende el aminoglucósido o la sal de este en una cantidad de por lo menos 80% en peso de la composición.
27. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas comprenden 2-25 % peso/peso del fosfolípido.
28. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas comprenden el aminoglucósido o una sal de este en una potencia de 60% o más, y un pH de 7 o más.
- 15 29. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se **caracteriza por** la zona mostrada en la Fig 1, entre la curva marcada pH 7.5 y la curva marcada pH 9.
30. La composición de la reivindicación 1, la reivindicación 5 o la reivindicación 15 para utilizar en la administración del aminoglucósido a los pulmones de un paciente humano por inhalación del medicamento en forma de aerosol.
- 20 31. La composición de la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones respiratorias por la dispersión de dicha composición en una corriente de gas para formar un aerosol de polvo seco en donde la composición se dispersa por un dispositivo inhalador de polvo seco de menos de 6 dosis unitarias, que corresponden cada una a por lo menos un cápsula de tamaño # 00, 0, 1, 2 o 3; y por la administración de dicho polvo en aerosol por vía pulmonar a un paciente a una dosis emitida de por lo menos un 50%.
- 25 32. Una composición de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha composición de polvo seco se proporciona como dosis unitaria que contiene cada una 20-40 mg del aminoglucósido o sal de este en una cápsula de tamaño #2.
33. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los citados efectos asociados con terapia de aminoglucósido se reducen por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un aminoglucósido por vía pulmonar para lograr una concentración localizada del aminoglucósido en los pulmones.
- 30 34. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en donde un aminoglucósido y un antibiótico de una clase diferente se administran por vía pulmonar, en rotación.

1. FIG. 1

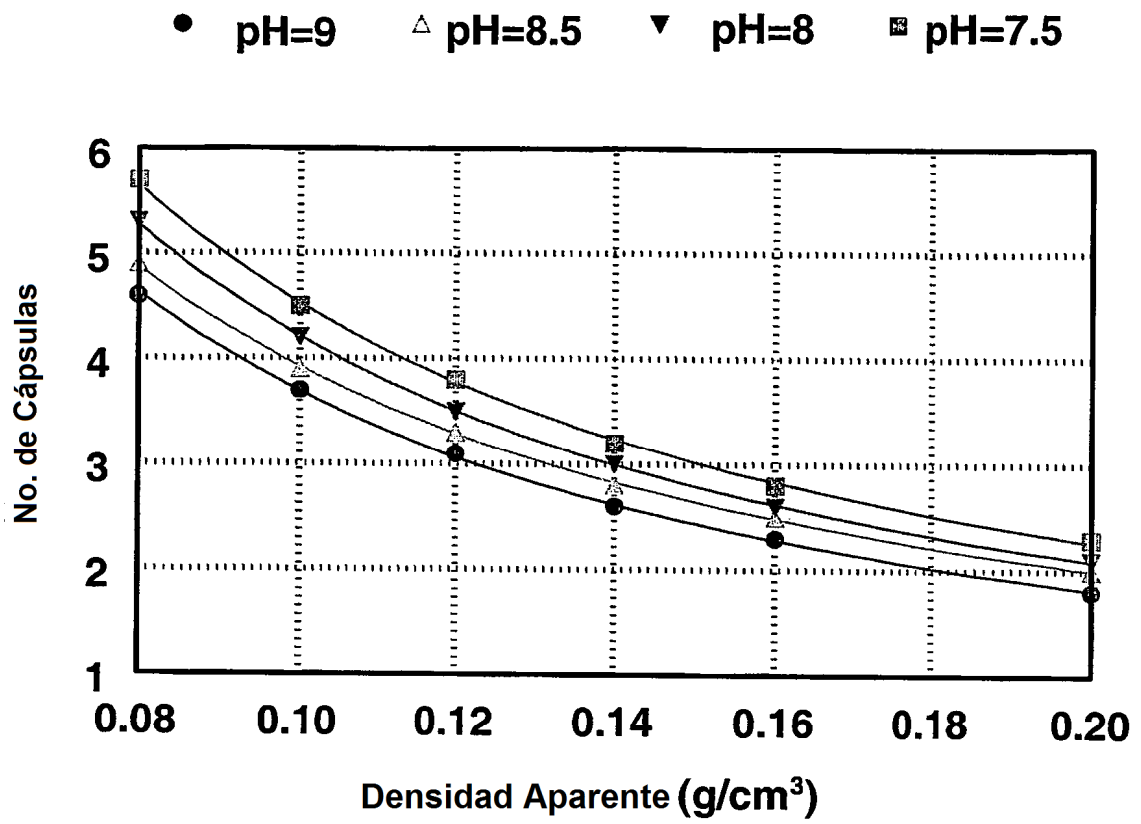


FIG. 2

**Tobramicina sulfato PulmoSphere**  
**Características del Aerosol en Turbospin a 60 LPM**

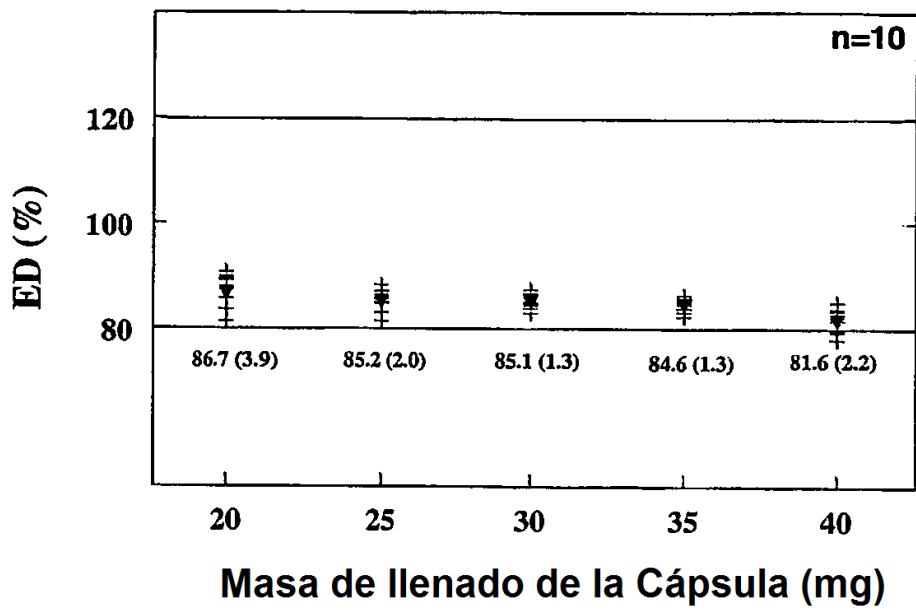


FIG. 3

Tobramicina Sulfato *PulmoSphere*<sup>TM</sup>

Características del Aerosol en Turbospin a 60 LPM

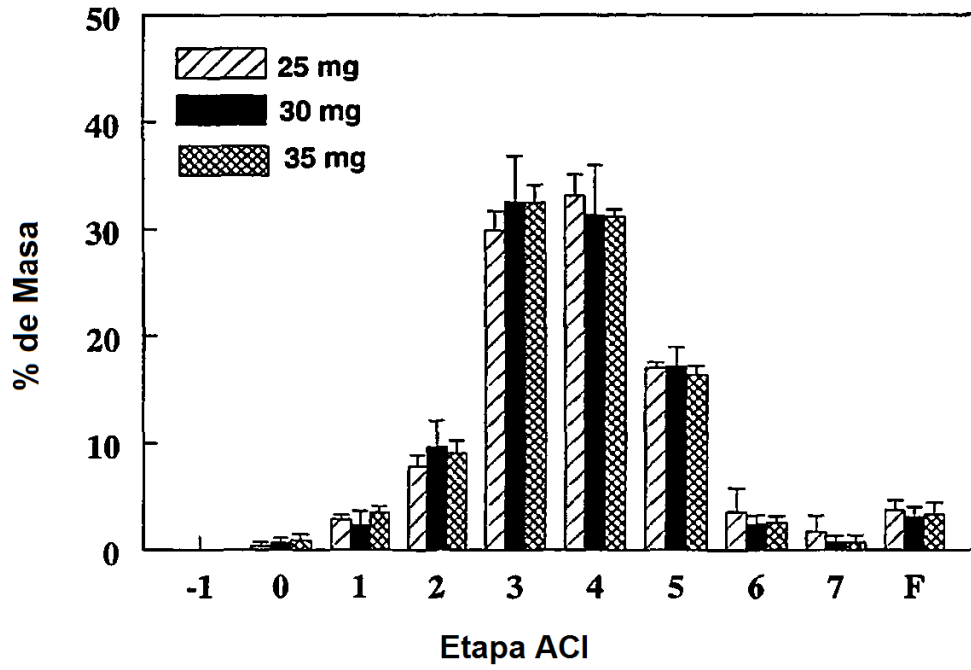
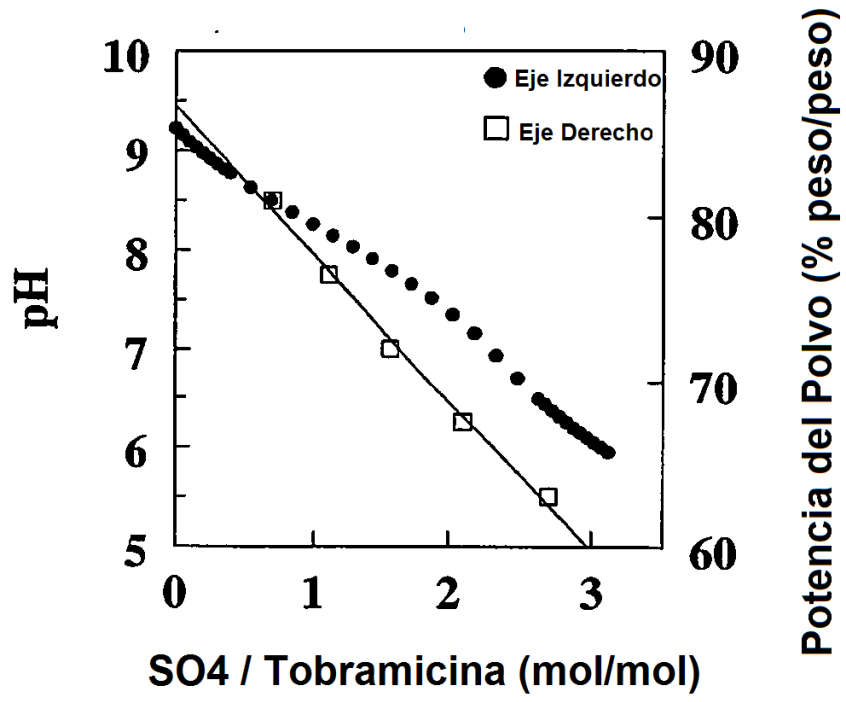


FIG. 4



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION**

*Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

**5 Documentos de patentes citadas en la descripción**

- US 5458135 A [0015] [0073]
- US 5740794 A [0015] [0073] [0084] [0085]
- US 5775320 A [0015] [0073]
- US 5785049 A [0015] [0073]

- 10
- US 00455898 A [0015] [0073]
  - US 09312434 B [0015] [0073]
  - US 60136518 B [0015] [0073]
  - US 60141793 B [0015] [0073]

- WO 0185136 A [0015] [0060] [0067]

- 15
- WO 0132144 A [0015]
  - US 5875776 A [0016]
  - WO 0035461 A [0016]
  - WO 9531479 A [0059]
  - WO 9632096 A [0059]

- 20
- WO 9632149 A [0059]
  - WO 9916419 A [0060] [0067]
  - WO 9741833 A [0063]
  - US 5654007 A [0066]
  - WO 9509616 A [0066]

- 25
- US 5826633 A [0073]
  - US 3906950 A [0074]
  - US 4013075 A [0074]
  - US 4069819 A [0074]
  - US 4995385 A [0074]

- EP 129985 A [0075]
- EP 472598 A [0075]
- EP 467172 A [0075]
- US 5522385 A [0075]
- 5 • US 4668218 A [0075]
- US 4667668 A [0075]
- US 4805811 A [0075]
- US 5388572 A [0076]

**Literatura no-patente citada en la descripción**

- 10 • Remington: The Science & Practice of Pharmacy. Williams & Williams, 1995 [0058]
- Physician's Desk Reference. Medical Economics. 1998 [0058]
- Spray Drying Handbook. John Wiley & Sons, Inc, 1991 [0063]