

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 005**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 09718249 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2259773**

54 Título: **Composiciones de macrólidos que tienen unas mejoradas características de sabor y estabilidad**

30 Prioridad:

**05.03.2008 EP 08004085**

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

**05.11.2013**

73 Titular/es:

**PARI PHARMA GMBH (100.0%)  
Moosstrasse 3  
82319 Starnberg, DE**

72 Inventor/es:

**KELLER, MANFRED y  
CORBANIE, EVY**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 428 005 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

Composiciones de macrólidos que tienen unas mejoradas características de sabor y estabilidad

### CAMPO DEL INVENTO

5 El invento se refiere a unas composiciones farmacéuticas acuosas líquidas para su administración como un aerosol, que comprenden un componente antibiótico macrólido, y que son útiles para aplicación por vía pulmonar nasal o tópica. Las composiciones son especialmente útiles para la prevención o el tratamiento de unas enfermedades que afectan a las vías respiratorias, tal como a los pulmones, a los bronquios y a las cavidades senonasaes, o para el tratamiento de infecciones de la región orofaríngea o de la nariz. El invento se refiere también a unas composiciones farmacéuticas sólidas destinadas a preparar unas soluciones acuosas destinadas a su nebulización como aerosoles respirables.

### ANTECEDENTES DEL INVENTO

15 Muchas enfermedades son causadas por unas inflamaciones de origen bacteriano que pueden ser tratadas con antibióticos. Los macrólidos pertenecen a una clase de antibióticos con un uso ampliamente propagado para una aplicación por las vías local, tópica y sistémica. Desde un punto de vista químico, ellos son unas moléculas cíclicas que se componen de un anillo de lactona y de unos enlaces glicosídicos con azúcares o aminoazúcares. Los macrólidos difieren entre ellos debido a un tamaño diferente del anillo de lactona que se puede componer de 14, 15 o 16 átomos de C, y/o debido a una diferente naturaleza del azúcar, que en la mayor parte de los casos es cladinosa o desosamina. La mayor parte de los macrólidos tienen un sabor muy malo y amargo, una escasa estabilidad acuosa y una escasa biodisponibilidad por vía oral (alrededor de 10 - 40 %) que, adicionalmente, es variable en alto grado. En muchos casos se producen unos efectos gastrointestinales colaterales indeseados después de una administración por vía oral. Por otro lado, los macrólidos más nuevos, tales como la azitromicina, ofrecen algunas características terapéuticas interesantes tales como un más amplio espectro antibiótico combinado con un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, una buena tolerabilidad local y una protección de los tejidos. Por 25 lo tanto, una administración por vía tópica podría ofrecer ventajas, con la condición de que se pudiera superar el mal sabor y la escasa estabilidad de los sistemas acuosos.

El suministro de compuestos terapéuticos a la piel, a las orejas o a los ojos es una opción corriente y simple para unos fármacos dianos en el sitio en donde se necesitan estos fármacos y para superar los efectos colaterales sistémicos indeseados. También sería deseable suministrar unos fármacos a los tractos respiratorios superior e inferior, pero esto requiere unos sofisticados sistemas de suministro de fármacos.

En general, las sustancias de fármacos se pueden suministrar al sistema respiratorio como unos polvos secos aerosolizados o unos líquidos, representando los líquidos ya sea unas soluciones o unas dispersiones, tales como unas suspensiones de fármacos. Se han desarrollado diversos dispositivos para convertir una composición líquida o sólida en un aerosol y para hacer posible una inhalación. Uno de los requisitos más importantes para cualquiera de dichos dispositivos consiste en que éstos han de ser capaces de conseguir un tamaño de partículas del aerosol que permita la deposición en el sitio diana, es decir en el sitio designado de acción o de absorción. Dependiendo de si el fármaco debería ser suministrado a la nariz, a las cavidades paranasales, a la zona orofaríngea, a los bronquios o a los pulmones profundos, el tamaño óptimo de las gotitas o partículas para las formulaciones típicas puede variar en sentido descendente desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta por debajo de 1  $\mu\text{m}$ ; unas partículas de mayor tamaño pueden ser útiles si su densidad es muy baja.

Los inhaladores de dosis medidas (MDis, acrónimo de Metered Dose Inhalers) suministran una dosis medida del fármaco en la forma de una solución o suspensión de pequeñas partículas líquidas o sólidas, que es dispensada a partir del inhalador por un agente propulsor puesto bajo presión. Dichos inhaladores son colocados dentro de la nariz o de la boca y activados para liberar un fármaco. Para una composición pulmonar confiable, esto requiere un cierto grado de coordinación y se conoce que es altamente variable. Unos espaciadores, o dispositivos de espaciado, que están disponibles para su uso con algunos inhaladores de aerosoles, prolongan el espacio existente entre el inhalador y la boca. Esto reduce la velocidad con la que el aerosol se desplaza hasta la parte trasera de la boca, dejando más tiempo para que el agente propulsor se evapore y reduciendo de esta manera el impacto del agente propulsor sobre la parte trasera de la boca, que puede causar irritaciones, y permitiendo que sea inhalada una proporción más alta de las partículas del fármaco. Se necesita también coordinar la maniobra de inhalación con una activación del inhalador. Los inhaladores activados por la respiración suministran el fármaco, en la forma de un aerosol o de un polvo seco, solamente cuando el usuario coloca su boca sobre la salida y lo respira hacia dentro. Esto evita la necesidad de coordinar la maniobra de inhalación con una depresión del dispensador. La dosis de fármaco será todavía medida o dosificada y no es dependiente de la magnitud de la respiración realizada. Sin embargo, unos inhaladores de dosis medidas en combinación con unos espaciadores pueden suministrar solamente unas pequeñas cantidades de un fármaco, situadas en el intervalo de aproximadamente 0,02 - 1 mg/ bocanada.

Los inhaladores de polvos secos (DPIs = acrónimo de Dry Powder Inhalers), por otro lado, son cargados con unas porciones de la sustancia del fármaco en forma de una formulación de polvo. Las dosis unitarias pueden ser acomodadas dentro de unas pequeñas cápsulas, tal como por ejemplo en los dispositivos comercialmente disponibles que se conocen como "Spin-haler" y "Rotahaler". Después de una activación de estos inhaladores, la cápsula es perforada. Realizando subsiguientemente una respiración, se genera una corriente turbulenta de aire, que dispersa al polvo dentro de la corriente de aire de manera tal que éste pueda ser inhalado. Otro dispositivo conocido como "Discus" o "Accuhaler" está equipado con una lámina de envase blister que contiene unas dosis medidas de la formulación de polvo; otros dispositivos pueden usar un depósito de material a granel y un sistema integrado de dosificación tal como el "Turbuhaler". Típicamente, los DPIs son unos sistemas de suministro de bolos, lo que significa que una dosis definida es medida y suministrada después de una respiración profunda. El fármaco es dispersado en la mayor parte de los casos en un vehículo tal como lactosa y la dosis suministrada por una única impulsión está situada típicamente en un intervalo de aproximadamente 0,01 - 1 mg, mientras que el peso total de polvo por cada impulsión puede variar entre aproximadamente 5 y 20 mg.

En la mayor parte de los casos, el patrón de distribución de las gotitas o partículas de los MDIs, DPIs y muchos sistemas nebulizadores es amplio y se compone de unas partículas desde muy pequeñas hasta muy grandes, caracterizadas por una amplia desviación típica geométrica (GSD, acrónimo de Geometric Standard Deviation) más grande que aproximadamente 2. Unas partículas o gotitas grandes pueden causar una deposición orofaríngea indeseada y unas partículas o gotitas más pequeñas que aproximadamente 3 µm tienen una alta probabilidad de ser absorbidas por vía sistémica o exhaladas.

Las soluciones y suspensiones acuosas, es decir basadas en agua, son usualmente inhaladas con unos nebulizadores. Diversos tipos de nebulizadores están disponibles comercialmente o se están desarrollando actualmente. Un tipo tradicional es el nebulizador de chorros, que todavía se está usando extensamente. Más recientemente, se desarrollaron unos nebulizadores de tipo ultrasónico y de membrana vibrante. Al contrario que los MDIs y DPIs, los nebulizadores son unos sistemas sin bolos, puesto que el fármaco es administrado durante unos ciclos regulares de respiración, que pueden durar hasta 30 min, dependiendo del volumen y del tipo del nebulizador que se use. Por lo tanto, estos sistemas son capaces de suministrar unos fármacos en unas dosis muy bajas y muy altas al realizarse una respiración espontánea y ofrecen por lo tanto algunas ventajas con respecto a los MDIs y DPIs, particularmente cuando unos fármacos en unas dosis > 1 mg deben ser suministrados dentro del tracto respiratorio.

Mientras que las terapias de inhalación tradicionales se dirigieron principalmente a la prevención y al tratamiento de enfermedades y condiciones alérgicas e inflamatorias del sistema respiratorio, que incluyen un asma y una bronquitis obstructiva, se han desarrollado más recientemente unos nuevos enfoques terapéuticos. Por ejemplo, se ha sugerido el tratamiento por vía local de infecciones pulmonares con antibióticos y, siendo la tobramicina el primer antibiótico aprobado para este uso, ésta ha sido introducida satisfactoriamente en la terapia de ciertos tipos de infecciones graves e incluso amenazadoras de la vida. La tobramicina es suministrada como Tobi™, que es una solución acuosa no pirogénica, de color ligeramente amarillo, transparente y estéril, habiéndose ajustado el pH y la salinidad de una manera específica para la administración por medio de un nebulizador reutilizable propulsado con aire comprimido. Ha sido aprobada en una dosis de 300 mg/5 ml para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística que están infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, por uso del nebulizador PARI LC PLUS™.

Se han propuesto en la bibliografía científica y de patentes otras terapias pulmonares con antibióticos. Por ejemplo, el documento de solicitud de patente internacional WO 02/03998 divulga unas formulaciones inhalables de antibióticos macrólidos, tales como eritromicilamina, para su suministro por aerosolización. Las formulaciones concentradas de eritromicilamina contienen una cantidad de eritromicilamina que es efectiva para tratar unas infecciones causadas por bacterias susceptibles. Se describen también unos dispositivos de dosis unitarias que tienen un recipiente que comprende una formulación del antibiótico macrólido en un vehículo fisiológicamente aceptable. El documento describe además unos métodos para el tratamiento de infecciones pulmonares mediante dichas formulaciones suministradas en forma de un aerosol que tiene un diámetro aerodinámico mediano de masa comprendido predominantemente entre 1 y 5 micrómetros.

En el documento W 00/35461, se describe un método para el tratamiento de una bronquitis crónica severa (bronquiectasia) usando una formulación concentrada de un antibiótico aminoglicósido. El método incluye suministrar el antibiótico al espacio endobronquial de los pulmones, que incluye los alvéolos, en un aerosol o en un polvo seco que tiene un diámetro mediano de masa situado predominantemente entre 1 y 5 µm. El método comprende la administración del antibiótico en una concentración desde mil hasta diez mil veces mayor que la concentración inhibitoria mínima del organismo diana. De manera preferible, el método comprende la administración por vía endobronquial de tobramicina aerosolizada para tratar unas infecciones causadas por *Pseudomonas* en pacientes con una bronquitis crónica grave.

Una amplia diversidad de bacterias gram negativas causan unas infecciones pulmonares graves, y muchas de estas bacterias son o se vuelven resistentes a antibióticos corrientemente usados o especializados que incluyen a la tobramicina, y requieren el tratamiento con unos nuevos tipos de antibióticos. Las infecciones pulmonares causadas

por bacterias gram negativas son particularmente peligrosas para unos pacientes que tienen unas respuestas inmunoprotectoras disminuidas tales como una fibrosis cística (CF, acrónimo de Cystic Fibrosis) y pacientes con el VIH (acrónimo de Virus de la Inmunodeficiencia Humana), pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, acrónimo de Chronic Obstructive Pulmonary Disease), con una bronquiectasia o los que están siendo sometidos a una ventilación (respiración artificial) mecánica. Por lo tanto las infecciones respiratorias bacterianas causadas por bacterias resistentes siguen siendo un problema principal, particularmente en pacientes de CF, COPD y VIH, o los que están recibiendo fármacos inmunosupresores. Por ejemplo una infección pulmonar crónica con *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis cística es una causa principal de su alta mortalidad.

Con el fin de abordar la necesidad continua de una terapia efectiva para el tratamiento de unas infecciones bacterianas pulmonares agudas y crónicas, causadas por bacterias gram negativas y particularmente las causadas, por ejemplo, por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* y por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, el documento WO 02/051356 propone la terapia por vía local del sistema respiratorio mediante el suministro de una formulación concentrada del antibiótico monobactamo aztreonam en forma de un aerosol inhalable, o en forma de una formulación de polvo seco. De acuerdo con el documento, se pueden disolver alrededor de 1 a 250 mg de aztreonam en 1 a 5 ml de una solución salina u otra solución acuosa. La formulación es suministrada al espacio endobronquial de los pulmones como un aerosol que tiene unas partículas con un diámetro promedio de la mediana de masa, que está situado predominantemente entre 1 y 5 micrómetros, usando un nebulizador capaz de atomizar la solución de aztreonam a la forma de gotitas o partículas con los tamaños requeridos. Alternativamente, para el suministro de un polvo inhalable seco, el aztreonam es molido o secado por atomización para dar unos tamaños de partículas de 1 a 5 micrómetros.

Otro agente antiinfeccioso sugerido para una terapia por inhalación es la azitromicina. La azitromicina es un antibiótico macrólido que tiene una actividad contra agentes patógenos respiratorios corrientes tales como *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Ella tiene unos efectos antiinflamatorios potenciales en el manejo de una infección crónica del tracto respiratorio causada por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con CF. Existe alguna evidencia de que su uso a corto plazo tanto en adultos como niños con CF da como resultado unos mejorados parámetros clínicos y de calidad de vida. Se desconoce el impacto del uso a más largo plazo. La azitromicina puede actuar sinérgicamente con otros agentes contra una cierta gama de patógenos de CF, aumentando su actividad *in vitro*. No se conoce si esto dará como resultado una eficacia clínica mejorada. En general, ella ha sido bien tolerada por pacientes de CF, cuando se administra por vía oral.

Ha sido sugerido, p.ej. por A. J. Hickey y colaboradores (en J. Aerosol Med. 19 (1), 2006, 54-60), que la azitromicina se debería usar en el tratamiento por vía local de infecciones pulmonares. Hickey y colaboradores han descrito además unos experimentos en los que unas soluciones acuosas de este agente antiinfeccioso en diversas concentraciones han sido nebulizadas de una manera más o menos eficiente usando tres nebulizadores de chorros convencionales. Los ensayos se realizaron con una formulación liofilizada de polvo de azitromicina comercialmente disponible, que se ha de disolver antes de la administración (por vía parenteral). La Zithromax® es una preparación de azitromicina liofilizada en un vial de 10 ml de capacidad que contiene ácido cítrico e hidróxido de sodio como excipientes. Una reconstitución de acuerdo con las directrices del folleto de instrucciones da como resultado una solución de aproximadamente 500 mg / 5 ml, equivalente a aproximadamente 100 mg de azitromicina / 1 ml. Sin embargo, la solución reconstituida es estable solamente durante 24 horas a o por debajo de la temperatura ambiente (30°C) o durante 7 días si se almacena bajo una refrigeración (a 5°C) (Zitromax® IV U.S. Physician Prescribing Information [Información de Receta de Médicos de los EE.UU.]); revisión de Agosto de 2007).

Sin embargo, en una práctica clínica no es solamente la aerosolización la que se necesita para obtener un éxito terapéutico. Además, la administración del producto de fármaco debe de ser aceptable para los pacientes con el fin de conseguir una capacidad de distensión. En el caso de la azitromicina la aceptabilidad de una solución acuosa simple - posiblemente tamponada - para una inhalación es bastante dudosa, puesto que el mal sabor, escaso y amargo de la sustancia de fármaco compromete gravemente a la utilidad de dicha formulación. También otros macrólidos, tales como la claritromicina, son difíciles de formular de una manera apropiada para la inhalación a causa de su mal sabor. Adicionalmente, unas soluciones para inhalación deberían contener unas altas concentraciones de los fármacos, puesto que es sabido que unos períodos de tiempo de inhalación que superan aproximadamente los 5 - 10 min, disminuyen la aceptación por el paciente.

En general, el hecho de formular unas composiciones acuosas que sean útiles para una nebulización, puede constituir un reto, dependiendo de las propiedades físicas, químicas y organolépticas del agente activo. Dicho con claridad, las soluciones acuosas son usualmente las más preferidas para la nebulización, pero con frecuencia no se pueden conseguir con facilidad. Dos aspectos, a saber una escasa solubilidad acuosa y una escasa estabilidad acuosa, constituyen con frecuencia problemas para formular unas soluciones destinadas a la nebulización. La escasa solubilidad acuosa de los macrólidos, tales como la azitromicina, ha sido resuelta añadiendo unos disolventes concomitantes tales como propilén glicol, como se ha descrito en el documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2003/0092640. Otro enfoque ha sido ilustrado en el documento US 2006/0252711, en donde se ha descrito una formulación para el tratamiento de infecciones oculares. En el último caso, la azitromicina era disuelta en un vehículo oleoso de triglicéridos de ácidos grasos de cadena intermedia lineal. Sin embargo, estos

enfoques no pueden ser transferidos a las formulaciones para inhalación, debido a una posible toxicidad de dichos excipientes en los pulmones y debido a problemas para obtener unos pequeños tamaños de las gotitas después de una nebulización, debido a una viscosidad aumentada.

Una escasa estabilidad acuosa ha sido evadida generalmente por medio de la presentación de las formulaciones en una forma de polvo seco, que solamente es reconstituido en el momento del uso. Por ejemplo, la azitromicina para aplicación por vía intravenosa ha sido formulada como un polvo liofilizado, que se debería usar dentro de las 24 h después de su reconstitución. En otro enfoque, la azitromicina es presentada como una suspensión, como por ejemplo se describe en el documento de patente de los EE.UU. US 6.861.413 (suspensiones orales) y en los documentos US 6.239.113 y US 6.569.443 (suspensiones para aplicación ocular). Este último enfoque es menos idóneo para unas formulaciones destinadas a la nebulización, puesto que es sabido que es más difícil arrastrar partículas mayores que 1 µm en unas finas gotitas de aerosoles, dando como resultado una eficiencia reducida de la nebulización (véanse las citas de Keller y colaboradores, "Nebulizer nanosuspensions: Important device and formulation interactions" [Nanosuspensiones para nebulizadores: Importante dispositivo e interacciones con la formulación], Resp. Drug Delivery VIII, 2002, páginas 197-206; y de Luangkhot y colaboradores, "Characterisation of salbutamol solution compared to budesonide suspensions consisting of submicron and micrometer particles in the PARI LC STAR and a new PARI Electronic Nebuliser (eFlow™)" [Caracterización de una solución de salbutamol en comparación con unas soluciones de budesonida que se componen de partículas con un tamaño submicrométrico y micrométrico en el PARI LC STAR y un nuevo nebulizador electrónico PARI (eFlow™)], Drug Delivery to the Lungs [Suministro de fármacos a los pulmones], XI 2000, páginas 14-17).

Se han hecho más esfuerzos para obtener unas soluciones acuosas estables de macrólidos. En el documento WO 02/03998, la eritromicilamina ha sido formulada en una solución para inhalación mediante la formación de sales. En este caso, se ha mostrado que unas formulaciones de hidrocloreuro de eritromicilamina, de sulfato de eritromicilamina y de acetato de eritromicilamina, a un pH de 7, son estables durante 16 días a 60°C. En otro enfoque más, descrito en el documento de patente europea EP 1 075 837, la azitromicina ha sido estabilizada en soluciones acuosas para su aplicación a los ojos mediante una adición de unas cantidades apropiadas de una relación de tampones de ácido cítrico y fosfato. También el documento US 7.056.893 describe unas soluciones estabilizadas de azitromicina en combinación con un tampón de ácido cítrico para el tratamiento de unas infecciones oculares. Sin embargo, la mejoría del sabor del fármaco no ha sido buscada en estos enfoques.

Como cosa interesante, varias sustancias de fármacos que han sido sugeridas recientemente como potencialmente útiles para una terapia por inhalación, tienen un sabor bastante malo. Además se ha encontrado por los autores del invento que dicho mal sabor puede ser tan desagradable, cuando se inhala una solución nebulizada del respectivo compuesto, como en el caso de una administración por vía oral. El sabor desagradable de como resultado la reducción de la capacidad de distensión del paciente, que influye sobre la terapia. Por lo tanto, el enmascaramiento del sabor es uno de los parámetros cruciales en el desarrollo de unas composiciones farmacéuticas destinadas a una terapia con aerosoles.

Puesto que unas malas y escasas propiedades organolépticas de los agentes activos constituyen un problema ya bien conocido en el suministro de fármacos por vía oral, la mayor parte de la técnica anterior relacionada con la mejoría o el enmascaramiento del mal sabor de las sustancias de fármacos se refiere a unas formas clásicas de dosificación por vía oral, tales como tabletas y cápsulas. Un método simple y usualmente bastante efectivo de formular dichos compuestos consiste en revestir las partículas del fármaco o la totalidad de la forma de dosificación con un revestimiento resistente a la saliva. Sin embargo, el uso de revestimientos para enmascarar el sabor no es factible para unas composiciones destinadas a la aerosolización.

En otro enfoque para enmascarar el sabor de compuestos activos amargos, se ha descrito el uso de cationes divalentes. Por ejemplo, el documento WO 03/032973 describe el enmascaramiento del sabor del paracetamol con unas sales de magnesio, óxido de magnesio e hidróxido de magnesio. En el documento EP 0 582 396 se han descrito unos óxidos e hidróxidos de metales alcalino térreos y en el documento US 2007/0185194 se han descrito unas sales de magnesio, sodio y calcio para enmascarar el sabor de la azitromicina en la forma de un polvo seco. El enmascaramiento del sabor de la levofloxacina en una formulación líquida para inhalación, mediante la formación de compuestos complejos con cationes divalentes, ha sido descrito en el documento WO 06/125132. Sin embargo, ninguna de estas solicitudes describió una estabilidad mejorada de la azitromicina cuando ella es formulada y almacenada en forma de una solución acuosa.

El documento US 5633006 describe una mezcla enmascaradora del sabor para enmascarar el amargor de los macrólidos y usa ciertos óxidos de metales alcalino térreos para esta finalidad. Los autores sugieren usar unos componentes opcionales adicionales, tales como ácidos aldónicos, de manera preferible el gluconato de calcio.

El documento WO2005002592 aborda el problema del enmascaramiento del sabor y sugiere usar NaCl, así como gluconato de calcio, como opcional agente de enmascaramiento del sabor.

Por lo tanto, existe una necesidad de unas composiciones farmacéuticas acuosas enmascaradas en cuanto al sabor, que contengan unos antibióticos macrólidos y que tengan una suficiente estabilidad en almacenamiento cuando sean disueltas en agua o en una solución de una sal. Dichas composiciones deberían ser bien tolerables por vía tópica, y aplicables sin causar unos efectos colaterales indeseados. Además, dichas composiciones acuosas deberían ser apropiadas para su aerosolización y para la prevención, el manejo o el tratamiento de enfermedades y condiciones de las vías respiratorias. Dicha composición, en combinación con un nebulizador sofisticado, debería tener una mejorada aceptabilidad para los pacientes en comparación con las composiciones de macrólidos actualmente disponibles, que se usan para la nebulización fuera de las instrucciones que se dan en el folleto. Una aceptabilidad mejorada conduce a una mejor adherencia a una terapia y subsiguientemente a unos tratamientos más eficientes. Uno de los objetos particulares del presente invento es el de proporcionar unas composiciones acuosas que a la vez tienen una razonable vida en almacenamiento útil, es decir una estabilidad en almacenamiento, y un sabor aceptable sin ninguna potencia de irritación local después de una administración por vía tópica en la región orofaríngea o en la nariz, o después de una inhalación usando unos nebulizadores altamente eficientes. Otros objetos resultarán evidentes sobre la base de la siguiente descripción y de las reivindicaciones de esta patente.

### SUMARIO DEL INVENTO

El invento proporciona unas composiciones acuosas líquidas de macrólidos para su administración en forma de un aerosol. Las composiciones son estables cuando se almacenan a 4 - 8°C durante hasta 3 años y a 25°C durante varios meses. Los constituyentes de las composiciones no solamente mejoran la estabilidad del macrólido disuelto, sino que simultáneamente mejoran el mal sabor y la escasa tolerabilidad por vía tópica de las formulaciones, cuando éstas se administran en la región orofaríngea o en la nariz o en el tracto respiratorio.

Más específicamente, el invento proporciona una composición farmacéutica acuosa líquida para su administración como un aerosol al tracto respiratorio, a la nariz o a la región orofaríngea, que comprende (i) un macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad química en una solución acuosa; (ii) por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio; y (iii) un agente enmascarador del sabor que es diferente de dicha sal; en donde (a) la concentración de dicho macrólido en la composición está situada en el intervalo de desde aproximadamente 0,25 % en peso hasta aproximadamente 15 % en peso; (b) la relación molar de dicho macrólido a dicha sal está situada en el intervalo de desde aproximadamente 1 : 0.5 hasta aproximadamente 1 : 100; (c) el pH de la composición está situado en el intervalo de desde aproximadamente 3 hasta 9; y (d) la osmolalidad de la composición está situada en el intervalo de desde aproximadamente 150 mOsmol/kg hasta aproximadamente 1.500 mOsmol/kg.

La composición farmacéutica se puede usar para su aerosolización por la vía de un nebulizador que produce un aerosol farmacéutico para una administración por vía nasal, senonasal o pulmonar. Este aerosol comprende una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. La fase líquida dispersa se compone esencialmente de unas gotitas acuosas que tienen de manera preferible un diámetro mediano de masa de desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 6 µm. Las gotitas de la fase dispersa comprenden el antibiótico macrólido.

Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede usar para la producción de un medicamento destinado a la profilaxia o al tratamiento de unas enfermedades o condiciones de los tractos respiratorios superior e inferior, o de unas infecciones o una inflamación de las regiones de la nariz u orofaríngea.

Se ha encontrado con sorpresa que unas composiciones destinadas a su administración en forma de un aerosol, en donde el mal sabor de un macrólido soluble en agua es enmascarado, oculto o mejorado con una eficacia particular, se pueden proporcionar usando unas sales de sodio y magnesio seleccionadas con unas relaciones específicas del macrólido a la sal. Además, se encontró con sorpresa que solamente estas sales específicas en estas relaciones específicas proporcionan la ventaja adicional tanto de una estabilidad química y física aumentada como de un enmascaramiento del sabor de los macrólidos en sistemas acuosos. Las sales se pueden usar por separado o en combinación de unas con otras. También de modo sorprendente, se observó una precipitación cuando se usan unas sales de calcio, tales como cloruro de calcio, pero se pueden evitar mediante el uso de las sales específicas antes mencionadas.

El invento proporciona además un método de generar un aerosol, comprendiendo dicho método (a) proporcionar una composición acuosa líquida como más arriba se ha definido; (b) proporcionar un aparato generador de aerosoles capaz de aerosolizar la composición; y (c) hacer funcionar dicho aparato generador de aerosoles para aerosolizar la composición.

Además el invento proporciona también una composición farmacéutica sólida destinada a preparar dichas composiciones líquidas. La composición sólida comprende (i) un macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad química en forma de una solución acuosa; (ii) por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se

5 compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio; y (iii) un agente enmascarador del sabor que es diferente de dicha sal. La composición sólida es soluble o dispersable en un disolvente líquido acuoso, de manera tal que una dosis efectiva del compuesto antibiótico macrólido es soluble o dispersable en un volumen de no más que aproximadamente 10 ml, y de manera preferible de no más que aproximadamente 5 ml del disolvente.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 La **Figura 1** muestra el cambio de la concentración de azitromicina en unas soluciones acuosas en donde la azitromicina se combinaba con las sales estabilizadoras gluconato de magnesio, aspartato de magnesio y citrato de magnesio, en comparación con cloruro de magnesio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio, y se almacenaba a 25°C.

15 La **Figura 2** muestra el cambio de la concentración de azitromicina en unas soluciones acuosas en donde la azitromicina se combinaba con las sales estabilizadoras gluconato de magnesio, aspartato de magnesio y citrato de magnesio, en comparación con cloruro de magnesio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio, y se almacenaba a 40°C.

La **Figura 3** muestra el cambio de la concentración de azitromicina en unas soluciones acuosas en donde la azitromicina se combinaba con las sales estabilizadoras acetato de magnesio, lactato de magnesio, gluconato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio y aspartato de sodio, y se almacenaba a 25°C.

20 La **Figura 4** muestra la predicha estabilidad en almacenamiento a 5°C del dihidrato de azitromicina en una solución que contiene gluconato de magnesio, basándose en unas evaluaciones aceleradas de estabilidad a 25°C, 40°C y 70°C.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

25 Las composiciones del invento contienen por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio. Se encontró, de manera sorprendente, que estas sales proporcionan simultáneamente un enmascaramiento del sabor y una estabilización del macrólido.

30 Entre las sales específicas más arriba indicadas, se prefieren particularmente las de gluconato de sodio, gluconato de magnesio, citrato de magnesio, succinato de sodio, maleato de sodio, succinato de magnesio y maleato de magnesio.

Las sales anteriores se pueden usar tal como están o en la forma de "sales con hidrógeno" tales como el hidrógeno citrato de magnesio. Las sales anteriores se pueden usar también en la forma de hidratos, tales como el dihidrato de gluconato de magnesio, u otros solvatos de las mismas.

35 Las composiciones del invento se usan para la preparación de unos aerosoles farmacéuticos destinados a una administración por vía nasal, senonasal o pulmonar, que comprenden una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. Las composiciones se pueden usar también para una aplicación por vía tópica en la región orofaríngea o en la nariz.

40 La fase líquida dispersa se compone esencialmente de unas gotitas acuosas que tienen, de manera preferible, un diámetro mediano de masa de desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 6 µm. Las gotitas de la fase dispersa comprenden el macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad acuosa, y tienen un pH de desde aproximadamente 3 hasta 9.

45 Los aerosoles comprenden una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. Dichos aerosoles son a veces citados como "aerosoles líquidos" o, probablemente de una manera más apropiada, "líquidos aerosolizados". Debería hacerse observar que el requisito de una fase líquida dispersa no excluye la presencia de una fase sólida. En particular, la fase líquida dispersa puede representar por sí misma una dispersión, tal como una suspensión de partículas sólidas en un líquido.

50 La fase gaseosa continua se puede seleccionar entre cualquier gas o cualquier mezcla de gases que sea aceptable farmacéuticamente. Por ejemplo, la fase gaseosa puede ser simplemente aire o aire comprimido, lo cual es sumamente corriente en una terapia por inhalación que usa unos nebulizadores como aparatos generadores de aerosoles. Alternativamente, se pueden usar otros gases y otras mezclas gaseosas, tales como aire enriquecido con

oxígeno, dióxido de carbono o unas mezclas de nitrógeno y oxígeno (Helox™). Es sumamente preferido el uso de aire como una fase gaseosa continua.

En el contexto del presente invento, el término de compuesto activo se refiere a un compuesto natural, derivado por biotecnología o sintético, o a una mezcla de compuestos de este tipo, que es útil para el diagnóstico, la prevención, el manejo o el tratamiento de una enfermedad, una condición o un síntoma de un animal, en particular de un ser humano. Otros términos que se pueden usar como sinónimos de un compuesto activo incluyen, por ejemplo, un ingrediente activo, un agente activo, un ingrediente farmacéutico activo, un compuesto terapéutico, una sustancia de fármaco, un fármaco, y otros similares.

Debería hacerse observar que muchos compuestos activos están disponibles en diversas formas, p.ej. en forma de sales o de solvatos. Algunas de las formas pueden ser solubles en agua, mientras que otras exhiben una mala solubilidad en agua. En el contexto del presente invento, solamente es relevante la solubilidad en agua de la forma realmente incorporada del compuesto.

Los compuestos activos usados en el presente invento (los macrólidos) no planteen ningún problema con respecto a una insuficiente solubilidad que podría hacer difícil el desarrollo de unas formulaciones acuosas para inhalación. Es particularmente importante que la solubilidad en agua de la sustancia de fármaco sea suficientemente alta en relación con su dosis terapéutica individual. Los compuestos activos preferidos tienen una solubilidad que permite que una única dosis pueda ser disuelta en no más que aproximadamente 5 ml, de manera preferible en no más que aproximadamente 2 ml, de un medio acuoso o de un sistema tamponador farmacéuticamente aceptable.

El macrólido usado en el presente invento, como tal, tiene un mal sabor. Como se usa en el presente contexto, un mal sabor es un sabor que podría tener un impacto negativo sobre la aceptabilidad y la capacidad de distensión del paciente. De acuerdo con otra definición, el sabor es malo si una solución acuosa - opcionalmente tamponada - de una única dosis del compuesto activo en un volumen de 0,5 hasta 10 ml es considerada como mala. Un compuesto de mal sabor sabe de un modo amargo, metálico, agrio, astringente o desagradable por otro motivo.

Ejemplos de unos macrólidos que interesan para una terapia por inhalación, que tienen un mal sabor, incluyen azitromicina, claritromicina, josamicina, roxitromicina y eritromicina, así como unos cetólidos, tales como telitromicina. Como se usa en el presente contexto, una referencia al nombre INN (nombre internacional sin propietario) de un compuesto incluye todas las formas potencialmente aplicables de esa sustancia, en particular las sales, los solvatos, los isómeros, los conjugados, los profármacos y los derivados de los mismos. Uno de los antibióticos macrólidos particularmente preferidos es la azitromicina, incluyendo sus sales y solvatos, tales como el dihidrato de azitromicina o el monohidrato de etanolato de azitromicina.

La composición que contiene el compuesto activo, en particular la azitromicina o una sal o un solvato de la misma, se usa de manera preferible para la profilaxia o el tratamiento de una diversidad de enfermedades y condiciones de los tractos respiratorios superior e inferior, tales como una sinusitis o rinosinusitis aguda o crónica, unas infecciones orofaríngeas, una bronquitis, una neumonía, un asma, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, acrónimo de chronic obstructive pulmonary disease), una bronquiectasia, una discinesia ciliar pulmonar, unas infecciones respiratorias en pacientes de VIH, el rechazo de los injertos después de un trasplante de pulmón, de células madre o de médula ósea, una bronquiolitis obliterante, una neumocistosis, una bronquiolitis difusa, una sarcoidosis, unas/os enfermedades o trastornos parenquimatosas/os y/o fibróticas/os, que incluyen una fibrosis quística, enfermedades pulmonares causadas por micobacterias no tuberculosas, unas infecciones pulmonares causadas por nocardias, cualquier infección pulmonar con y sin exacerbaciones agudas, por ejemplo debidas a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pneumocystis jirovecii* o *Moraxella*; unas exacerbaciones bacterianas agudas en una bronquitis crónica o en una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debidas por ejemplo a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pneumocystis jirovecii* o *Moraxella catarrhalis*; una neumonía nosocomial, por ejemplo debida a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Bukholderia cepacia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae* o *Mycobacterium abscessus*; una neumonía adquirida en una comunidad (CAP, acrónimo de Community Acquired Pneumonia), una neumonía adquirida en un hospital (HAP, acrónimo de Hospital Acquired Pneumonia), una neumonía asociada con ventiladores (= aparatos de respiración artificial) (VAP, acrónimo de Ventilator Associated pneumonia). por ejemplo debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis jirovecii* o *Mycoplasma pneumoniae*; unas infecciones fúngicas del tracto respiratorio, debidas por ejemplo a *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, o *Zygomycetes spp.*, o unas infecciones víricas del tracto respiratorio, debidas por ejemplo a unos virus procedentes de unas familias de virus tales como las *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Adenoviridae*, *Coronaviridae* o *Enteroviridae*.

Los macrólidos son de naturaleza lipófila y tienen un bajo grado de ionización. Esto permite una extensa penetración dentro de tejidos y fluidos y da como resultado un gran volumen de distribución. Las concentraciones de macrólidos

y cetóridos en tejidos y fluidos del tracto respiratorio son, en la mayor parte de los casos, más altas que las concurrentes concentraciones en suero. Esta extensa distribución dentro de tejidos y fluidos del tracto respiratorio hace difíciles de hacer unas predicciones de la actividad farmacodinámica, puesto que las concentraciones en suero, frecuentemente usadas como predictoras, no necesariamente proporcionan una buena indicación de la actividad de un macrólido. La azitromicina muestra una excelente distribución dentro de tejidos respiratorios: la concentración de azitromicina en un tejido pulmonar después de la administración de una única dosis por vía oral supera a las concentraciones en plasma por un valor aproximadamente 10 a 20 veces mayor, en mucosas bronquiales por un valor 29 veces mayor, y en macrófagos alveolares por un valor 170 veces mayor. Además, la concentración en un esputo supera a la concentración en plasma por un valor 67 veces mayor después de múltiples dosis de azitromicina por vía oral. Sin embargo, la concentración de azitromicina en un tejido pulmonar y en un fluido de revestimiento epitelial será todavía menor después de una administración por vía oral o sistémica, en comparación con la que se presenta después de una administración por vía local en el sistema respiratorio.

Se ha sugerido que unos antibióticos que se concentran en neutrófilos polimorfonucleares (p.ej. azitromicina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de unas infecciones causadas por unas bacterias que sobreviven a una fagocitosis. Unas concentraciones intracelulares son importantes para la defensa contra unos patógenos respiratorios que incluyen *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Ureaplasma urealyticum*. La mayoría de los macrólidos se concentran en los lisosomas. Se cree que esto ocurre como un resultado del atrapamiento causado por el más bajo pH (de 4 a 5) encontrado en los lisosomas en comparación con el citoplasma (a un pH de 7). Los macrólidos dibásicos (p.ej. la azitromicina) presentan las más altas concentraciones en los lisosomas, puesto que la presencia de dos grupos amino de carácter básico conduce a una mayor ionización y a un subsiguiente atrapamiento aumentado de iones. Estos agentes presentan también un flujo mucho más lento a partir de fagocitos.

Los macrólidos son capaces de ejercer sus efectos debido a una fusión de lisosomas con los fagosomas, que es un suceso esencial en el proceso de aniquilación fagocítica. Subsiguientemente, unas altas concentraciones de los agentes son depositadas en el compartimento donde residen los patógenos. Se cree que los leucocitos polimorfonucleares (granulocitos neutrófilos) actúan como vehículos en el transporte de la azitromicina hasta el sitio de la infección mediante una quimiotaxis. La liberación de este agente a partir de los neutrófilos es aumentada por la exposición a unos patógenos. Por lo tanto, los neutrófilos son vitales en el suministro de azitromicina a los sitios de infección y tienen una importancia doble en el ciclo de infección de antibióticos: los neutrófilos cargados con azitromicina tienen como diana el sitio de infección y liberan el antibiótico dentro del espacio intersticial. Entonces, el antibiótico aumenta el mecanismo de defensa natural del anfitrión haciendo a las bacterias más susceptibles de una aniquilación por los neutrófilos.

Especialmente, la azitromicina está caracterizada por una semivida de eliminación notablemente larga de aproximadamente 60 h (hasta de 72 h). Esta característica hace que el fármaco sea atractivo para su uso en adultos y niños, puesto que el régimen permite una dosificación de una vez por día. En comparación con unos antibióticos que tienen una semivida distinguiblemente más corta, tal como otros macrólidos, cetóridos o la mayor parte de los antibióticos de clases diferentes, esta propiedad proporciona generalmente la posibilidad de unas frecuencias considerablemente más bajas de aplicación de los fármacos.

En un suero, la azitromicina y la claritromicina no alcanzan la concentración inhibitoria mínima (MIC, acrónimo de minimal inhibitory concentration) para algunos patógenos (p.ej. *Haemophilus influenzae*); sin embargo ellas inhiben de manera efectiva su crecimiento. Esto puede ser debido a las altas concentraciones de estos agentes que se alcanzan en tejidos y fluidos en donde ellas superan a la MIC. Esto subraya el hecho de que a causa de su farmacocinética singular, las concentraciones en suero no constituyen unas buenas predictoras de la actividad de los macrólidos.

Los macrólidos exhiben una actividad antibacteriana que persiste después de una exposición. El efecto posterior al antibiótico (PAE, acrónimo de post antibiotic effect) de un agente se usa para describir este tipo de actividad antibacteriana persistente y resulta ser importante cuando la concentración del fármaco disminuye por debajo de la MIC. La existencia de un largo efecto posterior al antibiótico de la azitromicina contra bacterias gram positivas y gram negativas prolonga las ventajas farmacocinéticas del fármaco y apoya en gran manera la aplicación de esta azalida en la terapia de infecciones respiratorias, y en otras infecciones tóxicas tales como infecciones de la región orofaríngea y de la nariz. Además, la azitromicina exhibe una aniquilación dependiente de la concentración. Conjuntamente con los prolongados efectos persistentes, esto da como resultado el hecho de que la relación de la C<sub>max</sub> a la MIC es la mejor predictora de una eficacia clínica. Por lo tanto, parece que es ventajoso llevar al máximo las concentraciones de los fármacos, a las que el agente patógeno diana es expuesto por el suministro de unas dosis más altas, lo que dará como resultado una actividad más alta y que permitirá usar unos intervalos más largos de dosificación. El concepto de una alta dosificación puede ayudar también a suprimir la aparición de una formación de resistencias.

Los macrólidos tienen generalmente un bajo perfil de efectos desfavorables y son considerados como una de las clases más seguras de agentes antibacterianos que actualmente están disponibles. Se ha informado acerca de unos

efectos desfavorables que incluyen unos trastornos gastro-intestinales (GI), unas reacciones alérgicas, una hepatotoxicidad, una ototoxicidad y una irritación local. Las náuseas y diarreas eran más corrientes en pacientes que recibían una terapia sistémica crónica con azitromicina. Una intolerancia GI asociada con macrólidos es el efecto desfavorable más corriente y está relacionada con la dosis. Se ha informado de que la intolerancia GI aparece en un 20 hasta 50 % de los pacientes que reciben eritromicina, pero que aparece menos frecuentemente con los macrólidos más nuevos (p.ej. azitromicina, claritromicina, roxitromicina). Los efectos de unos macrólidos sobre la respuesta inmunitaria han sido descritos como que son inmunomoduladores, lo que se define como que suprimen una hiperinmunidad y una inflamación sin ninguna inmunosupresión evidente. Se cree que estos efectos son independientes de su acción antimicrobiana. Se ha mostrado que los macrólidos disminuyen una hipersecreción de las mucosas por medio de un cierto número de mecanismos, incluyendo el bloqueo de la producción de mucina y la inhibición del flujo de agua y de cloruros. Se ha mostrado que los macrólidos reducen la formación de unas biopelículas por *P. aeruginosa* (lo que se sugirió que conduce a una resistencia aumentada a los fármacos) y tienen unos adicionales efectos directos sobre *P. aeruginosa*, incluyendo una inhibición de la motilidad, de la adherencia celular y de la expresión de la proteína de estrés principal Gro-EL. Los macrólidos pueden aumentar inicialmente la defensa del anfitrión por aumento de la producción de óxido nítrico y de unos mediadores tales como las IL-1 y IL-2, IL-6 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF = acrónimo de Granulocyte Macrophage Colony Stimulating factor). Una terapia con macrólidos a largo plazo suprime entonces los mediadores inflamatorios, que incluyen la IL-8, una eotaxina, el factor de necrosis de tumores (TNF = acrónimo de tumour necrosis factor)- $\alpha$  y el GM-CSF. Ellos suprimen las citocinas de células ayudadoras T - 2 (Th2) pero no las citocinas de células Th1 y disminuyen la cantidad del factor nuclear (NF = acrónimo de nuclear factor)- $\kappa\beta$ . Los macrólidos reducen la infiltración de células inflamatorias por una disminución de la expresión de moléculas de adhesión y un acrecentamiento de la apoptosis. Existe un interés creciente en aprovechar sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras para ciertas enfermedades respiratorias inflamatorias crónicas tales como una panbronquiolitis difusa (DPB, acrónimo de Diffuse PanBronchiolitis), un asma, una fibrosis quística (CF), una bronquitis crónica y una rinosinusitis crónica. Un extenso conjunto de evidencias *in vitro* y *ex vivo* que retrocede a más de 40 años, apoya a las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos.

Además, se cree que la azitromicina es uno de los agentes más potentes que actualmente están disponibles para el tratamiento de una enfermedad causada por micobacterias no tuberculosas. Cuando se administra como profilaxia una vez por semana a unos pacientes con la enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ella reduce de una manera significativa la incidencia de una infección causada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC = acrónimo de *Mycobacterium avium* complex) en estos pacientes, que están en muy alto riesgo de desarrollar esta infección. La azitromicina administrada en ambos casos una vez o tres veces por semana ha sido útil como la piedra angular de una terapia para una infección pulmonar causada por el MAC. Ella tiene asimismo una significativa actividad *in vivo* contra muchas otras micobacterias no tuberculosas.

La azitromicina puede ser también útil en la profilaxia de la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (con anterioridad llamada *Pneumocystis carinii*) (PCP) en pacientes con una enfermedad avanzada causada por el VIH.

El efecto antibacteriano de la azitromicina y de la claritromicina en el tratamiento de unas infecciones de los tractos respiratorios superior e inferior se puede intensificar de una manera aditiva o sinérgica por medio de la adición de otro agente antiinfeccioso tomado del conjunto de los aminoglicósidos, tales como tobramicina o amikacina, las fluoroquinolonas, tales como levofloxacina, ciprofloxacina o gemifloxacina, los antibióticos peptídicos, tales como colistina, los monobactams, tales como aztreonam, los penemos, tales como meropenem, o unos agentes antifúngicos, tales como voriconazol, itraconazol, ketoconazol o posaconazol. Por ejemplo, se ha encontrado con sorpresa por parte de los autores del invento que la susceptibilidad de *Burkholderia cepacia* era aumentada relevantemente cuando la azitromicina se combinaba con tobramicina, en vez de aplicar estos antibióticos por separado.

El efecto inmunomodulador de la azitromicina en el tratamiento de una bronquiolitis obliterante y de un rechazo de órganos, después de un trasplante de pulmones, de médula ósea o de células madre, se puede aumentar de una manera aditiva o sinérgica por medio de la preparación de un producto combinado ya sea con ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato de mofetilo o rapamicina.

El efecto antiinflamatorio de la azitromicina en el tratamiento de los tractos respiratorios superior e inferior puede ser intensificado de una manera aditiva o sinérgica por medio de la adición de otros fármacos antiinflamatorios tomados del conjunto de los esteroides, tales como budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida o los derivados de deshidroepiandrosterona (p.ej. el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS, acrónimo de dehydroepiandrosterone sulphate)), los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, acrónimo de non-steroidal anti inflammatory drugs), tales como ibuprofeno, diclofenaco o indometacina, las cromonas, tales como cromoglicato o nedocromil, los agentes inhibidores de las fosfodiesterasas, tales como teofilina o roflumilast, o los agentes antioxidantes, tales como los polifenoles.

En cada caso de los productos combinados antes mencionados, el compuesto de fármaco activo será seleccionado como una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un isómero, un conjugado, un profármaco o un derivado del mismo.

5 La concentración del macrólido en la composición líquida del invento y en la fase dispersa del aerosol preparado a partir de ella, está comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 15 % en peso, de manera preferible de desde aproximadamente 1 ó 2 hasta aproximadamente 10 % en peso, tal como el de aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 % en peso. Cuando la composición líquida se usa para la administración por vía tópica en la región orofaríngea o en la nariz, las concentraciones del macrólido están comprendidas de manera preferible en el intervalo de desde aproximadamente 10 0,2 % en peso hasta aproximadamente 5 % en peso.

15 El macrólido es escasamente estable en una solución acuosa a 25°C. Como se usa en el presente contexto, el concepto de "escasamente estable" en una solución acuosa significa que el contenido del compuesto de fármaco disminuye a lo largo de un período de tiempo de 1 año por al menos aproximadamente un 5 % o incluso por al menos aproximadamente un 10 %, cuando se disuelve en un medio acuoso a 25°C y con el mismo pH que el de la composición, pero en la ausencia de cualquiera de las sales de sodio o magnesio y de los agentes enmascaradores del sabor específicas/os.

20 La composición farmacéutica acuosa líquida del presente invento comprende por lo menos un agente enmascarador del sabor que es distinto que las anteriores sales específicas de sodio o magnesio. Como se usa en el presente contexto, un agente enmascarador del sabor es cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable o cualquier mezcla de tales compuestos, que sea capaz de mejorar el sabor de una solución acuosa de un ingrediente activo que sabe mal, independientemente del mecanismo por el cual se lleve a cabo la mejoría. Por ejemplo, el agente enmascarador del sabor puede ocultar el mal sabor del compuesto activo, es decir reducir la intensidad con la que éste es percibido; o puede corregir el sabor mediante una adición de otro agente aromatizante - típicamente más agradable - a la composición, de manera tal que sea mejorada la impresión organoléptica total.

25 El adicional excipiente enmascarador del sabor se selecciona de manera preferible entre el conjunto de los edulcorantes farmacéuticamente aceptables. Entre los edulcorantes preferidos de acuerdo con el invento se encuentran sacarina, aspartamo, ciclamato, sucralosa, acesulfamo, neotame, taumatina y neohesperidina, incluyendo las sales y solvatos de los mismos, p.ej. la dihidrocalcona de neohesperidina, la sal de sodio de sacarina, y la sal de potasio de acesulfamo. De nuevo, las/los respectivas/os sales y solvatos de los compuestos aquí 30 mencionados se incluyen siempre, independientemente de que se mencionen específicamente o no se mencionen.

35 Unos edulcorantes particularmente preferidos son el aspartamo en una concentración de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3 % en peso, en particular de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2 % en peso, y sacarina sódica en una concentración de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 % en peso, en particular de desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1 % en peso. Alternativamente, se pueden usar unos azúcares, tales como sacarosa, trehalosa, fructosa, lactosa o alcoholes de azúcares, tales como xilitol, manitol o isomaltol, en unas concentraciones hasta de aproximadamente 5 % en peso.

40 Otros agentes enmascaradores del sabor adicionales y útiles incluyen unos agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, sales de metales alcalinos o alcalino térreos y ácidos orgánicos o aminoácidos, tales como arginina, en particular de ácidos orgánicos solubles en agua que tienen un bajo peso molecular, tales como ácido cítrico y ácido láctico. Opcionalmente, uno de estos compuestos se puede usar en combinación con un edulcorante. Por ejemplo el ácido cítrico se puede usar en combinación con sacarina sódica y/o xilitol además de las sales de sodio y magnesio.

45 De manera alternativa, unos disolventes orgánicos tales como etanol, dexpanenol y/o unos aromatizantes aromáticos tales como los ingredientes de los aceites esenciales (mentol, timol, cineol y mirtol) se pueden añadir para mejorar tanto el sabor como la tolerabilidad de estas formulaciones. Por lo demás, unos terpenos, tales como cineol y mirtol, son conocidos por tener unos débiles efectos antimicrobianos, y se sugiere que ellos mejoran la frecuencia del batido ciliar, aumentando de esta manera la eliminación de los mocos desde los tractos respiratorios superior o inferior.

50 Las composiciones del invento pueden incluir además unos polímeros tales como dextranos, una hidroxipropil metil celulosa (HPMC), quitosán, almidones modificados, etc, que pueden ser útiles para mejorar la tolerabilidad de la formulación, incluyendo el sabor y la adherencia del producto de fármaco a la capa de células superficiales, p.ej. a una mucosa. Entre éstos, el quitosán es preferido, puesto que puede ser intensificada la eficacia antimicrobiana de los macrólidos, tales como azitromicina o claritromicina a solas o en combinación. Se estima que estos compuestos poliméricos mejoran la adherencia y la adhesión del fármaco cuando ellos se administran por vía tópica y pueden 55 soportar un efecto de liberación lenta para reducir la frecuencia de las adiciones dosificadas.

En otra forma de realización particularmente preferida, los macrólidos, p.ej. la azitromicina, la claritromicina o una combinación de las mismas, se formulan con unas sales de sodio, amonio, magnesio y calcio solubles en agua. Sin embargo, la denominada hipótesis del asma causada por el calcio reduce la aplicabilidad de los iones de calcio para enmascarar el sabor de unas formulaciones para inhalación. Esta hipótesis afirma que un aumento en la concentración de calcio ionizado en el citosol da como resultado la liberación de unos mediadores de reacciones alérgicas, tales como histamina y prostaglandina D2 por los mastocitos y basófilos, y de acetilcolina por las terminaciones nerviosas colinérgicas. Esto induce subsiguientemente una contracción de los músculos lisos. Dicho con claridad, se considera que ésta es una característica inaceptable de las formulaciones que contienen calcio, destinadas a la inhalación y al tratamiento de enfermedades respiratorias. Por otro lado, se sabe que el magnesio inhibe la circulación del calcio dentro de las células, impidiendo de esta manera las contracciones de músculos lisos. Adicionalmente, se sabe que algunas sales de magnesio tienen un efecto antioxidante sobre tejidos y células estresados/as. La magnitud del efecto depende del ion de signo contrario, siendo el gluconato de magnesio aproximadamente tres veces más potente que el sulfato de magnesio o el cloruro de magnesio.

Se han evaluado varias sales de sodio, amonio y magnesio solubles en agua, y se ha encontrado que ellas mejoran el sabor de unas formulaciones de azitromicina disuelta para inhalación, cuando éstas son aerosolizadas, por ejemplo, con un nebulizador electrónico eFlow™. Sin embargo, se encontró con sorpresa que solamente unas pocas sales eran capaces de estabilizar simultáneamente a las formulaciones líquidas de azitromicina durante un almacenamiento. Estas sales son las de gluconato, aspartato, citrato, acetato, lactato, succinato y maleato de sodio y magnesio. Otras sales de calcio y magnesio, tales como el sulfato de magnesio y el cloruro de magnesio podrían solamente mejorar el sabor y no tener el positivo efecto sobre la estabilidad de la azitromicina en la forma de una solución. Además se observó una extensa sedimentación durante el almacenamiento de las formulaciones que contienen cloruro de calcio.

Usando unos modelos de predicción generalmente aceptados (como, por ejemplo, se ha descrito en la obra de Martin A., Physical Pharmacy [Farmacia física], 4ª edición, 1993, Williams & Wilkins, Baltimore), se calculó el período de tiempo durante el que la concentración de azitromicina permanece por encima de un 90 % de la concentración original para una formulación líquida de azitromicina con gluconato de magnesio. Las predicciones se basaron en unas concentraciones medidas durante un almacenamiento de la formulación a 25°C, 40°C y 70°C. Este método de ensayo acelerado de la estabilidad farmacéutica, basado en los principios de la cinética química, fue demostrado por Garret y Carper (J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 44, 515, 1995). Las velocidades de reacción para la descomposición de un fármaco en una solución a diversas temperaturas elevadas se obtienen representando gráficamente el logaritmo de la concentración en función del tiempo. Subsiguientemente, se usaron la pendiente y la ordenada en el origen de la relación lineal obtenida cuando se representaron gráficamente los logaritmos de las velocidades de descomposición específicas en función de los valores recíprocos de las temperaturas absolutas (representación gráfica de Arrhenius) para predecir la velocidad de descomposición a 5°C. Sorprendentemente, se encontró que la concentración de azitromicina en una solución con gluconato de magnesio permanece por encima de un 90 % de la concentración original durante aproximadamente 5,75 años cuando se almacena a 5°C.

La relación molar del macrólido (p.ej. azitromicina o claritromicina) a la(s) anterior(es) sal(es) específica(s) (es decir, la por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio) está situada en el intervalo de desde aproximadamente 1 : 0,5 hasta aproximadamente 1 : 100; de manera preferible, está situada en el intervalo de desde aproximadamente 1 : 1 hasta aproximadamente 1 : 10, por ejemplo en aproximadamente 1 : 1,5, aproximadamente 1 : 2, aproximadamente 1 : 5 o aproximadamente 1 : 10. Si se usa una pluralidad de las anteriores sales específicas, la relación (de macrólido a sales) antes mencionada es determinada en términos de la concentración total de las sales específicas usadas. De manera preferible, se usa por lo menos una cantidad equimolar de dicha(s) sal(es) (con relación a la cantidad del macrólido) (es decir, que la relación molar de dicha(s) sal(es) al macrólido es de por lo menos 1). En muchos casos, una cantidad por lo menos equimolar de dicha(s) sal(es) (con relación a la cantidad de macrólido) es sumamente ventajosa para conseguir el deseado efecto de enmascarar el sabor.

No se ha puesto plenamente en claro por qué exactamente la combinación de dichas sales con otro diferente agente enmascarador del sabor es tan eficaz para mejorar las propiedades tanto organolépticas como de estabilidad de diversas soluciones de macrólidos; sin embargo, los autores del invento han encontrado un grado sorprendente de sinergia entre estos agentes.

Las composiciones del invento consiguen una estabilización y un enmascaramiento del sabor inesperado/a de los macrólidos en una solución acuosa. Esto hace innecesario el uso de otros agentes estabilizadores o formadores de compuestos complejos, tales como las ciclodextrinas. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, las composiciones del invento están libres de tales agentes estabilizadores o formadores de compuestos complejos adicionales, en particular están libres de ciclodextrinas.

La fase dispersa del aerosol preparado a partir de las composiciones del invento exhibe un diámetro mediano de masa (MMD acrónimo de Mass Median Diameter) que es de manera preferible de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6  $\mu\text{m}$  y de manera más preferible de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4,5  $\mu\text{m}$  o de desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ . Estos valores deberían entenderse que son los valores del MMD como se determinan por difracción de rayos láser. Se conocen, y están disponibles comercialmente, diversos aparatos analíticos para determinar el MMD tales como el Malvern MasterSizer X™ o el Malvern SprayTec™. La distribución geométrica de las partículas o gotitas líquidas aerosolizadas se puede determinar simultáneamente con el MMD. En algunas formas de realización, también tiene importancia la desviación típica geométrica que caracteriza a la amplitud de la distribución de tamaños de partículas de los aerosoles.

La selección del MMD preciso dentro del intervalo más arriba descrito deberá tomar en cuenta la región o el tejido diana del aerosol. Por ejemplo, el diámetro óptimo de gotitas diferirá dependiendo de si se pretende una inhalación oral o nasal, y de si se enfoca sobre el suministro a las regiones orofaríngea, bronquial, pulmonar, nasal y/o a los senos paranasales. Adicionalmente, la edad de los pacientes determina el tamaño de partículas que es el más apropiado para el suministro de un fármaco a los pulmones. Es evidente que para el tratamiento por inhalación de niños pequeños se requerirán unos tamaños medios de las gotitas (< 2,5  $\mu\text{m}$ ) menores que para el tratamiento de adultos (< 5  $\mu\text{m}$ ).

Si el aerosol está destinado a la prevención o al tratamiento de una enfermedad o condición de la orofaringe o la vía de cavidad nasal por medio de, por ejemplo, una bomba de atomización, el MMD deberá ser más largo que aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ . Para el tratamiento de las vías respiratorias superiores, en particular la mucosa senonasal, el complejo osteomeatal y las cavidades paranasales, es particularmente apropiado un MMD situado en la región de aproximadamente 2 a 4  $\mu\text{m}$ . Además, se sugiere que el MMD óptimo que conduce a la deposición de aerosoles relativamente más grande, depende también de unos factores individuales, en particular del tamaño de la nariz y de la geometría de los senos paranasales y de los óstios (orificios) a través de los cuales el aerosol llega a los senos. Por ejemplo, el volumen de los senos y el diámetro de los óstios difieren sustancialmente entre individuos. Si se conoce por lo menos parcialmente la anatomía senonasal individual o un parámetro fisiológico derivado de la anatomía senonasal de una persona que ha de ser tratada con un aerosol, puede ser posible seleccionar un MMD particular para un suministro optimizado de la región senonasal o de los senos. En algunas formas de realización, el aerosol preparado de acuerdo con el invento puede tener un MMD de desde aproximadamente 2,5 hasta 4,5  $\mu\text{m}$ , y en otras formas de realización puede tener un MMD de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ , o de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3,5  $\mu\text{m}$ , respectivamente. En otras formas de realización, el MMD es de manera aproximada (es decir en  $\pm 0,25 \mu\text{m}$ ) de 2,0  $\mu\text{m}$ , 2,5  $\mu\text{m}$ , 3,0  $\mu\text{m}$ , 3,5  $\mu\text{m}$ , 4,0  $\mu\text{m}$  o 4,5  $\mu\text{m}$ .

Por otro lado, si el aerosol está destinado a un suministro por vía pulmonar, él puede exhibir un MMD situado en el intervalo de desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 4,5  $\mu\text{m}$  y una GSD situada en el intervalo de desde aproximadamente 1,2 hasta aproximadamente 1,8. De manera más preferible, el aerosol preparado de acuerdo con el invento, si está adaptado para el suministro por vía pulmonar, tiene un MMD situado en el intervalo de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4,5 y una GSD situada en el intervalo de desde aproximadamente 1,4 hasta aproximadamente 1,6. Se ha encontrado que cada uno de estos conjuntos de combinaciones es particularmente útil para conseguir una alta concentración local del fármaco en los pulmones, incluyendo a los bronquios y los bronquiolos, con relación a la cantidad del fármaco que se aerosoliza. En este contexto se debe tomar en consideración que una deposición en los pulmones profundos requiere unos MMD's más pequeños que una deposición en las vías respiratorias centrales, y que para niños más jóvenes se necesitan unos más pequeños tamaños de las gotitas.

El aerosol puede ser generado con cualquier convencional aparato generador de aerosoles, por ejemplo, un nebulizador. Tal como se usan en el presente contexto, los nebulizadores son unos dispositivos capaces de aerosolizar a los líquidos. De manera preferible el nebulizador se selecciona entre unos nebulizadores de chorros, ultrasónicos, piezoeléctricos, de colisión de chorros, electro-hidrodinámicos, de fuerzas capilares, de membranas perforadas o de membranas vibrantes perforadas, como han sido descritos con mayor detalle por Knoch y Keller (Expert Opin. Drug Deliv., 2005, 2 (2), 377-390). Si el uso pretendido es el suministro del agente activo a un sitio afectado (o potencialmente afectado) de las vías respiratorias inferiores, tales como los bronquios o los pulmones profundos, es particularmente preferido que se seleccione un nebulizador piezoeléctrico, electro-hidrodinámico, o del tipo de membranas perforadas, para generar el aerosol. Ejemplos de unos nebulizadores apropiados incluyen las familias de dispositivos Mystic™, I-Neb™, MicroAir™, Multisonic™, Respimate™, eFlow™, AeroNeb™, AeroNeb Pro™ y Aero Dose™.

Tal como se usa en el presente contexto, un aparato generador de aerosoles es un dispositivo o una combinación de dispositivos que es capaz de generar y emitir un aerosol. De acuerdo con el presente invento, el dispositivo es capaz de aerosolizar a un material líquido dentro de una fase líquida dispersa. Típicamente, dicho dispositivo es denominado como "un nebulizador". Dependiendo del tipo y del modelo del dispositivo, el aparato generador de aerosoles del invento puede requerir o incluir un compresor. En otras palabras, el término "aparato generador de aerosoles" se usa para el aparato o conjunto completo del que se requiere que produzca y emita un aerosol y administre el aerosol a un animal o a un paciente humano. Un aparato generador de aerosoles particularmente

preferido para la aplicación de un aerosol en el tracto respiratorio superior, es la combinación del compresor PARI SINUS™ y de un nebulizador de chorros, mientras que un nebulizador electrónico eFlow™ modificado, que hace uso de una membrana vibrante perforada para generar un aerosol, es un preferido aparato generador de aerosoles para el suministro de la formulación al tracto respiratorio inferior.

- 5 Otro nuevo concepto particularmente preferido de suministro por vía paranasal (a saber, para el suministro de fármacos al tracto respiratorio superior) está basado en la generación de un aerosol a través de un principio de membrana vibrante perforada, como el que se conoce para el eFlow™, pero en combinación con una pulsación de aproximadamente 30 - 60 Hz para facilitar y mejorar el suministro de un fármaco por vía paranasal.

10 De acuerdo con una preferencia adicional, el nebulizador está adaptado para suministrar la fracción principal de la dosis cargada de una composición líquida en forma de un aerosol, tal como por lo menos aproximadamente un 40 % en peso de la composición líquida cargada. De manera más preferible, al menos un 60 % en peso de la composición líquida cargada dentro del nebulizador es realmente emitido desde el dispositivo, que es lo que se consigue de manera óptima usando un moderno nebulizador electrónico opcionalmente hecho a medida basándose en el diseño de una membrana perforada vibrante. De acuerdo con otra forma de realización, se aerosoliza por lo menos 15 aproximadamente un 40 % en peso de la composición cargada dentro del depósito para una medicación, o incluso por lo menos un 50 % en peso o hasta un 95 % en peso, cuando se acciona por la respiración o se aplican unas modalidades de respiración controlada.

Por otro lado, si el aerosol ha de ser suministrado a las cavidades o regiones nasales o senonasaes, se prefiere que el nebulizador sea capaz de emitir un aerosol pulsante (o vibrante). Los aerosoles generados por dichos 20 nebulizadores de chorros o electrónicos modificados puede llegar a las cavidades senonasaes o paranasales mucho mejor que cuando el aerosol es generado en una modalidad continua. Estos nebulizadores tienen una sobarba para dirigir el flujo de aerosol dentro de la nariz. Si solamente se usa una fosa nasal para la inhalación del aerosol, la otra fosa nasal debe de ser cerrada por un dispositivo retractor apropiado. Además, este tipo de nebulizadores libera característicamente un aerosol con una presión pulsante. Las ondas de presión pulsantes consiguen una ventilación más intensa de los senos, de manera tal que un aerosol concomitantemente inhalado es 25 distribuido mejor en estas cavidades (W. Möller y colaboradores, "Visualization of Human Sinus Ventilation by Radioactive Krypton using the PARI SINUS Pulsation System" [Visualización de una ventilación de senos humanos por kriptón radiactivo usando el sistema de pulsación PARI SINUS], Proceedings Respiratory Drug Delivery Europe [Actas del suministro respiratorio de fármacos en Europa], Abril de 2007, páginas 1-4). Ejemplos de dichos dispositivos de nebulización se describen en el documento de patente alemana DE 102 39 321 B3. 30

Independientemente de que esté adaptado para suministro por vía pulmonar o senonasal, el nebulizador deberá seleccionado o adaptado de manera preferible para ser capaz de aerosolizar una dosis unitaria con una velocidad de salida preferida. Una dosis unitaria es definida aquí como un volumen de la composición líquida que comprende la 35 cantidad efectiva de un compuesto activo diseñada para ser administrada durante una única administración. De manera preferible, el nebulizador puede suministrar dicha dosis unitaria en un caudal de por lo menos 0,1 ml/min o, suponiendo que la densidad relativa de la composición será normalmente de alrededor de 1, en un caudal de por lo menos aproximadamente 100 mg/min. De manera más preferible, el nebulizador es capaz de emitir un caudal de salida de por lo menos aproximadamente 0,15 ml/min o 150 mg/min, respectivamente. En otras formas de realización adicionales, los caudales de salida del nebulizador son de por lo menos aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, 40 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 ml/min suministrando un aerosol que tiene un MMD situado en el intervalo de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 µm.

Además, el caudal de salida del nebulizador debería ser seleccionado para conseguir un corto período de tiempo de nebulización de la composición líquida. Evidentemente, el período de tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que ha de ser aerosolizada y del caudal de salida. De manera preferible, el nebulizador se 45 debería seleccionar o adaptar para ser capaz de aerosolizar un volumen de la composición líquida que comprenda una dosis efectiva del compuesto activo dentro de un intervalo de tiempo de no más que aproximadamente 20 minutos. De manera más preferible, el período de tiempo de nebulización para una dosis unitaria es de no más que aproximadamente 10 minutos. En una forma de realización adicional, el nebulizador está seleccionado o adaptado para hacer posible un período de tiempo de nebulización por dosis unitaria de no más que aproximadamente 6 50 minutos, o de no más de aproximadamente 5 minutos. Es sumamente preferido actualmente un período de tiempo de nebulización comprendido en el intervalo de desde 0,05 hasta aproximadamente 5 minutos.

La composición líquida comprende una dosis individual efectiva del compuesto activo, es decir del macróido, disuelta en un volumen que de manera preferible es de no más que aproximadamente 10 ml, de manera más preferible de no más que aproximadamente 5 ml y que de manera sumamente preferible está comprendido entre 55 0,25 y 2,5 ml. Dicha cantidad de la composición líquida puede ser nebulizada de manera preferible en menos que aproximadamente 10 min, de manera más preferible en menos que aproximadamente 8 min y de manera sumamente preferible en menos que aproximadamente 5 min.

Típicamente, las dosis diarias de azitromicina son de 500 mg, cuando se aplican por vía parenteral u oral. En un aspecto, las formulaciones farmacéuticas del invento se pueden diseñar para suministrar una dosis efectiva individual de 500 mg cuando se estima que es necesario un efecto antibiótico muy fuerte. En un aspecto adicional, el invento puede proporcionar una composición farmacéutica en la que la dosis suministrada ha sido reducida con mantenimiento del efecto microbiano. De manera preferible, la dosis individual efectiva para obtener un efecto antimicrobiano en las vías respiratorias después de una inhalación puede variar, dependiendo del régimen de aplicación, entre aproximadamente 50 y 250 mg. En el caso de que un nebulizador sea colocado en el circuito de tuberías de un sistema ventilador respiratorio (de respiración artificial) en una unidad de urgencia, se pueden necesitar unas dosis inhaladas más altas (hasta de por ejemplo 1 g) (p.ej. para el tratamiento de una neumonía adquirida en un hospital y en unas comunidades (HAP y CAP) o una neumonía asociada con ventiladores respiratorios (VAP)).

En otra forma de realización, la composición farmacéutica se usa principalmente para conseguir un efecto antiasmático, antiinflamatorio o inmunomodulador, en donde las dosis suministradas pueden estar situadas en un intervalo de aproximadamente 5 - 50 mg con el objetivo de tener una dosis situada por debajo de un cierto umbral antimicrobiano para evitar una formación de resistencias. De manera sumamente probable, se necesitarán unas dosis mucho más bajas, de aproximadamente 1 - 10 mg, para una administración por vía tópica de las soluciones de azitromicina del invento dentro de la región orofaríngea y de la nariz.

En una forma de realización preferida, la composición líquida del invento será administrada a partir de un vial de dosis múltiples, libre de conservantes, equipado con una bomba dosificadora que suministra aproximadamente 50 - 150  $\mu$ l por cada impulsión. De esta manera, el intervalo de posibles dosis es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg de azitromicina por una única aplicación, dependiendo de la ruta de administración, de la frecuencia de adición dosificada y de la eficiencia del suministro del fármaco.

Como se comprenderá por una persona experta en la especialidad, algunas de las características y preferencias con respecto a la composición líquida, tal como se ha descrito aquí con anterioridad, se pueden aplicar también a la fase dispersa del aerosol generado a partir de ella, y vice versa. En particular, la fase dispersa del aerosol comprende - similarmente a la composición líquida - un compuesto activo, más específicamente un antibiótico macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad acuosa.

La composición líquida exhibe una viscosidad dinámica situada en el intervalo de desde aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 3 mPa·s. La viscosidad dinámica de la composición líquida tiene una cierta influencia sobre la distribución de los tamaños de gotitas del aerosol formado por nebulización y sobre la eficiencia de nebulización. De acuerdo con otra forma preferida de realización, la viscosidad dinámica está situada en el intervalo de desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,5 mPa·s.

De acuerdo con otra forma de realización, cuando las composiciones se usan para una aplicación por vía tópica en la región orofaríngea o en la nariz, la viscosidad dinámica puede ser aumentada hasta unos valores que fluctúan entre 1 y 100 mPa·s, de manera preferible entre 1 y 10 mPa·s, y de manera más preferible entre 2 y 5 mPa·s, con el fin de aumentar el período de tiempo de permanencia de la formulación en el sitio de la infección o inflamación. Con esta finalidad, la composición puede contener por lo menos un excipiente polimérico con propiedades bioadhesivas y potencialmente unos agentes intensificadoras de la penetración en tejidos, tales como TPGS de vitamina E, derivados de celulosas, p.ej. una metil o hidroxipropil metil celulosa, o unos dextranos, un hidroxietil almidón, una poli(vinilpirrolidona), un poli(alcohol vinílico) o quitosanos.

Para obtener un aerosol, que sea altamente idóneo para los usos preferidos que aquí se describen, la tensión superficial de la composición líquida debería ajustarse de manera preferible en el intervalo de aproximadamente 25 a 80 mN/m, y de manera más preferible en el intervalo de aproximadamente 30 a 75 mN/m. En este contexto, al tomarse en consideración que, en la parte más baja de este intervalo, se pueden esperar una adhesión y una extensibilidad particularmente buenas de la preparación sobre las membranas mucosas, pero que la calidad del aerosol y la eficiencia de la nebulización podrían ser afectadas desfavorablemente. De modo sorprendente, se encontró que las nuevas formulaciones pueden exhibir unas tensiones superficiales reducidas comprendidas en el intervalo de 30 - 65 mN/m, aunque no se añada ningún agente tensioactivo.

Por otro lado, si parece ser necesaria la incorporación de un agente tensioactivo, p.ej. por razones de enmascaramiento del sabor, apenas se puede evitar que la tensión superficial sea reducida de una manera bastante señalada por debajo de la del agua o de una solución tamponadora fisiológica. De esta manera se puede tener que encontrar un compromiso en cada caso, dependiendo del compuesto activo y de la aplicación pretendida.

Con el fin de ser bien tolerado, un aerosol debería tener, tanto como sea posible, una tonicidad u osmolalidad fisiológica. Por lo tanto, puede ser deseable incorporar un excipiente activo osmóticamente para controlar la osmolalidad de la formulación líquida. El contenido de este excipiente (o de varios excipientes, si se usa una combinación de sustancias) deberá de ser seleccionado para proporcionar una osmolalidad de la formulación líquida que no se desvíe demasiado de la de los fluidos biológicos, a saber, una de desde aproximadamente 290

mOsmol/kg. De manera sorprendente, se encontró que las nuevas formulaciones eran tolerables incluso aunque la osmolalidad fuese tan alta como 1.500 mOsmol/kg. Además, se observó que unas formulaciones de azitromicina que exhiben unas concentraciones del fármaco de 75 - 100 mg/ml con unas osmolalidades situadas entre 800 y 1.200 mOsmol/kg, indican una eliminación de los mocos, pero no causan una tos incontrolada como se conoce para una solución salina hipertónica o para unas soluciones de manitol que superan unas osmolalidades de aproximadamente 1.000 mOsmol/kg. Por lo tanto, se encontró inesperadamente que estas formulaciones de azitromicina hiperosmóticas apoyan una deseada eliminación de los mocos y de los esputos y por lo tanto facilitan adicionalmente la expectoración de bacterias localizadas y enriquecidas en un esputo. Estas inesperadas características deseables pueden ofrecer una sustancial ventaja terapéutica con respecto a una aplicación por vía oral del fármaco.

De manera sorprendente, se encontró también que la adición de sales de magnesio y sodio como agentes formadores de compuestos complejos y enmascaradores del sabor mejora la tolerabilidad de las formulaciones de azitromicina después de una inhalación a través de un nebulizador eFlow™, incluso cuando estas formulaciones tengan una osmolalidad hasta de 1.500 mOsmol/kg.

Se cree además que para el suministro por vía senonasal, una osmolalidad optimizada del aerosol puede no ser tan crítica como, por ejemplo en el caso de un suministro de aerosoles a los pulmones profundos. Por lo tanto, el uso pretendido del aerosol deberá ser tenido en cuenta cuando se seleccione la osmolalidad de la composición líquida. En general, una osmolalidad comprendida en el intervalo de 600 hasta 1.200 mOsmol/kg puede ser aceptable para estas formulaciones de azitromicina que contienen sales de magnesio, tanto para el enmascaramiento del sabor como para la mejoría de la estabilidad. En particular, una osmolalidad comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 mOsmol/kg es preferida para unas formulaciones diseñadas para ser administradas por vía tópica, por ejemplo en la nariz o la región orofaríngea.

Por lo tanto, la osmolalidad de la composición líquida del invento está situada generalmente en el intervalo de 150 mOsmol/kg a 1.500 mOsmol/kg, de manera preferible en el intervalo de 300 mOsmol/kg a 1.200 mOsmol/kg.

Opcionalmente, la composición líquida puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes osmóticos, en particular unas sales inorgánicas; unos excipientes para ajustar o tamponar el pH, tales como sales, ácidos y bases orgánicas/os o inorgánicas/os; unos agentes de voluminosidad y agentes auxiliares de liofilización tales como sacarosa, lactosa, trehalosa, manitol, sorbitol, xilitol y otros alcoholes de azúcares; unos agentes estabilizadores y antioxidantes, tales como vitamina E o derivados de vitamina E tales como TPGS de vitamina E, licopeno y sus derivados, ácido ascórbico, sulfitos, hidrógeno sulfitos, ésteres de ácidos biliares, butil hidroxianisol, y butil hidroxitolueno.

En una de las formas preferidas de realización, se incorporan en la composición uno o más agentes osmóticos, tales como cloruro de sodio, para ajustar la osmolalidad a un valor situado en el intervalo preferido, como se ha subrayado aquí anteriormente. Se observó que la tolerabilidad de las formulaciones inhaladas con unas altas osmolalidades era mejorada cuando la concentración de cloruro de sodio era mayor que 30 mmol. El cloruro de sodio puede ser o bien añadido o formado in situ durante un proceso de formación de la sal.

De acuerdo con otra preferencia, la composición comprende por lo menos un excipiente para ajustar el pH. Con el fin de proporcionar un aerosol bien tolerado, la preparación de acuerdo con el invento debería ser ajustado a un pH euhídrico. El término "euhídrico" implica que puede haber una diferencia entre los requisitos farmacéuticos y fisiológicos en lo que se refiere al pH. Esto significa por ejemplo que el pH será con frecuencia un compromiso entre, por un lado, el pH con el que está garantizada la estabilidad de la preparación durante un período de tiempo de almacenamiento suficientemente largo y, por otro lado, un pH fisiológicamente bien tolerado. De manera preferible, el pH está situado en una región desde ligeramente ácida hasta neutra, es decir en unos valores del pH de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8. Ha de hacerse observar que unas desviaciones hacia un entorno débilmente ácido pueden ser mejor toleradas que unos desplazamientos del valor del pH dentro de la región alcalina. Por lo tanto, el valor del pH está situado de manera preferible en el intervalo de desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 7,5, de manera más preferible en el intervalo de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 7.

Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el valor del pH, se pueden usar unos ácidos, unas bases, unas sales y unas combinaciones de éstos/as, que sean fisiológicamente aceptables. Unos excipientes apropiados para disminuir el valor del pH o para usarse como el componente de carácter ácido en un sistema tamponador, son unos ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Más aún, se pueden usar unos ácidos inorgánicos y orgánicos de fuerza mediana así como unas sales de carácter ácido, tales como por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrógeno fosfatos de carácter ácido con sodio o potasio, ácido láctico, ácido glucurónico, etc. Sin embargo, son sumamente preferidos el ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico. Unos apropiados excipientes para aumentar el valor del pH o para usarse como el componente del carácter básico en un sistema tamponador, son particularmente unas bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio u otros hidróxidos y óxidos de metales alcalinos o alcalino térreos tales como, en particular, hidróxido de

magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio y unas sales de amonio de carácter básico, tales como acetato de amonio, así como unos aminoácidos de carácter básico, tales como lisina, unos carbonatos, tales como carbonato de sodio o magnesio e hidrógeno carbonato de sodio, unos citratos tales como citrato de sodio, etc.

5 En una de las formas de realización, la composición líquida del invento contiene un sistema tamponador que consiste en dos componentes, y uno de los sistemas tamponadores particularmente preferidos contiene ácido cítrico y citrato de sodio. No obstante, pueden ser apropiados también otros sistemas tamponadores.

10 Por motivos farmacéuticos, puede ser indicada la estabilización química de la composición con otros aditivos. Esto depende principalmente de la clase del agente activo que está contenido en la composición. Las reacciones de degradación más corrientes de unos agentes activos definidos químicamente en preparaciones acuosas, comprenden, en particular, unas reacciones de hidrólisis y unas reacciones de oxidación. Las reacciones de hidrólisis pueden ser limitadas principalmente por un ajuste óptimo del pH. Ejemplos de unos agentes activos que pueden ser objeto de un ataque por oxidación son los agentes que tienen grupos olefinicos, de aldehídos, de hidroxilo primario o secundario, de éteres, de tioéteres, de enodioses, de cetonas o de aminas. Por lo tanto, en el caso de dichos agentes activos sensibles a la oxidación puede ser aconsejable o necesaria la adición de un agente antioxidante opcionalmente en combinación con un agente antioxidante sinérgico.

Los agentes antioxidantes son unas sustancias naturales o sintéticas que impiden o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Éstos son principalmente unos coadyuvantes que por sí mismos son oxidables o que actúan como agentes reductores, tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, derivados de retinol, tales como vitamina A, licopeno, glutatión reducido, una catalasa, una peróxido dismutasa, ácido selenico.

20 Los agentes antioxidantes sinérgicos son los que no actúan directamente como reaccionantes en procesos de oxidación sino que contrarrestan una oxidación por un mecanismo indirecto, tal como la formación de complejos con iones de metales que catalizan la oxidación. Dichos agentes antioxidantes son, por ejemplo, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, y otras sales y ésteres del ácido ascórbico (por ejemplo palmitato de ascorbilo), ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, ácido selenico y sus sales, butil hidroxianisol, galato de propilo y sulfitos, tales como el metabisulfito de sodio. El ácido cítrico y los citratos, el ácido málico y sus sales, y el maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona) pueden actuar también como agentes formadores de quelatos.

30 Si la composición líquida del invento no es lo suficientemente estable como para proporcionar una vida útil en almacenamiento comercialmente aceptable, puede ser posible prolongar la vida útil en almacenamiento haciendo una previsión de que la composición líquida sea almacenada bajo una refrigeración. Alternativamente, una formulación comercial apropiada puede ser diseñada como una composición sólida, que es reconstituida antes del uso mediante la adición de un disolvente acuoso. Típicamente, una composición sólida de un compuesto activo químicamente inestable tiene el potencial de una vida en almacenamiento más larga.

35 Dependiendo del método de producción de la composición sólida, pueden ser útiles uno o más excipientes adicionales. Por ejemplo, si la composición se prepara secando por congelación (liofilizando) o secando por atomización, que son los métodos particularmente preferidos para preparar dicha composición sólida de acuerdo con el invento, puede ser útil incorporar por lo menos un agente auxiliar de liofilización y/o un agente de voluminosidad, tal como un azúcar o un alcohol de azúcar, en particular sacarosa, fructosa, glucosa, trehalosa, manitol, sorbitol, isomaltol o xilitol.

40 La composición sólida está caracterizada además por el hecho de que la porción de la composición sólida que comprende una cantidad efectiva del compuesto activo (es decir una dosis unitaria), es soluble o dispersable en un disolvente acuoso que tiene un volumen que de manera preferible no es de más que aproximadamente 10 ml. En otras formas de realización, ella es soluble o dispersable en un volumen líquido acuoso de no más que aproximadamente 5 ml, de no más que aproximadamente 4 ml, o incluso de no más que aproximadamente 2 ml. Además, una nebulización o inhalación dura menos que 15 min y de manera más preferible menos que 8 minutos.

45 Como aquí se define, el concepto de "soluble" significa que la composición sólida y el disolvente acuoso se pueden combinar para formar una solución o una solución coloidal, mientras que el término "dispersable" indica que se forman unas dispersiones líquidas tales como micro-suspensiones cuando se combinan la composición sólida y el disolvente acuoso.

50 La composición sólida para reconstitución puede ser una parte de un estuche farmacéutico. Dicho estuche comprende de manera preferible la composición sólida en una forma estéril. Como se usa en el presente contexto, el concepto de "esterilidad" ha de ser definido de acuerdo con el significado farmacéutico usual. Ella se entiende como la ausencia de gérmenes que son capaces de reproducción. La esterilidad es determinada con unos ensayos apropiados que se definen en las relevantes farmacopeas. De acuerdo con unos patrones científicos actuales, un nivel de aseguramiento de la esterilidad (SAL, acrónimo de Sterility Assurance Level) de  $10^{-6}$  es considerado

generalmente como aceptable para preparaciones estériles, es decir que puede estar contaminada una unidad en un millón.

5 Como se ha mencionado anteriormente, la composición sólida se puede preparar proporcionando una composición líquida similar a la composición líquida que ha de ser aerosolizada, que subsiguientemente es secada, por ejemplo por liofilización o mediante desecación por atomización. En este caso el concepto de "similar" no implica que la composición líquida, a partir de la que se para la composición sólida por desecación, ha de comprender todos los ingredientes de la composición líquida presta para el uso. Por ejemplo, puede ser posible diseñar el disolvente acuoso para reconstitución de manera tal que él comprenda uno o más de los excipientes. También, no es necesario que las concentraciones de los ingredientes sean idénticas para estas dos composiciones líquidas. Alternativamente, 10 la composición sólida para reconstitución se puede preparar proporcionando el ingrediente activo y, opcionalmente, por lo menos un excipiente en forma de polvos, que subsiguientemente se mezclan para obtener una mezcla de polvos.

15 La composición líquida puede estar contenida unos viales sopladados, llenados y cerrados (en inglés blow-fill-seal) de una única dosis con un volumen de 0,1 - 10 ml o en unos viales de dosis múltiples de 5 - 50 ml que tienen una función de atomización o dispensación.

20 La composición líquida puede ser aerosolizada por medio de un nebulizador dentro del tracto respiratorio superior o inferior. La generación y la administración del aerosol son caracterizadas de manera preferible por una o más de las siguientes características: un caudal total de salida de por lo menos 0,1 ml/min, un diámetro mediano de masa de desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , una desviación típica geométrica de aproximadamente 1,3 - 2,8, la dosis que sale de la embocadura es mayor que un 25 % de la dosis cargada del fármaco, y más de un 50 % del contenido del fármaco emitido está contenido en gotitas < 5  $\mu\text{m}$ .

25 De manera preferible la composición es administrada usando un régimen de administración repetida durante el curso de por lo menos aproximadamente cinco días. Opcionalmente, la duración del régimen es de por lo menos aproximadamente una semana, o de aproximadamente 10 días o de aproximadamente 2 semanas. En otras formas de realización, la duración está situada en el intervalo de varios meses o varios años. Además, el régimen comprende de manera preferible unas aplicaciones o una inhalación en una vez, dos veces o tres veces por día; es sumamente preferida una administración en una vez o dos veces por día en el curso de una terapia. Otros regímenes preferidos son de una vez o dos veces por semana. Unos regímenes de aplicación por vía tópica en la nariz o en la región orofaríngea pueden ser comparables a como se ha bosquejado con anterioridad.

30 Como se ha indicado con anterioridad, el invento proporciona también un método de generar un aerosol, comprendiendo dicho método: (a) proporcionar una composición acuosa líquida del invento; (b) proporcionar un aparato generador de aerosoles capaz de aerosolizar la composición; y (c) hacer funcionar dicho aparato generador de aerosoles para aerosolizar la composición. El método puede comprender, además, una etapa de suministrar el aerosol dentro del tracto respiratorio superior o inferior de un ser humano o de un animal.

35 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar el invento; sin embargo, éstos no han de entender como que restringen el alcance del invento.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

40 54,3 g del monohidrato de etanolato de azitromicina (que corresponden a 50,0 g de azitromicina) se dispersaron en aproximadamente 600 ml de agua para inyección, que contenía 20,0 g de xilitol, 0,25 g de sacarina sódica y 0,25 g de levomentol. Para disolver a la azitromicina, la solución se acidificó mediante una adición gota a gota de HCl 2 N mediando agitación continua, hasta que se hubo obtenido una solución transparente. Inmediatamente después de haberse disuelto la azitromicina, se añadieron a la solución 36,6 g del dihidrato de gluconato de magnesio (la relación molar de la azitromicina al gluconato de magnesio era de 1 : 1,2). Esto dio como resultado una solución con un pH de 5,2, que se ajustó a 6,3 mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N. Se añadió agua para inyección a la solución para obtener un volumen total de 1.000 ml. Subsiguientemente, la solución se filtró en condiciones estériles bajo una corriente de aire laminar usando un filtro estéril de 0,22  $\mu\text{m}$  y se cargaron 8 ml de ella dentro de unos viales de vidrio de color ámbar, previamente esterilizados. La osmolalidad de la solución era de 738 mOsmol/kg. La solución tenía un sabor menos amargo que una similar solución de azitromicina sin gluconato de magnesio. 50

### Ejemplo 2

De una manera similar a como se ha descrito en el Ejemplo 1, se preparó una solución al 7,5 % (p/v = peso/volumen) del monohidrato de etanolato de azitromicina. En este caso, 8,14 g del monohidrato de etanolato de

azitromicina (correspondientes a 7,50 g de azitromicina) se dispersaron en aproximadamente 60 ml de agua para inyección, que contenía 2,0 g de xilitol, 0,045 g de sacarina sódica y 0,03 g de levomentol. Como en el Ejemplo 1, la azitromicina se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N y se añadió el monohidrato de gluconato de magnesio a la solución (la relación molar de la azitromicina al monohidrato de gluconato de magnesio era de 1 : 1,05, correspondiendo a la adición de 4,55 g del monohidrato de gluconato de magnesio). El pH se ajustó a 6,3 con NaOH 1 N y se añadió agua por inyección para obtener un volumen total de 100 ml. Subsiguientemente, 2 ml de la solución se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente de aire laminar en unos viales sopladados, llenados y cerrados, previamente esterilizados, que contenían nitrógeno gaseoso estéril. La viscosidad dinámica de la solución era de 1,72 mPa·s y la osmolalidad era de 810 mOsmol/kg. Después de una nebulización mediante un nebulizador electrónico PARI eFlow™ 30L y de una inhalación de esta solución por 8 voluntarios, solamente se podría identificar un sabor ligeramente amargo, mientras que una solución sin gluconato de magnesio tenía un sabor muy desagradable y amargo. Además, la formulación no era irritante y no se inducía ninguna tos.

### Ejemplo 3

Una formulación similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 se preparó con el dihidrato de azitromicina en lugar del monohidrato de etanolato de azitromicina. Aquí, 7,86 g del dihidrato de azitromicina (correspondientes a 7,50 g de azitromicina) se disolvieron en 100 ml de agua para inyección, que contenía 2,0 g de xilitol, 0,045 g de sacarina sódica, 0,03 g de levomentol y 4,55 g del monohidrato de gluconato de magnesio. El pH se ajustó a 6,3. El método para preparar las soluciones era el mismo que se ha descrito para el Ejemplo 2. La solución del dihidrato de azitromicina tenía una viscosidad dinámica de 1,70 mPa·s y una osmolalidad de 777 mOsmol/kg. De nuevo, el sabor amargo de la azitromicina era bien enmascarado y una inhalación no causa la sensación de mal sabor y la intolerabilidad que se experimentaba cuando se inhalaba una solución de azitromicina sin gluconato de magnesio.

### Ejemplo 4

La eficiencia de nebulización de la formulación descrita en el Ejemplo 3 con el nebulizador PARI eFlow™ se investigó mediante una simulación de la respiración y una difracción de rayos láser. Los experimentos de simulación de la respiración se realizaron usando un simulador de la respiración COMPAS™ (PARI GmbH, Starnberg, Alemania). Se aplicó un clásico modelo de respiración sinusoidal de un adulto con un volumen tidal de 500 ml, 15 respiraciones por minuto y una relación de inspiración a expiración de 1 : 1. El dispositivo se llenó con 1 ml de la formulación y se conectó a través de un filtro con el simulador de la respiración. El nebulizador se hizo funcionar hasta que se desconectase automáticamente. La azitromicina recogida en el filtro de inhalación se recuperó y se analizó por un método validado de cromatografía de fase líquida a alta presión (HPLC, acrónimo de High Pressure Liquid Chromatography) y una detección de rayos UV para cuantificar la dosis administrada. La averiguación de la distribución geométrica de tamaños de gotitas del aerosol se realizó mediante una difracción de rayos láser usando un Malvern MasterSizerX™. El aerosol se midió con un caudal de 20 l/min de aire arrastrado, acondicionado a 23°C y con una humedad relativa (HR) de 50 %.

El aerosol producido por el nebulizador eFlow™ tenía un diámetro mediano de masa (MMD) de 3,6 µm, siendo menores que 5 µm el 75 % de las gotitas. Después de una nebulización, se encontró en el filtro de inspiración un 72 % de la cantidad de azitromicina cargada inicialmente. El período de tiempo medio de nebulización (n = 3) para 1 ml de la solución de azitromicina (75 mg/ml) estaba comprendido entre 2,4 y 2,5 min.

### Ejemplo 5

En otro experimento de nebulización, una muestra de 2 ml de la solución de azitromicina del Ejemplo 3 se ensayó en cuanto a la eficiencia de suministro de aerosoles por vía senonasal, usando un sistema de suministro de fármacos nasal/paranasal PARI SINUS (que proporciona un aire presurizado que pulsa con una frecuencia de 44 Hz) para una nebulización del aerosol en un modelo humano de vertido por vía senonasal. El modelo de vertido está equipado con dos cavidades (que representan a los senos) en las posiciones frontal, maxilar y esfenoidal. Las cavidades así como los orificios (óstios) son intercambiables, permitiendo una variación del volumen de un seno (7,5, 13 y 23 ml) y el diámetro de un óstio (0,5, 1,0 y 2,0 mm).

En este experimento, el modelo era equipado con unas cavidades de 0,5 mm / 7,5 ml en posición frontal, unas cavidades de 1,0 mm / 13 ml en posición esfenoidal y unos senos de 2,0 mm / 23 ml en posición maxilar. La longitud del óstio era de 10 mm para todos los diámetros. Unos revestimientos de almohadillas de filtro se insertaron en los vasos de senos con el fin de mejorar la reproducibilidad de deposición.

La muestra se nebulizó durante 8 minutos, es decir durante 4 minutos en cada fosa nasal. Después del experimento, todas las partes del conjunto experimental que estaban en contacto con la solución de inhalación, las cavidades con óstios, el modelo, el nebulizador y el filtro de expiración, se extrajeron con un volumen definido del disolvente. El nebulizador se pesó antes y después del experimento para la determinación gravimétrica de la salida del aerosol.

Como resultado, la deposición en los senos era de un 7 % del contenido cargado de azitromicina y la deposición en la cavidad nasal era de un 10 % del contenido de fármaco cargado. El porcentaje de fármaco emitido era de 26 %.

### Ejemplo 6

5 En un experimento adicional, se evaluó la influencia de diferentes sales de magnesio y de sodio sobre el enmascaramiento del sabor y la estabilidad de las soluciones de azitromicina. En este escrutinio, se prepararon 6 partes alícuotas de una solución que contenía 10 % (p/v) de azitromicina (en la forma del monohidrato de etanolato de azitromicina), 2,0 % (p/v) de xilitol, 0,03 % (p/v) de sacarina sódica y 0,02 % (p/v) de levomentol, de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 1 hasta 3. A cada una de las partes alícuotas se le añadió otra sal de magnesio o sodio y la relación molar de azitromicina a la sal era de 1 : 1. El tipo y la concentración de las diferentes sales se recopilan en la Tabla 1. Las Formulaciones 4, 5 y 6 están destinadas a una comparación.

**Tabla 1.** Concentración de las sales de magnesio y sodio usadas para enmascarar el sabor y escrutar la estabilidad

	Tipo de sal	Concentración % (p/v)
<b>Formulación 1</b>	Dihidrato de gluconato de magnesio	6,18
<b>Formulación 2</b>	Dihidrato de aspartato de magnesio	2,57
<b>Formulación 3</b>	Hidrógeno citrato de magnesio	3,10
<b>Formulación 4</b>	Hexahidrato de cloruro de magnesio	2,72
<b>Formulación 5</b>	Heptahidrato de sulfato de magnesio	3,29
<b>Formulación 6</b>	Cloruro de sodio	0,78

15 Todas las formulaciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire y usando un filtro estéril de 0,22  $\mu\text{m}$  y se rellenaron 8 ml en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Los viales se almacenaron a tres diferentes temperaturas, que eran de 4 - 6°C (en un frigorífico), 25°C (con una HR (acrónimo de Humedad Relativa) de 60 %), y 40°C (con una HR de 75 %). La concentración de azitromicina se cuantificó por un método de cromatografía de fase líquida a alta presión (HPLC) con una detección de rayos UV a 215 nm inmediatamente después de la producción, y después de un almacenamiento durante 3 o 6 semanas, 3 meses y 6 meses. Los resultandos están recopilados en la Tabla 2 y se muestran gráficamente en las Figuras 1 y 2. Todas las soluciones permanecieron transparentes durante el almacenamiento. Se encontró que todas las sales de magnesio eran capaces de enmascarar el sabor amargo de la azitromicina, mientras que esto no era posible cuando se usaba cloruro de sodio. Sorprendentemente, se encontró que solamente el gluconato de magnesio, el aspartato de magnesio y el hidrógeno citrato de magnesio eran capaces de reducir la degradación de la azitromicina en una solución cuando se almacenaba a 25°C y 40°C, tal como resulta evidente a partir de las Figuras 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 2.** Influencia de una sal de magnesio o sodio sobre la concentración de azitromicina en una solución cuando se almacena a diferentes temperaturas durante diferentes periodos de tiempo

	Tiempo de almacenamiento*	Concentración de azitromicina (% comparada con una concentración medida inicialmente)		
		4 - 6°C (frigorífico)	25°C / HR de 60 %	40°C / HR de 70 %
<b>Gluconato de Mg</b>	<b>3 s</b>	100,9	99,5	92,2
	<b>3 m</b>	100,6	96,4	64,6
	<b>6 m</b>	101,3	92,4	n/a
<b>Aspartato de Mg</b>	<b>3 s</b>	100,9	100,0	92,3
	<b>3 m</b>	100,5	97,1	74,5
	<b>6 m</b>	100,6	94,3	n/a
<b>Citrato de Mg</b>	<b>6 s</b>	102,3	100,8	91,7
	<b>3 m</b>	101,9	99,0	74,6
	<b>6 m</b>	101,1	97,5	n/a
<b>Cloruro de Mg**</b>	<b>3 s</b>	100,6	99,4	71,2
	<b>3 m</b>	100,6	89,0	16,4
	<b>6 m</b>	101,8	67,3	n/a
<b>Sulfato de Mg**</b>	<b>6 s</b>	99,8	98,3	53,9
	<b>3 m</b>	99,7	92,7	4,8
	<b>6 m</b>	99,6	70,0	n/a
<b>NaCl**</b>	<b>6 s</b>	100,8	99,3	48,9
	<b>3 m</b>	100,1	93,5	3,1
	<b>6 m</b>	99,4	72,8	n/a

\* s = semanas; m = meses \*\* como comparación

**Ejemplo 7**

Se preparó una solución de eritromicina con y sin gluconato de magnesio, en donde la última formulación sirve como una referencia para la evaluación del efecto enmascarador del sabor del gluconato de magnesio.

5 Una primera solución se preparó disolviendo 0,03 g de levomentol, 0,045 g de sacarina sódica y de 2,0 g xilitol en aproximadamente 60 ml de agua para inyección. Posteriormente, 7,50 g de eritromicina se dispersaron y se disolvieron mediante una adición gota a gota de HCl 2 N. Inmediatamente después de haberse obtenido una solución transparente, se añadieron 4,64 g del monohidrato de gluconato de magnesio (la relación molar de la eritromicina a la sal de magnesio era de 1 : 1,05) y se disolvió mediando agitación continua. El pH de la solución  
10 obtenida se ajustó a un pH de 8,0 mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N y el volumen se ajustó a 100 ml con agua para inyección.

Se preparó una segunda solución tal como se ha descrito para la primera solución, con la excepción de que no añadió gluconato de magnesio. Ambas soluciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente de aire laminar con un filtro estéril de 0,22 µm y se rellenaron en unos viales estériles de vidrio de color ámbar.

15 La osmolalidad de la formulación que contiene gluconato de magnesio era de 865 mOsmol/kg, mientras que la osmolalidad era de 536 mOsmol/ml para la formulación sin gluconato de magnesio. El sabor de la eritromicina era mejor enmascarado en la solución que contenía gluconato de magnesio, comparada con la solución sin gluconato de magnesio.

**Ejemplo 8**

20 Se evaluó la estabilidad de unas soluciones del dihidrato de azitromicina (7,5 % (p/v) de azitromicina) a diferentes valores del pH. Por lo tanto, se prepararon cuatro partes alícuotas de 1.000 ml de la solución descrita en el Ejemplo 3. Las diferentes partes alícuotas se ajustaron a diferentes valores del pH, que eran de 5,8, 6,3, 6,8 y 7,3, mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N. Las soluciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente de aire laminar usando unos filtros estériles de 0,22 mm y se dividieron en unas partes alícuotas de aproximadamente 8 ml  
25 en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Inmediatamente después de haber formulado las soluciones, se midieron la viscosidad dinámica y la osmolalidad. La viscosidad dinámica era de 1,70, 1,70, 1,66 y 1,65 para las formulaciones con unos pH de 5,8, 6,3, 6,8 y 7,3, respectivamente. La osmolalidad de estas soluciones era de 779, 777, 784 y 787 mOsmol/kg, respectivamente. Los viales se almacenaron a 4 - 6°C (frigorífico), a 25°C (con una HR de 60 %), y 40°C (con una HR de 75 %). La concentración de azitromicina se evaluó después de un almacenamiento durante 1,5, 3, 6 y 12 meses y se relacionó con la concentración medida inmediatamente después de haberse  
30 preparado las soluciones. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Influencia del pH inicial sobre la concentración del dihidrato de azitromicina en una solución cuando se almacena a diferentes temperaturas

pH diana	Tiempo de almacenamiento (meses)	Concentración de azitromicina (% comparada con la concentración medida inicialmente)		
		4 - 6°C (frigorífico)	25°C / HR de 60 %	40°C / HR de 70 %
5,8	1,5	99,9	98,2	83,5
	3	98,7	95,3	58,9
	6	98,2	91,2	27,0
	12	98,1	80,7	n.a.
6,3	1,5	99,2	98,3	84,0
	3	98,1	95,3	60,2
	6	98,0	91,8	27,7
	12	97,5	81,1	n.a.
6,8	1,5	98,9	97,1	84,7
	3	99,0	95,5	62,7
	6	97,7	92,2	31,0
	12	97,3	82,0	n.a.
7,3	1,5	98,3	95,4	84,5
	3	97,8	93,9	64,4
	6	97,3	91,4	32,2
	12	96,1	82,0	n.a.

**Ejemplo 9**

De manera similar a como en el Ejemplo 8, se evaluó la estabilidad de unas soluciones del monohidrato de etanolato de azitromicina (con 7,5 % (p/v) de azitromicina) a diferentes valores del pH. Por lo tanto, se prepararon cuatro partes alícuotas de 1.000 ml de la solución descrita en el Ejemplo 2. Las diferentes partes alícuotas se ajustaron a diferentes valores del pH, que eran de 5,8, 6,3, 6,8 y 7,3, mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N. Las soluciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire usando unos filtros estériles de 0,22 µm y se dividieron en unas partes alícuotas de aproximadamente 8 ml en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Los viales se almacenaron a 4 - 6°C (en un frigorífico), a 25°C (con una HR de 60 %), y a 40°C (con una HR de 75 %). Inmediatamente después de haberse formulado las soluciones, se midieron la viscosidad dinámica y la osmolalidad. La viscosidad dinámica era de 1,74, 1,72, 1,75 y 1,72 para las formulaciones que tenían un pH de 5,8, 6,3, 6,8 y 7,3, respectivamente. La osmolalidad de estas soluciones era de 818, 810, 815 y 813 mOsmol/kg, respectivamente. La concentración de azitromicina se evaluó después de un almacenamiento durante 1,5, 3 y 6 meses. Los resultados, es decir las concentraciones en relación con la concentración inicialmente medida, se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Influencia del pH inicial sobre la concentración del monohidrato de etanolato de azitromicina en una solución cuando se almacena a diferentes temperaturas

pH diana	Tiempo de almacenamiento (meses)	Concentración de azitromicina (% comparada con la concentración medida inicialmente)		
		4 - 6°C (frigorífico)	25°C / HR de 60 %	40°C / HR de 70 %
5,8	1,5	100,9	100,4	82,5
	3	101,9	94,4	56,5
	6	102,4	93,7	25,1
6,3	1,5	102,1	100,8	84,5
	3	101,5	98,6	60,1
	6	103,1	95,6	26,7
6,8	1,5	102,8	100,6	86,3
	3	100,2	97,8	63,0
	6	101,6	96,3	29,7
7,3	1,5	100,9	97,9	86,0
	3	99,8	95,4	64,6
	6	101,3	94,1	30,5

**Ejemplo 10**

Se dispersaron 32,24 g del dihidrato de azitromicina en 300 ml de agua para inyección. La azitromicina se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N y después de haberse obtenido una solución transparente, el pH se ajustó a 6,3 con NaOH 1 N. Subsiguientemente se añadió agua para inyección con el fin de obtener un volumen total de 400 ml, lo que dio como resultado una solución con 7,5 % (p/v) de azitromicina. Después de esto, unas partes alícuotas de 20 ml de esta solución se rellenaron en unos matracos volumétricos de 25 ml. El monohidrato de gluconato de magnesio (en una relación de la azitromicina al gluconato de magnesio de 1 : 1,05, correspondiente a 4,55 % (p/v) del monohidrato de gluconato de magnesio) se añadió a una mitad de las muestras, que se agitaron hasta que se obtuviese una solución transparente. Adicionalmente, se añadieron diferentes excipientes a las soluciones en diferentes concentraciones, de acuerdo con el esquema de la Tabla 5. La Formulación 1 está destinada a una comparación.

Subsiguientemente, el volumen total de cada parte alícuota se aumentó a 25 ml con la solución de azitromicina preparada inicialmente. Las soluciones resultantes se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire usando un filtro estéril de 0,22 µm. Las soluciones se dividieron en unas partes alícuotas de 3 ml en unos viales de vidrio con una capacidad de 6 ml y se liofilizaron en un secador por congelación Christ LPC-16/NT Epsilon 2-6D. El protocolo de liofilización era como sigue: congelación durante 2,5 h a -40°C, una desecación principal durante 30 h a -35°C y 0,100 mbar, seguida durante 6 h a -15°C y 0,08 mbar, y una desecación secundaria durante 10 h a 20°C y 0,009 mbar.

**Tabla 5.** Excipientes añadidos a diferentes soluciones del dihidrato de azitromicina para liofilización

Form. Nº	Gluconato de Mg (%)	Lactosa (%)	Sacarosa (%)	Xilitol (%)
1	-	-	-	-
2	-	2,50	-	-
3	-	7,50	-	-
4	-	-	2,50	-
5	-	-	7,50	-
6	-	-	-	2,00
7	4,55	-	-	-
8	4,55	2,50	-	-
9	4,55	7,50	-	-
10	4,55	-	2,50	-
11	4,55	-	7,50	-
12	4,55	-	-	2,00

5 Todas las formulaciones proporcionaron unas tortas voluminosas después de una liofilización. Sin embargo, las tortas parecían ser menos porosas cuando aumentaba la concentración del azúcar o del alcohol de azúcar. Las muestras se reconstituyeron con agua para inyección, y todas las tortas se disolvieron en el transcurso de 1 minuto. Sin embargo, se encontró que las muestras que contenían gluconato de magnesio se disolvían con alguna mayor lentitud que sus contrapartidas sin gluconato de magnesio, y que una concentración creciente de azúcar conducía a un periodo de tiempo de reconstitución más largo.

10 Después de una reconstitución se midieron el pH y la osmolalidad. Adicionalmente al sabor de las formulaciones se le dio una calificación de 1, 2 ò 3, correspondiente a “un amargor enmascarado”, “ligeramente amargo” o “amargo”, respectivamente. Además las muestras liofilizadas fueron almacenadas a 25°C durante 6 semanas, después de la cual ellas se reconstituyeron para realizar una medición de azitromicina (expresada como el porcentaje de la concentración de azitromicina en las soluciones antes de liofilizar). Los resultados de estas evaluaciones, organizados por el número de una formulación, como se describe en la Tabla 5, se muestran en la Tabla 6. La adición del gluconato de magnesio aumentó la estabilidad de la azitromicina en unas formulaciones que contenían azúcares.

**Tabla 6.** Evaluación de soluciones del dihidrato de azitromicina después de una reconstitución de las tortas liofilizadas

Form. Nº	pH <sup>(a)</sup>	Osmolalidad <sup>(a)</sup> (mOsmol/kg)	Concentración de azitromicina <sup>(b)</sup> (% comparada con una concentración inicialmente medida)	Calificación del sabor <sup>(a)</sup>
1	n/a	n/a	100,7	3
2	6,34	379	82,3	2
3	6,12	525	91,0	2
4	6,42	353	94,7	2
5	6,32	497	92,4	2
6	6,30	415	95,4	2
7	n/a	n/a	97,8	2
8	6,68	598	99,8	1
9	6,52	768	99,3	1
10	6,63	583	102,0	1
11	6,61	767	99,8	1
12	6,65	682	98,7	1

<sup>(a)</sup> muestra reconstituida inmediatamente después de haber secado

20 <sup>(b)</sup> muestra reconstituida después de un almacenamiento durante 6 semanas de la formulación liofilizada a 25°C

### Ejemplo 11

Un producto combinado de dihidrato de azitromicina con tobramicina se formuló de la siguiente manera: 1,069 g del dihidrato de azitromicina se dispersaron en aproximadamente 80 ml de agua para inyección que contenía 2,0 g de xilitol, 0,045 g de sacarina sódica y 0,03 g de levomentol. Se añadió gota a gota HCl 2 N hasta que la azitromicina se disolviese y se obtuvo una solución transparente. Después de esto se añadieron 0,606 g del monohidrato de gluconato de magnesio y la solución se agitó hasta que hubiese obtenido una solución transparente. Subsiguientemente, se añadieron 1.000 g de tobramicina a la solución de azitromicina. Esto hizo aumentar el valor del pH hasta 9, que se reajustó a 6,3 mediante una adición gota a gota de HCl 2 N. De nuevo se obtuvo una solución transparente y el volumen total se aumentó hasta 100 ml mediante una adición de agua para inyección, dando como resultado una solución que contenía 1,0 % (p/v) de azitromicina y 1,0 % (p/v) de tobramicina. La solución se filtró en

condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire usando un filtro estéril de 0,22 µm en unos viales estériles de vidrio de color ámbar.

### Ejemplo 12

5 Similarmente a como se ha descrito en el Ejemplo 11, el dihidrato de azitromicina se combinó con levofloxacina. La misma cantidad de sacarosa, de sacarina sódica, de levomentol, de azitromicina, y de monohidrato de gluconato de magnesio se disolvió de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11, y se añadieron 1.000 g de levofloxacina después de haber obtenido una solución transparente. Aquí el pH solamente aumentó hasta aproximadamente 6,8 y se ajustó a 6,3 mediante una adición de unas pocas gotas de HCl 2 N. El volumen se ajustó a 100 ml con agua para inyección, mediante lo cual se obtuvo una solución que contenía 1,0 % (p/v) de azitromicina y 1,0 % (p/v) de levofloxacina. La formulación se filtró en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire, como se describe dentro del Ejemplo 11.

### Ejemplo 13

15 Además, se preparó una formulación combinada que contenía 1,069 g del dihidrato de azitromicina y 1.000 g de aztreonam en 100 ml de agua para inyección de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 11 y 12, es decir por disolución del manitol, de la sacarina sódica y del levomentol en agua para inyección, añadiendo azitromicina y disolviendo la azitromicina mediante una adición de HCl, seguida por una adición del monohidrato de gluconato de magnesio, por una adición de aztreonam y por un ajuste del pH a 6,3. La resultante solución contenía 1,0 % (p/v) de azitromicina y 1,0 % (p/v) de aztreonam. La formulación se filtró en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire, como se describe dentro del Ejemplo 11.

### Ejemplo 14

20 Las formulaciones preparadas de acuerdo con los Ejemplos 11, 12 y 13 se usaron para evaluar la concentración inhibidora mínima (MIC, acrónimo de Minimal Inhibitory Concentration) requerida para inhibir el crecimiento de los siguientes organismos: *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, y *Pseudomonas aeruginosa*, usando el método de dilución de agar basado en las normas DIN 58940 y 58944 de acuerdo con los criterios del NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards = Comité Nacional de Normas Clínicas de Laboratorio). Como una referencia, la MIC se evaluó también para unas formulaciones que contenían solamente azitromicina (1,0 % de p/v), tobramicina (10,0 % de p/v), o levofloxacina (2,0 % p/v).

30 Para determinar la MIC, se prepararon unas cubetas de Petri que contenían un agar de Mueller-Hinton suplementado con agar-agar, o un agar de chocolate. Las diluciones de las formulaciones preparadas en los Ejemplos 11, 12, 13 y 14 se prepararon en agua purificada, dando como resultado unas soluciones que contenían 1.000 µg de fármaco por ml (con excepción de la formulación que solamente contenía levofloxacina, en donde se preparó una solución que contenía 640 µg/ml). Con estas soluciones, se prepararon una serie de diluciones a 2 veces en agua purificada. Después de haber añadido estas diluciones al agar líquido, se produjo una dilución adicional a 10 veces. Dos placas de agar se colaron para cada concentración de ensayo y de medio de cultivo. Después de una solidificación y de una desecación, las placas de agar se inocularon con los organismos de ensayo y se incubaron tal como se describirá en la Tabla 7.

**Tabla 7. Inoculación e incubación**

Organismo de ensayo	ATCC	CFU*	Condiciones de crecimiento	Medio nutriente	Incubación
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 17759	2,6 x 10 <sup>7</sup>	aerobias	agar de Mueller-Hinton	16 - 20 h a 36°C
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	3,0 x 10 <sup>7</sup>	microaerófilas	agar de chocolate	16 - 20 h a 36°C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	2,8 x 10 <sup>7</sup>	Aerobias	agar de Mueller-Hinton	16 - 20 h a 36°C

\* CFU = acrónimo de Colony Forming Units = unidades formadoras de colonias.

40 Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 8. La MIC se dio como la concentración más baja de la sustancia activa con la que no era visible macroscópicamente el crecimiento. Un crecimiento mínimo, escasamente visible o unas pocas colonias individuales se evaluaron como una inhibición. Las lecturas de la MIC están sujetas generalmente a un error de hasta dos diluciones. De acuerdo con el NCCLS, se han definido las siguientes pautas para la sensibilidad de azitromicina (puntos de rotura): 2 µg/ml es susceptible, 4 µg/ml es intermedia y ≥ 8 µg/ml es resistente. Para *Haemophilus* spp., se definió que un punto de rotura ≤ 4 µg/ml es clasificado como susceptible. 45 Unas placas testigos inoculadas, que no contenían sustancias activas, mostraron un crecimiento de los organismos de ensayo mientras que las placas testigos estériles no inoculadas no muestran ningún crecimiento microbiano.

Tabla 8. Resultados de la determinación de MIC para diferentes formulaciones

Organismo de ensayo	MIC (mg/ml)					
	Azi.	Tobr.	Levo.	Azi. + Tobr.	Azi. + Levo.	Azi. + Aztr.
<i>Burkholderia cepacia</i>	25	50	4	6,25	6,25	12,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	25	50	0,25	25	25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,25	0,781	0,5	0,781	0,391	3,125

Azi = azitromicina; Tobr. = tobramicina; Levo. = levofloxacina; Aztr. = aztreonam.

5 Se mostró que el *Pseudomonas aeruginosa* era susceptible de manera intermedia o susceptible a las diferentes formulaciones de antibióticos. Los otros dos organismos eran resistentes a azitromicina y tobramicina, pero desde susceptibles de manera intermedia hasta susceptibles a levofloxacina y a la combinación de azitromicina o bien con tobramicina o con levofloxacina. Especialmente para el *Burkholderia cepacia* ensayado con la primera combinación (azitromicina y tobramicina) esto era sorprendente, puesto que, a pesar de ser resistente a la azitromicina y a la tobramicina, la susceptibilidad del organismo a la formulación combinada se podría clasificar como intermedia.

10

#### Ejemplo 15

En otro ejemplo adicional, una formulación viscosa de pulverización por la nariz de azitromicina se preparó bajo una corriente laminar de aire, usando unos polvos esterilizados. En primer lugar 1 g de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) con 4.000 mPa·s se disolvió en 30 ml de agua para inyección. En segundo lugar, 1,069 g del dihidrato de azitromicina (que correspondía a 1 g de azitromicina) se dispersaron en aproximadamente 60 ml de agua para inyección que contenía 2,0 g de xilitol, 0,045 g de sacarina sódica y 0,03 g de levomentol, y se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N. Después de esto se disolvieron 0,606 g de gluconato de magnesio (la relación molar de la azitromicina al monohidrato de gluconato de magnesio es de 1 : 1,05) mediando agitación continua y el pH de la solución se aumentó a 6,3 mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N. Esta solución era luego mezclada con la solución de HPMC y el volumen se aumentó hasta un total de 100 ml con agua para inyección. La formulación se relleno bajo una corriente laminar de aire dentro de unos viales previamente esterilizados, que tenían una capacidad de 0,5 ml, con una boquilla de una bomba de atomización medidora. La formulación mostró un comportamiento pseudo-plástico y la viscosidad dinámica medida con una velocidad de cizalladura de 300/s era de 93,73 mPa·s, mientras que la viscosidad era de 58,77 con una velocidad de cizalladura de 100/s.

20

#### Ejemplo 16

25 Se preparó una formulación de azitromicina al 1 % dispersando 1,069 g del dihidrato de azitromicina en aproximadamente 60 ml de agua para inyección que contenía 1 g de trehalosa, 0,045 g de sacarina sódica y 0,03 g de levomentol, y acidificando la solución mediante una adición gota a gota de HCl 2 N hasta que se hubo obtenido una solución transparente. Después de esto, se disolvieron 0,606 g de gluconato de magnesio (la relación molar de la azitromicina al monohidrato de gluconato de magnesio es de 1 : 1,05) mediando agitación continua, y el pH de la solución se aumentó a 6,3 mediando una adición gota a gota de NaOH 1 N. Después de haber ajustado el volumen total hasta 100 ml con agua para inyección, la solución se filtró en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire con unos filtros estériles de 0,22 µm en unas botellas estériles de polietileno acopladas con una boquilla de una bomba de atomización medidora, para la administración de una niebla de aerosol en la región orofaríngea. La concentración de azitromicina se midió inmediatamente después de la preparación, y después de un almacenamiento a 25°C y 40°C durante 5 semanas. Se encontró que se había mantenido un 98,1 % de la concentración de azitromicina originalmente medida, cuando la formulación se almacenaba a 25°C y un 90,2 % cuando se almacenaba a 40°C.

30

35

#### Ejemplo 17

40 Se prepararon dos formulaciones del dihidrato de azitromicina, en donde la primera formulación contenía gluconato de magnesio y la segunda formulación contenía gluconato de sodio. Se preparó una solución que contenía 4,0 g de xilitol, 0,09 g de sacarina sódica y 0,06 g de levomentol en 120 ml de agua para inyección. Subsiguientemente, 15,721 g del dihidrato de azitromicina se dispersaron y se disolvieron mediante una adición gota a gota de HCl 2 N. La solución se dividió en 2 partes iguales en peso. A la primera parte se le añadieron 4,55 g del monohidrato de gluconato de magnesio (la relación de la azitromicina al monohidrato de gluconato de magnesio es de 1 : 1,05), mientras que se añadieron 2,29 g de gluconato de sodio a la segunda parte de la solución. Las soluciones se agitaron hasta que se hubieron disueltas las sales de gluconatos. Se añadió agua para inyección a cada una de las soluciones hasta que hubo obtenido un volumen total de 100 ml. Ambas formulaciones se filtraron bajo una corriente laminar de aire por uso de unos filtros estériles de 0,22 µm en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Para ambas formulaciones, la osmolalidad y la viscosidad dinámica se midieron inmediatamente después de haberse preparado las soluciones. Para la azitromicina con gluconato de magnesio, los resultados de estos análisis fueron de

45

50

777 mOsm/kg y de 1,7 mPa-s, respectivamente. Para la azitromicina combinada con gluconato de sodio, se midieron unos valores de 701 mOsm/kg y de 1,56 mPa-s, respectivamente.

5 Se realizó un ensayo de estabilidad acelerada almacenando las formulaciones durante 2 días a 70°C. Se midió la concentración de azitromicina y se calculó el porcentaje del fármaco recuperado por comparación de la concentración después de un almacenamiento con las concentraciones inmediatamente después de haber  
10 preparado las formulaciones. Cuando la azitromicina se combinó con gluconato de magnesio, se recuperó un 82,7 %. Se encontró que el pH era de 5,71 y que la osmolalidad era de 777 mOsmol/kg. Cuando la azitromicina se combinó con gluconato de sodio, se recuperó un 84,6 % y la solución tenía un pH de 5,68 y una osmolalidad de 721 mOsmol/kg. Adicionalmente, se encontró que el sabor amargo de la azitromicina estaba bien enmascarado en ambas formulaciones.

#### **Ejemplo 18**

15 En otro ejemplo adicional, se prepararon dos formulaciones que contenían 2 % (p/v) del monohidrato de etanolato de azitromicina en combinación con ácido cítrico y ya sea con cloruro de calcio o con cloruro de magnesio. La formulación que contenía cloruro de calcio sirve como una comparación con las formulaciones reivindicadas. La azitromicina se dispersó y se disolvió en aproximadamente 60 ml de agua para inyección, que contenía 2,0 g de  
20 xilitol, 0,045 g de sacarina sódica y 0,03 g de levomentol, mediante una adición de ácido cítrico anhidro hasta que se hubiese obtenido una solución transparente (0,515 g). Inmediatamente después de esto, se añadieron 0,4 g del dihidrato de cloruro de calcio (la relación molar de la azitromicina al cloruro de calcio era de 1 : 1) a la primera solución (preparada para una comparación), mientras que se añadieron 0,55 g del hexahidrato de cloruro de  
25 magnesio (la molar de la azitromicina al cloruro de magnesio era de 1 : 1) a la segunda solución de azitromicina. Las soluciones se agitaron hasta que se hubo obtenido una solución transparente. Posteriormente, el pH se ajustó a 5,3 mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N y el volumen total de las soluciones se aumentó hasta 100 ml con agua para inyección. Las soluciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire con unos  
30 filtros estériles de 0,22 µm y se rellenaron en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Los viales se almacenaron a 5°C durante 1 año, después de lo cual se observó un sedimento escamoso sobre el fondo del vial cuando la azitromicina se combinó con cloruro de calcio, mientras que la solución permaneció transparente cuando la azitromicina se combinó con cloruro de magnesio.

#### **Ejemplo 19**

30 10,86 g del monohidrato de etanolato de azitromicina (que corresponden a 10,0 g de azitromicina) se dispersaron en aproximadamente 120 ml agua para inyección que contenía 4,0 g de xilitol, 0,05 g de sacarina sódica, y 0,05 g de levomentol. Para disolver la azitromicina, la solución se acidificó mediante una adición gota a gota de HCl 2 N  
35 mediando agitación continua, hasta que se hubiese obtenido una solución transparente. Inmediatamente después de haber disuelto la azitromicina, se añadieron 3,44 g de acetato de magnesio a la solución (la relación molar de la azitromicina al acetato de magnesio era de 1 : 1,2). El pH se ajustó a 6,3 mediante una adición gota a gota de NaOH 1 N. Se añadió agua para inyección a la solución para obtener un volumen total de 200 ml. Subsiguientemente, la solución se filtró en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire usando un filtro estéril de 0,22 µm y se  
rellenaron 8 ml en unos viales de vidrio de color ámbar, previamente esterilizados.

#### **Ejemplo 20**

40 En este escrutinio, se prepararon 6 partes alícuotas de una solución que contenía 7,5 % (p/v) de azitromicina (en la forma del dihidrato de azitromicina), 2,0 % (p/v) de xilitol, 0,045 % (p/v) de sacarina sódica y 0,03 % (p/v) de cineol. En primer lugar se disolvieron el xilitol, la sacarina sódica y el cineol en agua para inyección. Posteriormente, se añadió la azitromicina y se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N mediando agitación continua. Una  
45 diferente sal de magnesio y de sodio se añadió a cada una de las partes alícuotas (la relación molar de azitromicina al catión era de 1 : 1,05) y el pH se ajustó a 6,3 (con NaOH o HCl 1 N). El volumen final de cada parte alícuota se ajustó a 500 ml. El tipo y la concentración de las diferentes sales se recopilan en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Concentración de sales de magnesio y sodio usadas en el enmascaramiento del sabor y en el escrutinio de la estabilidad

	<b>Tipo de sal</b>	<b>Concentración % (p/v)</b>
<b>Formulación 1</b>	Tetrahidrato de acetato de magnesio	2,26
<b>Formulación 2</b>	Hidrato de lactato de magnesio	2,51
<b>Formulación 3</b>	Gluconato de sodio	2,30
<b>Formulación 4</b>	Dihidrato de succinato de disodio	0,85
<b>Formulación 5</b>	Dihidrato de maleato de disodio	1,03
<b>Formulación 6</b>	Monohidrato de aspartato de sodio	1,82

5 Todas las formulaciones se filtraron en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire usando un filtro estéril de 0,22 mm y se rellenaron 8 ml en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Los viales se almacenaron en tres condiciones diferentes, que eran de 4 - 6°C (en un frigorífico), de 25°C (con una HR de 60 %), y de 40°C (con una HR de 75 %). La concentración de azitromicina se cuantificó por un método de cromatografía de fase líquida a alta presión (HPLC) con detección de rayos UV a 215 nm inmediatamente después de la producción, y después de un almacenamiento durante 6 semanas, 3 meses, 6 meses y 9 meses. Los resultados están recopilados en la Tabla 10 y los datos del almacenamiento a 25°C se muestran gráficamente en la Figura 3. Todas las soluciones permanecieron transparentes durante el almacenamiento. También estas sales fueron capaces de enmascarar el sabor amargo de la azitromicina después de una inhalación y de estabilizar la formulación acuosa, especialmente cuando se almacenaba a 5°C.

**Tabla 10.** Influencia de una sal de magnesio o sodio sobre la concentración de azitromicina en una solución cuando se almacena a diferentes temperaturas durante unos períodos de tiempo crecientes

	Tiempo de almacenamiento *	Concentración de azitromicina (% comparada con una concentración medida inicialmente)		
		4 - 6°C (frigorífico)	25°C / HR de 60 %	40°C / HR de 70 %
<b>Acetato de Mg</b>	<b>6 s</b>	100,0	98,3	88,9
	<b>3 m</b>	99,1	95,2	71,7
	<b>6 m</b>	99,1	93,0	48,3
	<b>9 m</b>	99,3	91,0	n,a,
<b>Lactato de Mg</b>	<b>6 s</b>	101,2	99,9	85,7
	<b>3 m</b>	100,8	97,8	63,1
	<b>6 m</b>	100,9	92,6	25,1
	<b>9 m</b>	100,2	86,8	n,a,
<b>Gluconato de Na</b>	<b>6 s</b>	99,6	99,7	82,9
	<b>3 m</b>	98,2	94,7	56,8
	<b>6 m</b>	99,1	90,1	19,2
	<b>9 m</b>	99,4	85,8	n,a,
<b>Succinato de Na</b>	<b>6 s</b>	100,8	98,7	89,2
	<b>3 m</b>	101,2	97,2	75,2
	<b>6 m</b>	100,4	93,1	46,2
	<b>9 m</b>	99,5	90,5	n,a,
<b>Maleato de Na</b>	<b>6 s</b>	101,5	99,7	91,5
	<b>3 m</b>	100,9	97,7	80,2
	<b>6 m</b>	100,2	94,7	59,7
	<b>9 m</b>	101,0	92,4	n,a,
<b>Aspartato de Na</b>	<b>6 s</b>	n,a,	98,8	83,0
	<b>3 m</b>	99,5	97,2	51,0
	<b>6 m</b>	98,3	90,7	18,3
	<b>9 m</b>	98,6	86,5	n,a,

\*s = semanas; m = meses

15

### **Ejemplo 21**

Se preparó una solución al 7,5 % (p/v) del monohidrato de etanolato de azitromicina. En este caso se dispersaron 40,70 g del monohidrato de etanolato de azitromicina (correspondientes a 37,50 g de azitromicina) en aproximadamente 300 ml de agua para inyección, que contenía 10,0 g de xilitol, 0,225 g de sacarina sódica y 0,15 g de levomentol. La azitromicina se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N y se añadieron a la solución 22,75 g del monohidrato de gluconato de magnesio (la relación molar de la azitromicina al monohidrato de gluconato de magnesio era = 1 : 1,05). El pH se ajustó a 6,3 con NaOH 1 N y se añadió agua para inyección hasta llegar a un volumen total de 500 ml. Subsiguientemente, la solución se filtró en condiciones estériles bajo una corriente laminar de aire en unos viales de vidrio de color ámbar, previamente esterilizados. Los viales se almacenaron a 25°C, 40°C y 70°C. La concentración de azitromicina se cuantificó por un método de cromatografía de fase líquida a alta presión (HPLC), con detección de rayos UV a 215 nm en diferentes momentos después del almacenamiento. La concentración se midió después de un almacenamiento durante 1,5, 3, 6, 9 y 12 meses a 25°C, después de 1,5, 3 y 6 meses cuando se almacenaba a 40°C, y después de 2 días cuando se almacenaba a 70°C. Los resultados se muestran en la Figura 4, y se usaron para predecir el período de tiempo en el que la concentración de azitromicina permanece por encima de un 90 % de la concentración original cuando se almacena a 5°C. Las velocidades de reacción para la descomposición de la azitromicina a las diferentes temperaturas se obtuvieron representando gráficamente el logaritmo natural de la concentración en función del tiempo. Subsiguientemente, la pendiente y la ordenada en el origen de la relación lineal obtenida cuando se representaron gráficamente los logaritmos naturales de las velocidades de descomposición en función de los valores recíprocos de las temperaturas absolutas (representación gráfica de Arrhenius) se usaron para predecir la velocidad de descomposición a 5°C.

30

Sorprendentemente, se encontró que la concentración de azitromicina en una solución con gluconato de magnesio permanece por encima de un 90 % de la concentración original durante aproximadamente 5,75 años (69 meses) cuando se almacena a 5°C (Figura 4).

### Ejemplo 22

5 En otro ejemplo se han preparado unas soluciones de claritromicina en combinación con diferentes sales de magnesio y sodio. Tres partes alícuotas de una solución que contiene 1,0 % (p/v) de claritromicina, 0,3 % (p/v) de xilitol y 0,01 % (p/v) de sacarina sódica se prepararon de la misma manera que antes se ha descrito para la azitromicina. Después de haber disuelto la claritromicina mediante una adición gota a gota de HCl 2 N mediando  
10 agitación continua, se añadió 0,61 % (p/v) de gluconato de magnesio a la primera parte alícuota, se añadió 0,31 % (p/v) de gluconato de sodio a la segunda parte alícuota y se añadió 0,23 % (p/v) de citrato de magnesio a la tercera parte alícuota. El pH se ajustó a 6,3 (con NaOH 1 N), y el volumen de cada parte alícuota se ajustó a 500 ml.

Las formulaciones se filtraron en condiciones estériles en unos viales estériles de vidrio de color ámbar y se almacenaron a 4 - 6°C (en un frigorífico), a 25°C (con una HR de 60 %), y a 40°C (con una HR de 75 %). El contenido de claritromicina en las muestras se midió después de un almacenamiento durante 6 semanas, 3 meses, y  
15 6 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 11. El sabor de las formulaciones al realizar una inhalación era bien aceptado.

**Tabla 11.** Influencia de una sal de magnesio o sodio sobre la concentración de claritromicina en una solución cuando se almacena a diferentes temperaturas durante periodos de tiempo crecientes

	Tiempo de almacenamiento	Concentración de claritromicina (% comparado con una concentración medida inicialmente)		
		4 - 6°C (frigorífico)	25°C / HR de 60 %	40°C / HR de 70 %
<b>Gluconato de Mg</b>	<b>6 s</b>	98,9	99,7	95,1
	<b>3 m</b>	98,4	98,2	79,0
	<b>6 m</b>	99,0	96,5	56,3
<b>Gluconato de Na</b>	<b>6 s</b>	99,4	97,0	97,4
	<b>3 m</b>	103,4	97,5	98,0
	<b>6 m</b>	99,4	95,9	95,2
<b>Citrato de Mg</b>	<b>6 s</b>	99,5	97,4	94,5
	<b>3 m</b>	99,1	98,0	85,9
	<b>6 m</b>	98,8	95,2	65,0

\* s = semanas; m = meses.

### Ejemplo 23

Se prepararon dos formulaciones del dihidrato de azitromicina, en donde la relación de la concentración de la azitromicina a la sal era de 1 : 2. Las sales eran gluconato de magnesio y gluconato de sodio. Las soluciones contenían además 0,045 % (p/v) de sacarina sódica, 0,03 % (p/v) de mirtol, y 2,0 % (p/v) de xilitol, y se prepararon como más arriba se ha descrito. Después de haber ajustado el pH a 6,3 y el volumen a 200 ml, las soluciones se  
25 filtraron en condiciones estériles en unos viales estériles de vidrio de color ámbar. Estos se almacenaron a 25°C (con una HR de 60 %) y a 40°C (con una HR de 75 %), y se analizaron después de un almacenamiento durante 3 meses. La concentración de azitromicina (relacionada con la concentración de partida medida) en las soluciones que contenían gluconato de magnesio era de 95,9 % y 58,0 % cuando se almacena a 25°C y a 40°C, respectivamente. Cuando la azitromicina se combinaba con gluconato de sodio se podría recuperar un 96,0 % y 57,7 % de la  
30 concentración de partida medida después de un almacenamiento durante 3 meses a 25°C y a 40°C. Estos porcentajes son similares a la recuperación cuando se usa una relación de concentraciones de la azitromicina a la sal de 1 : 1,05.

### Ejemplo 24

Se preparó otra solución que contenía 10,0 % (p/v) del dihidrato de azitromicina en donde se habían combinado  
35 gluconato de magnesio y citrato de magnesio para mejorar el sabor y la estabilidad de la azitromicina. Como se ha descrito más arriba, se preparó una solución que contenía 0,045 % (p/v) de sacarina sódica, 0,03 % (p/v) de cineol, y 2,0 % (p/v) de xilitol. Se añadió el dihidrato de azitromicina y se disolvió mediante una adición gota a gota de HCl 2 N. Inmediatamente después de esto se añadieron 2,88 % (p/v) del monohidrato de gluconato de magnesio y 1,55 % (p/v) del dihidrato de hidrógeno citrato de magnesio. Subsiguientemente el pH de la solución se ajustó a 6,3. La formulación se inhaló con un nebulizador PARI eFlow™. El sabor era solo marginalmente amargo y no se  
40 observó ninguna irritación ni ninguna inducción de tos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica acuosa líquida para su administración en forma de un aerosol al tracto respiratorio, a la nariz o a la región orofaríngea, que comprende (i) un macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad química en una solución acuosa (ii) por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio; o de mezclas de los mismos y (iii) un agente enmascarador del sabor que es diferente de dicha sal; en donde
- 10 (a) la concentración de dicho macrólido en la composición está situada en el intervalo de desde aproximadamente 0,25 % en peso hasta aproximadamente 15 % en peso;
- (b) la relación molar de dicho macrólido a dicha sal está situada en el intervalo de desde aproximadamente 1 : 0,5 hasta aproximadamente 1 : 100;
- (c) el pH de la composición está situado en el intervalo de desde aproximadamente 3 hasta 9; y
- 15 (d) la osmolalidad de la composición está situada en el intervalo de desde aproximadamente 150 mOsmol/kg hasta aproximadamente 1.500 mOsmol/kg.
2. La composición de la reivindicación 1, que tiene una estabilidad tal que la concentración del macrólido después de un almacenamiento durante tres años a 4°C hasta 8°C es de por lo menos un 90 % de la concentración inicial.
3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que el macrólido es azitromicina o claritromicina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en la que la sal se selecciona entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, gluconato de magnesio, citrato de magnesio, succinato de sodio, maleato de sodio, succinato de magnesio y maleato de magnesio.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en la que la relación molar de dicho macrólido a dicha sal está situada en el intervalo de desde 1 : 1 hasta 1 : 10.
- 25 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en la que el agente enmascarador del sabor se selecciona entre el conjunto que se compone de edulcorantes, azúcares y alcoholes de azúcares.
- 30 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en la que el agente enmascarador del sabor se selecciona entre el conjunto que se compone de sacarina, sacarina sódica, aspartamo, ciclamato, sucralosa, acesulfamo, acesulfamo potásico, neotame, taumatina, neohesperidina, dihidrocalcona de neohesperidina, sacarosa, trehalosa, lactosa, fructosa, xilitol, manitol, sorbitol, isomaltol, L-arginina, L-lisina, ácido cítrico, ácido láctico, cineol, mirtol y levomentol.
- 35 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, que comprende otra sustancia de fármaco adicional, seleccionada entre el conjunto que se compone de quinolonas, aminoglicósidos, antibióticos peptídicos, monobactamos, cefalosporinas, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, en la que la composición está exenta de ciclodextrinas.
10. Un método de generar un aerosol, comprendiendo dicho método:
- (a) proporcionar una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9;
- 40 (b) proporcionar un aparato generador de aerosoles capaz de aerosolizar a la composición; y
- (c) hacer funcionar dicho aparato generador de aerosoles con el fin de aerosolizar a la composición.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el aparato generador de aerosoles es un nebulizador del tipo de membrana vibrante y/o de membrana vibrante perforada.

12. El método de la reivindicación 11, en el que el que el nebulizador está adaptado para la administración por vía nasal o senonasal y es hecho funcionar en una modalidad continua, intensificada por la respiración, disparada por la respiración o pulsante.
- 5 13. El método de la reivindicación 10, en el que la composición contiene un excipiente polimérico con propiedades bioadhesivas, exhibe una viscosidad dinámica de desde aproximadamente 1 mPa·s hasta aproximadamente 10 mPa·s y una osmolalidad de aproximadamente 200 mOsmol/kg hasta aproximadamente 600 mOsmol/kg y el aerosol tiene un diámetro mediano de masa de gotitas de más que aproximadamente 9 µm.
- 10 14. El uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9 para la producción de un medicamento destinado a la profilaxia o al tratamiento de unas enfermedades o condiciones de los tractos respiratorios superior o inferior, o de unas infecciones o de una inflamación de la nariz o de la región orofaríngea.
- 15 15. Una composición farmacéutica sólida para preparar una composición líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, cuya composición sólida comprende (i) un macrólido que tiene un mal sabor y una escasa estabilidad química en una solución acuosa; (ii) por lo menos una sal seleccionada entre el conjunto que se compone de gluconato de sodio, aspartato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, maleato de sodio, gluconato de magnesio, aspartato de magnesio, citrato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, succinato de magnesio y maleato de magnesio; y (iii) un agente enmascarador del sabor que es diferente de dicha sal.

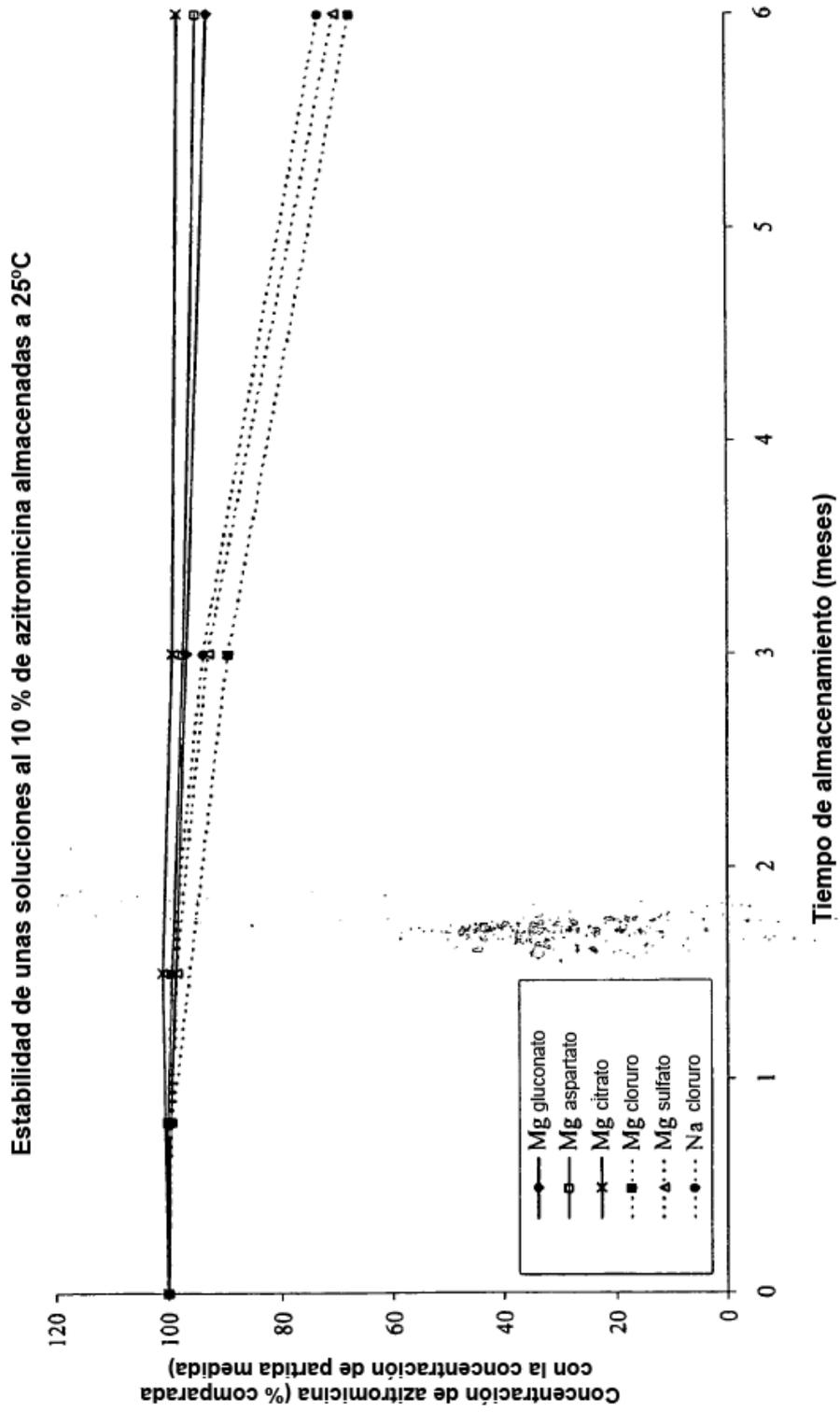


Figura 1

Estabilidad de unas soluciones al 10 % de azitromicina almacenadas a 40°C

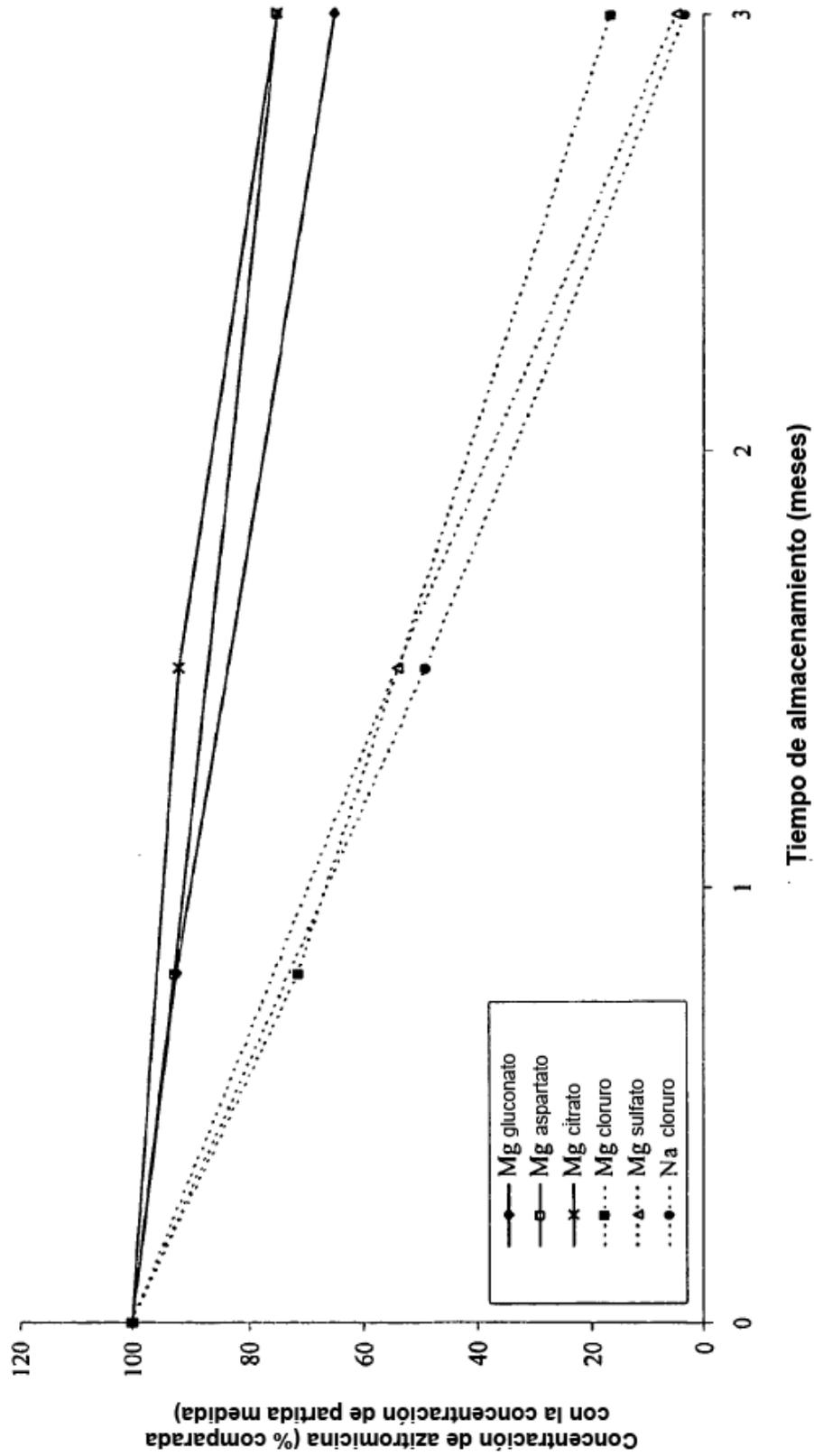


Figura 2

Estabilidad de unas soluciones al 7,5 % de azitromicina almacenadas a 25°C

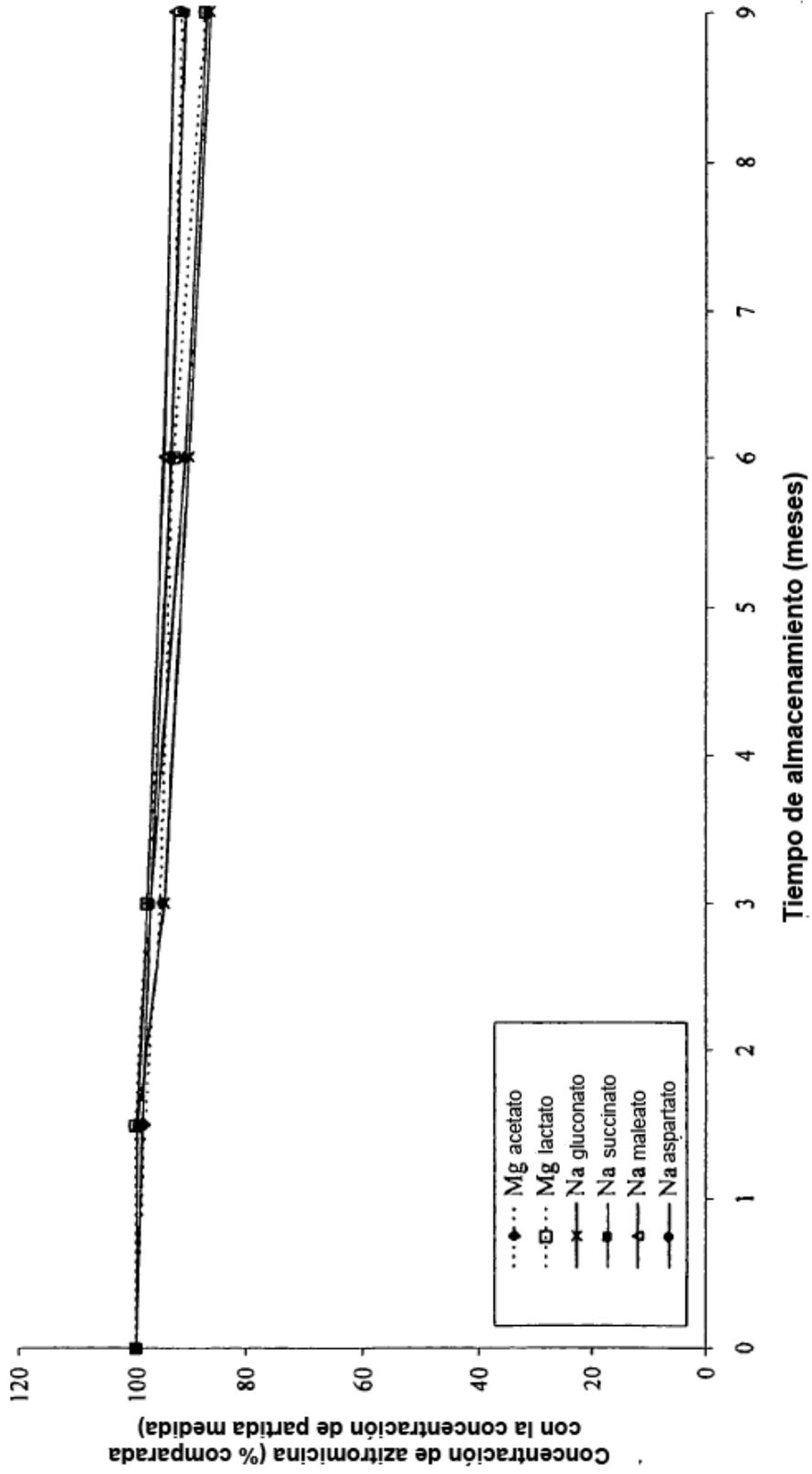
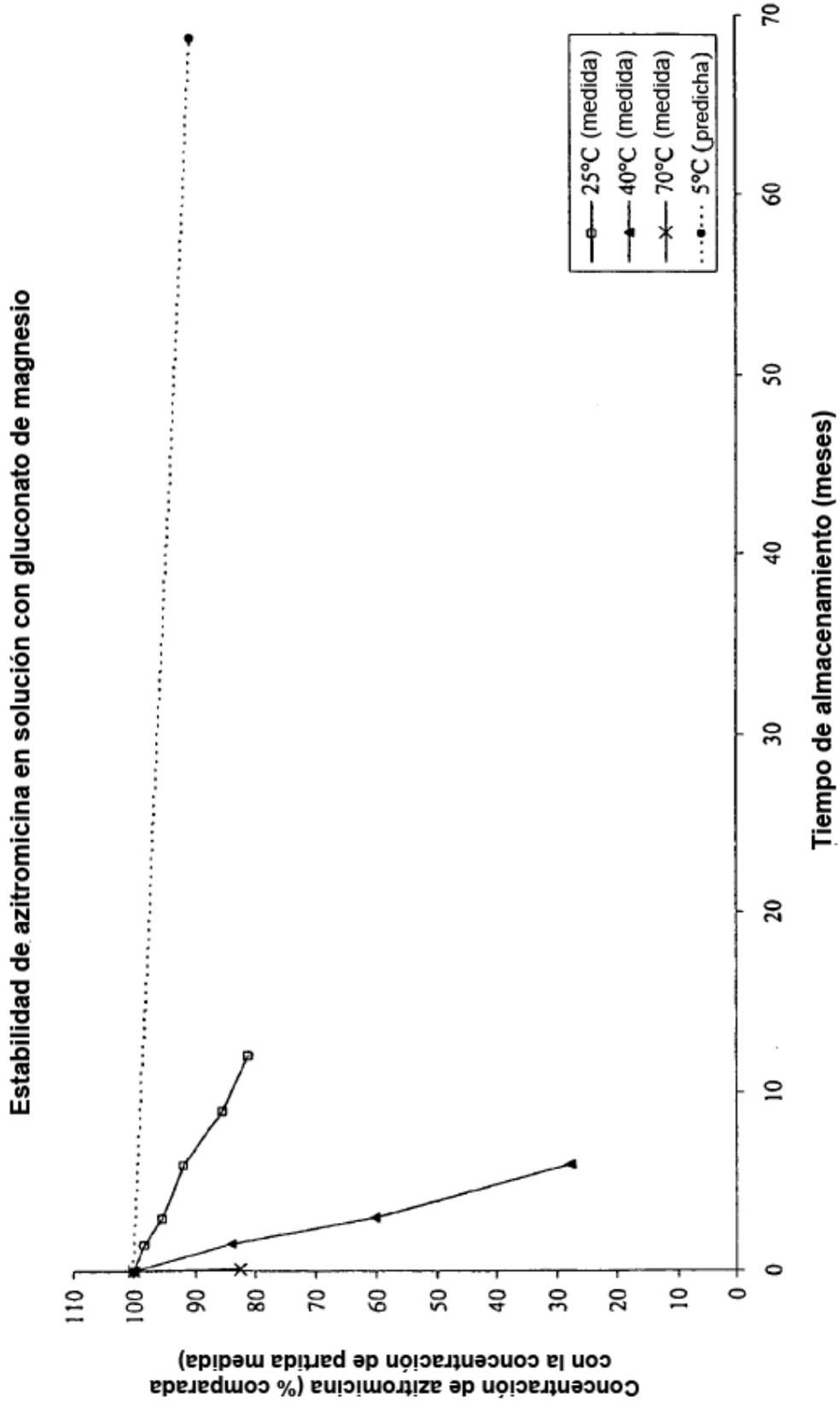


Figura 3



**Figura 4**