

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 442**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09006294 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2248517**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas concentradas estabilizadoras de los mastocitos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KELLER, MANFRED y
EGLE, ROMAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 457 442 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

Formulaciones farmacéuticas concentradas estabilizadoras de los mastocitos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas acuosas que comprenden concentraciones elevadas de agentes estabilizadores de los mastocitos, útiles para aplicación en aerosol y tópica. La invención se refiere también a métodos para nebulización de estas composiciones estabilizadoras de los mastocitos. Las composiciones son particularmente útiles para tratamiento y prevención de condiciones que afectan al tracto respiratorio o partes del mismo, tales como el tracto respiratorio superior, que incluye las cavidades nasal y sinonasal, y el tracto respiratorio inferior, que incluye los bronquios y los pulmones. En otro aspecto, las composiciones son útiles para aplicación al ojo, el oído o la piel.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El asma es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo y se estima que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo. Se estima que 100 millones de personas padecerán de asma en 2025. La prevalencia creciente afecta especialmente a los niños. En la actualidad, el asma es la causa de muerte para uno de cada 250 fallecimientos, lo que es debido en muchos casos a tratamiento insuficiente (www.ginasthma.com).

20 Aunque la causa exacta del asma no se conoce completamente, se cree que está caracterizado por inflamación de las vías aéreas y una disminución en la función respiratoria. En el asma, se cree que cierto número de células inflamatorias, que incluyen eosinófilos y linfocitos T CD4⁺ contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Características importantes adicionales son la presencia de remodelación de la pared de las vías aéreas, hiperplasia/hipertrofia de la musculatura lisa de las vías aéreas, deposición incrementada de colágeno bajo la membrana basal, producción aumentada de moco, angiogénesis y alteraciones en la matriz extracelular (Bousquet *et al.*, *Asthma - from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1720-1745). Adicionalmente, existen informes que sugieren que las infecciones virales severas en los niños son un factor de riesgo para la hipersensibilidad de las vías aéreas y el asma bronquial a lo largo de toda su vida (Hashimoto *et al.* *DSCG Reduces RSV-Induced Illness in RSV-Infected Mice*. *J Med Virol* 2009; 81:354-361).

25 El cromoglicato disódico (DSCG) es un fármaco seguro y ampliamente utilizado para la prevención de los ataques de asma bronquial, rinitis alérgica y conjuntivitis. En las directrices actuales para tratamiento del asma, tales como las directrices publicadas por la Global Initiative for Asthma (GINA), se recomienda como terapia alternativa a los glucocorticosteroides estándar recomendados, β_2 -agonistas de acción prolongada, teofilina y modificadores de leucotrienos.

35 La terapia de primera elección recomendada para tratamiento a largo plazo del asma en las directrices Europeas, de los Estados Unidos y Japonesas es la inhalación de corticosteroides. Aunque estas directrices hacen observar que los corticosteroides inhalados disponibles actualmente son más seguros, advierten también que el uso crónico de corticosteroides inhalados iniciado en la infancia y continuado a lo largo de la edad adulta podría tener efectos acumulativos que aumenten el riesgo relativo de ciertas afecciones tales como osteoporosis, catarata o glaucoma posteriormente a lo largo de la vida. Debido a estos efectos secundarios y otros, no siempre es justificable utilizar corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma leve, especialmente en los niños pequeños. En contraste, DSCG tiene un perfil de seguridad que abarca más de 35 años de uso clínico. La mayoría de las comparaciones directas controladas de DSCG y corticosteroides inhalados en los niños con asma leve a moderada han demostrado una eficacia comparable. Algunos de estos estudios han demostrado también una reducción de la dosis inhalada necesaria de corticosteroide para algunos pacientes cuando se añadía DSCG a su régimen de tratamiento (v.g., Petersen *et al.* *Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma*. *Allergy* 1996; 51: 870-875). Para pacientes con enfermedad más grave, cuya asma no está controlada óptimamente a pesar de dosis máximas de corticosteroides inhalados, DSCG proporciona una opción segura y flexible para alivio adicional de los síntomas con la promesa de reducir la dosis de corticosteroides.

45 Como resumen de varios estudios, puede afirmarse que los efectos anti-asmáticos de DSCG están relacionados con la estabilización de la membrana de los mastocitos, supresión de la activación de los eosinófilos, supresión de la acumulación de linfocitos T y eosinófilos, supresión de la formación de IL-5 por células mononucleares periféricas, supresión de la excitación de la fibra C de los nervios sensoriales, supresión de la expresión de moléculas de adhesión, y supresión de la formación de IgE. Estos descubrimientos están basados en evaluaciones tanto *in vitro* como *in vivo*. En el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), se cree que es crítica la reducción de la respuesta inflamatoria en las vías aéreas a fin de invertir muchos de los cambios observados en estas enfermedades.

Otro campo en el que se utiliza a menudo DSCG es en el tratamiento de enfermedades oftálmicas. Se ha demostrado que el compuesto tiene un efecto positivo cuando se utiliza en condiciones alérgicas oftálmicas,

conjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica y conjuntivitis papilar gigante. Una vez más, el mecanismo de acción está basado en la estabilización de los mastocitos.

Adicionalmente, se atribuyen a DSCG ciertos efectos antivirales. Por ejemplo, Kazuya *et al.* (In vitro and in vivo inhibitory effects of disodium cromoglycate on influenza virus infection. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 825-830) demostraron en un modelo murino de infección del tracto respiratorio que DSCG protegía los ratones contra la muerte inducida por infección por un virus de la gripe. La dosis eficaz era similar a la dosis utilizada en el tratamiento del asma. Adicionalmente, Hashimoto *et al.* (DSCG reduces RSV-induced illness in RSV infected mice. *J Med Virol* 2009; 81: 354-361) demostraron recientemente que ratones tratados con DSCG están protegidos contra la enfermedad inducida por el virus respiratorio sincitial y sufren una inflamación viral reducida. Sin embargo, el mecanismo de la acción antiviral se está discutiendo todavía y asimismo el efecto antiviral propiamente dicho sigue siendo objeto de controversia.

El hecho de que DSCG está recomendado solamente como tratamiento alternativo, está basado principalmente en los resultados de dos meta-análisis (Tasche *et al.* Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55:913-920, y van der Wouden *et al.* Inhaled cromoglycate for asthma in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 3: CDCC2173, 1-48). Los meta-análisis se realizaron para superar el tamaño de muestra generalmente pequeño de las pruebas clínicas disponibles con DSCG para el tratamiento del asma en la infancia. Ambos estudios llegaron a la conclusión de que existen pruebas insuficientes de que DSCG tenga un efecto beneficioso como tratamiento de mantenimiento en los niños con asma en comparación con el placebo. Sin embargo, se generaron varios problemas acerca de la interpretación de los resultados en estos análisis (v.g. Stevens *et al.* Sodium cromoglycate: an ineffective drug or meta-analysis misused? *Pharm Stat.* 2007; 6: 123-137). Puede llegarse a la conclusión de que en la evaluación de la eficacia clínica en algunas de las directrices terapéuticas en el asma de la infancia se ve dificultada por una contribución importante de la conducción de las pruebas clínicas iniciales con tamaño de muestra limitado y diseño subóptimo, eficiencia desconocida del dispositivo inhalador y conclusiones discutibles de los dos meta-análisis de DSCG utilizados como base para las directrices.

Adicionalmente, el meta-análisis no consideraba la posible influencia de los sistemas de suministro utilizados (inhaladores de dosis medidas, inhaladores de polvo seco, y diversos sistemas nebulizadores). No obstante, se sabe que, debido a la mayor superficie específica, ocurren cambios inflamatorios y estructurales más severos en el pulmón distal y el parénquima pulmonar de los pacientes asmáticos (Tulic y Hamid. Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma. *Chest* 2003; 123: 348S-355S) y que un proceso de inflamación similar pero más grave está presente en las vías aéreas periféricas en comparación con las vías aéreas centrales en los pacientes asmáticos (Hamid *et al.* Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:386-390). Para alcanzar estos sitios de inflamación en el pulmón, particularmente en los niños, un porcentaje elevado de las partículas de fármaco deberían ser menores que 3,3 µm (Keller *et al.* Using infant deposition models to improve inhaler system design. *Proceedings RDD IX*, p. 221-231). Es sabido que el porcentaje de partículas pequeñas, y por tanto de la deposición en el pulmón, se ve afectado negativamente por el crecimiento higroscópico de partículas en el ambiente húmedo del tracto respiratorio (hasta 99% de humedad relativa) (Ferron *et al.* Estimation of the deposition of aerosolized drugs in the human respiratory tract due to hygroscopic growth. *J Aerosol Med* 1989; 2: 271-284). DSCG es una sustancia muy higroscópica y se ha demostrado en un Impactador Next Generation (NGI), que operaba a 50 y 95% de humedad relativa, que la fracción de partículas finas de DSCG disminuye con la humedad y la dosis de DSCG crecientes, y que esta disminución es mucho mayor para los inhaladores de dosis medidas (MDIs) y los inhaladores de polvo seco (DPIs) comparados con los nebulizadores de niebla fina (Keller *et al.* Importance of the inhaler system and relative humidity on the fine particle dose of disodium cromoglycate. *Proceedings RDD 2007*, p. 307-310). Una solución para este problema se presenta en US 2007/0193577, donde DSCG se nebuliza con nebulizadores de alta eficiencia tales como nebulizadores de membrana vibrante (v.g. el nebulizador eFlow de PARI Pharma GmbH). La nebulización con tales nebulizadores da como resultado una cantidad inesperadamente alta de fármaco depositada en los pulmones.

Un estudio clínico (Moeller *et al.*, European Respiratory Society Conference 2008, Poster No. 3958) demostró que el DSCG nebulizado era terapéuticamente tan eficaz como los esteroides inhalados. El estudio tuvo una duración de 6 meses y comparó dos grupos de niños que sufrían asma alérgica atópica. Un grupo inhalaba tres veces al día IsoCrom (20 mg/2 ml) por medio de un nebulizador electrónico eFlow personalizado de gotita pequeña, y el otro grupo inhalaba dos veces al día esteroides por medio de un inhalador de dosis medidas con una AeroChamber. Sin embargo, la nebulización de tres veces 2 ml de IsoCrom fue clasificada como onerosa, dado que algunos niños tenían que inhalar 3 veces al día hasta 10 minutos, lo que comprometía la adherencia del fármaco. Así, el desarrollo de una solución de DSCG de mayor concentración con la misma tolerabilidad satisfactoria que IsoCrom ofreciendo tiempos de nebulización más cortos y administración menos frecuente era muy deseable.

En la actualidad, DSCG para inhalación precisa utilizarse a menudo cuatro veces al día, debido a la semivida corta del fármaco. Esta dosificación múltiple conduce generalmente a una aceptación deficiente y eficacia disminuida del tratamiento. La dosis administrada de DSCG depende en gran parte del tipo de formulación. Con MDIs, se han utilizado dosis de 2 mg, mientras que con un DPI o nebulizador, la dosis puede aumentarse hasta 40 mg. Debería observarse también que DSCG se aclara rápidamente en los pulmones, eliminándose el 75% de la dosis inhalada al cabo de 2 horas, y más del 98% dentro de 24 horas (Norris y Holgate, Cromolyn sodium and nedocromil sodium. En: Middleton *et al.* (eds) *Allergy: principle and practice*, 1998; St. Louis: Mosby p. 661-667).

En general, sería ventajoso reducir el número de tratamientos por día, aumentando con ello la aceptación y la eficacia de DSCG. Adicionalmente, como se ha descrito arriba, las soluciones nebulizadas de DSCG ofrecen mejores resultados en lo que respecta al direccionamiento a las regiones inferiores de los pulmones. Aunque los nebulizadores son más fáciles de utilizar por los niños que los MDIs o DPIs, tienen la desventaja de un tiempo de nebulización más largo. A este respecto, es importante para la aceptación por el paciente que el tiempo de nebulización se mantenga lo más breve posible.

Una cuestión importante encontrada para las soluciones de DSCG es la sensibilidad a la precipitación. EP 0 212 927 describe soluciones combinadas de DSCG y agentes mucolíticos tales como N-acetil-L-cisteína, donde la sensibilidad de DSCG a la precipitación estaba relacionada con el pH relativamente alto (7-9) y la presencia de otros solutos. Se prepararon soluciones estables por minimización de la cantidad de iones metálicos di- y multivalentes y por adición de un agente quelante. Lo último debería asegurar que no ocurra precipitación alguna de sales metálicas del anión cromoglicato. La concentración del agente quelante dependía de la concentración presente de iones metálicos: en caso de que la concentración de los últimos sea menor que 0,40 ppm, el agente quelante puede omitirse. Incluso cuando se incorpora el agente quelante, la concentración de iones metálicos debería ser menor que 10 ppm. La solución puede contener adicionalmente excipientes convencionales tales como cloruro de sodio, dextrosa o manitol, y tampones.

EP 0 413 583 describe soluciones que contienen desde aproximadamente 0,8 a 5% de cromolyn, donde la concentración de iones metálicos puede ser mayor que 20 ppm. La precipitación de cromolyn se evita en este caso con la condición de que se añada a la solución aproximadamente 5% (p/v) de un agente quelante o secuestrante farmacéuticamente aceptable, preferiblemente citrato de sodio dihidratado. Las soluciones preferidas comprenden adicionalmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, y acetato de sodio trihidratado. Las sales se utilizan como agentes isotonzantes. Alternativamente, el documento propone el uso de glicerina, manitol o sorbitol como agentes isotonzantes.

EP 0 274 590 menciona que la precipitación de DSCG en gotas oftálmicas, causada por iones metálicos procedentes del vidrio farmacéutico o los tapones de caucho o plástico de los viales, o por la presencia de conservantes tales como cloruro de benzalconio, se evita generalmente por la adición de EDTA. Sin embargo, dado que existen a menudo alergias a EDTA, el documento presenta una solución alternativa, que es la formulación de DSCG con sorbitol (como agente isotonzante) y clorobutanol (como conservante).

En EP 0 587 264, se describe que DSCG precipita a partir de soluciones altamente concentradas (más de 2% de DSCG) cuando se utiliza cloruro de sodio como agente isotonzante. Se sugiere utilizar agentes isotonzantes no iónicos, pero el uso de agentes isotonzantes no iónicos usuales tales como azúcares y polioles no se prefiere, dado que los mismos están considerados como medios de crecimiento para microorganismos. Por tanto, las soluciones reivindicadas están isotonzadas con glicerol. La concentración de DSCG está comprendida entre 3,5 y 5% (p/v).

En EP 0 933 084, la precipitación de DSCG se relaciona con la presencia de cloruro de benzalconio e iones metálicos. Los métodos conocidos de prevención de esto son, de acuerdo con los inventores, el uso de agentes quelantes, sorbitán, aceite de ricino y surfactantes no iónicos. La invención descrita en esta memoria está basada en el uso de 2-amino-etanol o tocoferol para la prevención de la precipitación. La concentración del agente activo puede ser generalmente alrededor de 1,5 a 4% en peso. Como agentes isotonzantes se describen cloruro de sodio y glicerina.

US 2007/0193577 describe soluciones de DSCG para inhalación, que incluyen formulaciones que comprenden cloruro de sodio junto con cantidades relativamente pequeñas de xilitol o trehalosa. El documento guarda silencio acerca de la base racional o los efectos de tal combinación de excipientes.

En suma, la técnica anterior que describe soluciones de DSCG sugiere evitar la precipitación por reducción o evitación de la presencia de iones metálicos, por adición de agentes quelantes, y, cuando no se utiliza agente quelante alguno, por reemplazamiento del cloruro de sodio por agentes isotonzantes no iónicos.

Un requerimiento importante adicional para las soluciones de DSCG para inhalación es que las mismas sean bien tolerables y no irritantes en el tracto respiratorio. La solicitud WO 97/15284 describe que DSCG causa irritación de los ojos, manifestada por una intensa sensación ardiente en el ojo. Esto sugiere que también podría ocurrir irritación de las superficies mucosas del tracto respiratorio. Por consiguiente debe prestarse atención a los posibles efectos irritantes durante el desarrollo de nuevas soluciones de DSCG.

Los autores de la invención encontraron que las soluciones presentadas en la técnica anterior no resuelven por completo los problemas relacionados con la formulación de soluciones de DSCG de alta concentración. En primer lugar, se encontró que las soluciones que contienen únicamente agentes isotonzantes no iónicos son más irritantes en el tracto respiratorio que las soluciones en las que se utiliza cloruro de sodio. Por otra parte, se encontró que los iones metálicos di- y multivalentes no sólo parecen tener un efecto negativo en las soluciones de DSCG, sino que las soluciones isotonzadas con sales de metal alcalino tales como cloruro de sodio pueden ser difíciles de aerosolizar. La adición de agentes quelantes aporta sólo una solución limitada al problema. Por tanto, es una

finalidad de la invención proporcionar soluciones mejoradas de DSCG con propiedades favorables de aerosolización. Finalidades adicionales resultarán evidentes sobre la base de la descripción y las reivindicaciones de patente.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a formulaciones para la prevención o tratamiento de enfermedades respiratorias, en las cuales los procesos inflamatorios están relacionados con la enfermedad o síntomas de la enfermedad. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas líquidas acuosas altamente concentradas, estables, bien tolerables y transparentes de un agente farmacéuticamente activo que puede utilizarse para prevenir o tratar estos procesos inflamatorios.

10 Más específicamente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas acuosas estériles que comprenden 2,0 a 10,0% (p/v) de un agente activo estabilizador de los mastocitos, preferiblemente cromoglicato disódico (DSCG), y un componente de ajuste de la tonicidad, que es una combinación de al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico y al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad iónico. La ratio molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico al excipiente de ajuste de la tonicidad iónico es al menos 1:1. Dicho de
15 otro modo, la concentración molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico es al menos tan alta como la concentración molar del excipiente de ajuste de la tonicidad iónico. Las concentraciones molares respectivas se seleccionan preferiblemente para lograr una viscosidad dinámica menor que aproximadamente 10 mPa·s.

Las soluciones pueden administrarse al tracto respiratorio superior e inferior como un aerosol, donde el agente activo y la mezcla de excipientes optimizada están contenidos en las gotitas de la fase líquida dispersa. En otro
20 aspecto, las soluciones pueden utilizarse también para prevención o tratamiento de afecciones oftálmicas, el oído, y la piel.

La invención se refiere adicionalmente a un método de aplicación de la composición farmacéutica, comprendiendo dicho método (a) proporcionar la solución farmacéutica líquida acuosa como se define arriba, (b) proporcionar un generador de aerosoles capaz de aerosolizar la solución, y (c) operar dicho generador de aerosoles para
25 aerosolizar dicha solución.

En esta realización, la invención proporciona generadores de aerosoles y métodos para nebulización eficiente (es decir en la que una gran parte del aerosol alcanza el sitio diana) y rápida de las formulaciones. La alta concentración y la nebulización eficiente y rápida permiten reducir los tiempos de inhalación necesarios para suministrar la dosis terapéutica al tracto respiratorio superior o inferior. Esto es especialmente ventajoso para el suministro de aerosoles de DSCG a los niños, en los que es particularmente atractivo teniendo en cuenta su excelente perfil de seguridad en comparación con los corticosteroides.
30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La **Figura 1** representa la viscosidad dinámica de soluciones de DSCG de diferente concentración, no isotonizadas, isotonizadas con cloruro de sodio o isotonizadas con una mezcla de cloruro de sodio y manitol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones de acuerdo con la invención son soluciones acuosas muy adecuadas para administración como aerosoles.

El término composición se refiere a una mezcla de compuestos. Sinónimos de composición son formulación y preparación. Más específicamente, las presentes composiciones son soluciones acuosas, a las que se hace referencia como sistemas monofásicos líquidos en los cuales el portador o disolvente líquido está constituido de modo predominante o completamente por agua. En casos específicos, el portador líquido puede contener pequeñas fracciones de uno o más líquidos que son al menos parcialmente miscibles con el agua.
40

Las composiciones de acuerdo con la invención son preferiblemente composiciones estériles. El término esterilidad debe entenderse en el sentido farmacéutico usual. El mismo se entiende como la reducción del número de gérmenes por debajo de una concentración específica, de tal modo que, incluso cuando aquéllos se reproducen en la composición farmacéutica durante el almacenamiento, no pueden causar infección cuando la composición se aplica a un organismo. La esterilidad testarse por tests adecuados que se definen en las farmacopeas relevantes.
45

Están disponibles varios métodos de esterilización para composiciones líquidas, tales como por ejemplo tratamiento en autoclave y filtración estéril. La filtración estéril es particularmente preferida, dado que ésta puede implementarse en líneas de producción, mientras que el tratamiento en autoclave es un proceso por lotes. Sin embargo, no todas las composiciones líquidas pueden filtrarse en condiciones estériles. Por ejemplo, las soluciones de viscosidad elevada no pueden hacerse pasar a menudo a través de los poros estrechos de un filtro de esterilización.
50

El término compuesto activo se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos naturales, obtenidos por biotecnología o sintéticos que son útiles para la diagnosis, prevención, atención o tratamiento de una enfermedad, afección, o síntoma de un animal, en particular un humano. Otros términos que pueden utilizarse como sinónimos de compuesto activo incluyen, por ejemplo, ingrediente activo, agente activo, ingrediente farmacéutico activo, compuesto terapéutico, sustancia fármaco, droga y análogos. Debe indicarse que el término compuesto activo incluye también las diversas formas posibles de un compuesto activo, tales como sales, solvatos, isómeros, conjugados, profármacos o derivados.

De acuerdo con la invención, el compuesto activo se selecciona de agentes estabilizadores de los mastocitos. Puede utilizarse cualquier agente o agentes estabilizadores de los mastocitos conocidos terapéuticamente adecuados. Ejemplos son nedocromil, lodoxamida, pemirolast y cromoglicato disódico. Los agentes estabilizadores de los mastocitos pueden utilizarse solos o en combinación. El agente estabilizador de los mastocitos preferido es cromoglicato disódico (DSCG). Sinónimos utilizados comúnmente son cromoglicato de sodio y cromolyn-sodio. DSCG es un fármaco establecido en el tratamiento del asma, donde el mismo realiza su acción por inhibición de las reacciones inflamatorias y mediadores celulares que conducen a exacerbaciones del asma.

Adicionalmente, DSCG ha exhibido un efecto positivo en el tratamiento de infecciones virales tales como gripe y enfermedad inducida por el virus respiratorio sincitial. Debido a estos efectos anti-inflamatorios y anti-infectivos, la formulación de acuerdo con la invención puede llegar a ser también relevante para la prevención o tratamiento de otras enfermedades del tracto respiratorio distintas del asma en las que están implicados procesos inflamatorios y/o infecciosos, tales como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Ejemplos adicionales de tales enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior son sinusitis aguda y crónica, rinitis y rinosinusitis de causas diferentes, rinitis alérgica, pólipos nasales, forúnculos nasales, epistaxis, afecciones nasales y sinonasales relacionadas con enfermedades del tracto respiratorio inferior tales como afecciones nasales y sinonasales relacionadas con enfermedades del oído tales como inflamaciones del oído, alergia, infecciones orofaríngeas, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis, tal como bronquiolitis difusa y bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, alveolitis, neumonía tal como neumonía extrahospitalaria, neumonía hospitalaria, neumonía asociada con respiradores, neumonía asociada con centros de salud, neumonía por aspiración, neumonía por lípidos, neumonía eosinofílica, neumonía química, neumonía atípica y enfermedad aguda severa del sistema respiratorio, infecciones pulmonares con o sin exacerbaciones agudas, tales como infecciones bacterianas, virales, fúngicas, y protozoarias del tracto respiratorio, enfisema, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedades pulmonares micobacterianas no tuberculosas, enfermedades parenquimáticas y/o fibróticas o trastornos que incluyen fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares intersticiales, tos ferina, y rechazo de injertos después de trasplante pulmonar, de células madre, o de médula ósea.

Adicionalmente, las composiciones de DSCG pueden utilizarse también para el tratamiento de afecciones oftálmicas, del oído o de la piel en las que están implicados procesos inflamatorios y/o infecciosos, tales como por ejemplo afecciones alérgicas oftálmicas, conjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica y conjuntivitis papilar gigante. En una realización de este tipo, la solución puede aplicarse como un aerosol o puede estar envasada en una botella de vidrio o plástico provista de un dispositivo de goteo o bomba de pulverización para administración al ojo, la nariz o el oído o sobre la piel.

Adicionalmente, las formulaciones reivindicadas podrían ser útiles para un tratamiento inhalado (de soporte) de tumores y metástasis pulmonares, basado en su efecto estabilizador de los mastocitos. Varios autores han sugerido que los mastocitos juegan un papel importante en la angiogénesis en el interior de los tumores en desarrollo y en la propagación y metástasis de los tumores. Esto se relacionó con mediadores liberados por mastocitos que se acumulan en el límite entre los tejidos sanos y los afectados por enfermedades malignas. Por tanto, la prevención de la liberación de estos mediadores por los estabilizadores de los mastocitos puede conducir a regresión del tumor.

La concentración de DSCG en la composición líquida de la invención y en la fase dispersa del aerosol preparado a partir de la misma es preferiblemente alta. Una concentración alta presenta varias ventajas en formulaciones para inhalación, tales como un alcance más fácil de la concentración terapéutica en el sitio diana, reducción del volumen a inhalar necesario para alcanzar la concentración terapéutica en el sitio diana y por consiguiente reducción del tiempo de nebulización, periodo de acción más largo y por consiguiente reducción de la frecuencia de aplicación. Esto último es también una razón importante para utilizar formulaciones altamente concentradas cuando las formulaciones se aplican al ojo.

Preferiblemente, la concentración del compuesto activo está comprendida en el intervalo que va desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10% (p/v), preferiblemente en el intervalo de 4,0 a 8,0% (p/v), tal como aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, ó 10,0% (p/v). Una concentración particularmente preferida es aproximadamente 6,0% (p/v).

Con objeto de ser bien tolerada, una composición farmacéutica para aplicación al tracto respiratorio o el ojo debería, en la medida de lo posible, tener una tonicidad u osmolalidad fisiológica. Para alcanzar una osmolalidad aceptable, se incorpora un componente de ajuste de la tonicidad en las composiciones de la invención. Como se utiliza en esta

memoria, un componente de ajuste de la tonicidad se entiende como uno o más excipientes farmacéuticos que son osmóticamente activos y que se utilizan en la práctica común para el propósito de ajuste de la osmolalidad o tonicidad de formulaciones farmacéuticas líquidas. En contraste, el término no debe entenderse como inclusivo de aquellos excipientes que, aun cuando son osmóticamente activos, se utilizan fundamentalmente para propósitos diferentes. Por ejemplo, el ácido cítrico podría contribuir a la osmolalidad de una solución farmacéutica, pero normalmente no se incorporaría para el propósito de producir este efecto, sino más bien como modificador del pH.

La cantidad del componente de ajuste de la tonicidad en las composiciones debería seleccionarse para producir una osmolalidad próxima a aproximadamente 290 mOsm/kg, es decir la osmolalidad de los fluidos fisiológicos. Opcionalmente, la osmolalidad podría ser mayor que 290 mOsm/kg, dado que se ha encontrado que las soluciones hipertónicas o hiperosmóticas podrían presentar ventajas adicionales en ciertas afecciones respiratorias. La ventaja principal de las soluciones hipertónicas está relacionada con un aclaramiento incrementado del moco en enfermedades acompañadas con una producción indeseable de moco. Por esta razón, la osmolalidad de la composición líquida de la invención está comprendida preferiblemente por esta razón en el intervalo de 200 mOsm/kg a 1500 mOsm/kg. Es más preferida una osmolalidad comprendida entre 200 mOsm/kg y 1200 mOsm/kg, siendo aún más preferida una osmolalidad comprendida entre 250 mOsm/kg y 350 mOsm/kg.

De acuerdo con la invención, la osmolalidad apropiada se consigue por incorporación de un componente de ajuste de la tonicidad que comprende al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico y al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad iónico. Además, la ratio molar del o de los excipientes de ajuste de la tonicidad no iónicos al o a los excipientes de ajuste de la tonicidad iónicos es al menos 1:1.

Los autores de la invención encontraron que el uso del excipiente de ajuste de la tonicidad utilizado más habitualmente, cloruro de sodio, es problemático en combinación con DSCG. En particular, cuando se desean concentraciones altas de DSCG, el cloruro de sodio conduce a un aumento acusado de la viscosidad. Este aumento de viscosidad podría causar problemas durante la filtración estéril y durante la filtración estéril y durante la nebulización de las formulaciones. Adicionalmente, los inventores creen que la viscosidad alta es un factor que está relacionado posiblemente con un riesgo incrementado de precipitación de DSCG a partir de las soluciones altamente concentradas.

Sin embargo, los inventores han encontrado que cuando se utiliza un excipiente de ajuste de la tonicidad alternativo tal como un azúcar-álcohol en lugar de cloruro de sodio, las soluciones resultantes producen más irritación de las superficies mucosales e inducción de tos cuando se administran en forma aerosolizada.

Sorprendentemente, los inventores han encontrado ahora que estas irritaciones pueden evitarse formulando la solución de DSCG con una combinación de al menos un recipiente de ajuste de la tonicidad iónico tal como cloruro de sodio y al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico tal como manitol. Es asimismo sorprendente que el aumento de viscosidad para ciertas concentraciones de DSCG es mucho menor para la última combinación de excipientes que lo esperado por interpolación entre las viscosidades de soluciones concentradas de DSCG isotónicas con cualquiera de cloruro de sodio o con un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico, respectivamente.

Las inesperadas propiedades beneficiosas parecen estar presentes únicamente cuando la concentración molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico es relativamente alta comparada con la del excipiente de ajuste de la tonicidad iónico. Más específicamente, la ratio molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico al excipiente de ajuste de la tonicidad iónico (abreviada también en lo sucesivo como "ratio") es al menos aproximadamente 1:1. En realizaciones adicionales, esta ratio es al menos aproximadamente 2:1, tal como aproximadamente 3:1. En el caso de que se utilice más de un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico y/o más de un excipiente de ajuste de la tonicidad iónico, la ratio expresa la suma de las concentraciones molares de los excipientes de ajuste de la tonicidad no iónicos a la suma de las concentraciones molares de los excipientes de ajuste de la tonicidad iónicos.

El excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico puede seleccionarse de, por ejemplo, el grupo de los carbohidratos. Ejemplos de carbohidratos que pueden utilizarse para isotonización son azúcares tales como glucosa, lactosa, sacarosa y trehalosa, y azúcar-álcoholes tales como manitol, xilitol, sorbitol e isomaltol. Agentes de ajuste de la tonicidad particularmente preferidos son azúcar-álcoholes, y más específicamente manitol y xilitol.

El excipiente de ajuste de la tonicidad iónico puede seleccionarse de, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y potasio. Ejemplos de tales sales son cloruro de sodio, gluconato de sodio, piruvato de sodio, y cloruro de potasio. Es posible utilizar un solo agente de ajuste de la tonicidad iónico o una mezcla de tales agentes. Las sales pueden añadirse o formarse *in situ* debido a un proceso de formación de sal.

En una de las realizaciones preferidas, la concentración del excipiente o excipientes de ajuste de la tonicidad iónico(s), en particular si se utiliza cloruro de sodio, se mantiene por debajo de aproximadamente 0,1 mol/l, o incluso por debajo de aproximadamente 0,09 mol/l, tal como en el intervalo que va desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,085 mol/l o en el intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,05 mol/l. En una de las realizaciones preferidas, el excipiente o excipientes de ajuste de la tonicidad no iónico(s) se incorporan a una

concentración de al menos aproximadamente 0,1 mol/l, en particular en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 mol/l. Dependiendo del o de los excipientes actualmente seleccionado(s) y la concentración de DSCG en la solución, pueden ser factibles también, sin embargo, otras concentraciones.

5 Como se ha descrito arriba, la viscosidad dinámica de las composiciones líquidas para inhalación es importante, dado que una viscosidad demasiado alta puede causar problemas durante la filtración estéril y durante la nebulización de las formulaciones. Por lo que respecta a la filtración estéril, una viscosidad alta podría hacer difícil el paso de líquido a través de los poros del filtro. En relación con la nebulización, se ha encontrado que la viscosidad tiene una influencia clara en la distribución del tamaño de partícula del aerosol y en la eficiencia de la nebulización. Adicionalmente, una viscosidad alta podría estar relacionada con un riesgo incrementado de precipitación de DSCG a partir de las soluciones altamente concentradas. Por consiguiente, la viscosidad debería mantenerse preferiblemente por debajo de aproximadamente 10 mPa-s. Preferiblemente, la viscosidad debería ajustarse a no más de aproximadamente 8 mPa-s. De acuerdo con una realización adicional, la viscosidad se selecciona en el intervalo que va desde aproximadamente 2 a aproximadamente 6 mPa-s. La viscosidad dinámica debe entenderse tal como se mide a la temperatura ambiente.

15 Por medio de la presente invención, tales viscosidades pueden alcanzarse incluso a concentraciones relativamente altas de DSCG, tales como 4 a 10% (p/v), incluso en presencia de cloruro de sodio. Dependiendo de la concentración de DSCG seleccionada, la ratio molar exacta del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico al excipiente de ajuste de la tonicidad iónico puede seleccionarse de tal modo que la viscosidad esté comprendida en el intervalo deseado, es decir por debajo de aproximadamente 10 mPa-s, o no mayor que 8 mPa-s, o desde 20 aproximadamente 2 a aproximadamente 6 mPa-s, respectivamente. Por otra parte, la cantidad o concentración total de los excipientes de ajuste de la tonicidad se selecciona para alcanzar la osmolalidad deseada de la solución, como se ha descrito arriba.

La alta viscosidad podría tener también un impacto negativo en las formulaciones para aplicación al ojo. Asimismo, estas formulaciones precisan ser estériles, lo cual se obtiene de modo más económico por filtración estéril. Adicionalmente, el supuesto riesgo incrementado de precipitación de DSCG cuando la viscosidad es mayor es aplicable también para formulaciones destinadas a aplicación al ojo. Dado que DSCG se aplica a menudo en afecciones inflamatorias oftálmicas, en las que se prefiere una concentración elevada debido al corto tiempo de residencia general en el ojo, las formulaciones de acuerdo con la invención son también relevantes para tratamiento o prevención de afecciones oftálmicas, aun cuando las mismas no estén aerosolizadas sino más bien vertidas en el ojo gota a gota.

Además de los excipientes de ajuste de la tonicidad, la composición farmacéutica puede contener excipientes adicionales tales como antioxidantes, surfactantes, excipientes para liberación sostenida o retención local prolongada, excipientes para ajuste o tamponamiento del pH, agentes enmascarador del sabor, edulcorantes, y saborizantes. Estos excipientes se utilizan para obtener pH, viscosidad, tensión superficial y sabor óptimos, que soportan la estabilidad de la formulación, la aerosolización, y/o la tolerabilidad de la formulación por inhalación.

Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que previenen o interrumpen la oxidación de los agentes activos y/o la lesión por oxidación en los tejidos y células sometidos a estrés. Estos son fundamentalmente adyuvantes que son oxidables por sí mismos (es decir antioxidantes primarios) o actúan como agentes reductores (es decir antioxidantes reductores), tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, licopeno, glutatión reducido, 40 catalasa, y peróxido-dismutasa. Otros adyuvantes utilizados para prevenir las reacciones de oxidación son antioxidantes sinérgicos, que no actúan directamente en los procesos de oxidación, sino indirectamente por la complejación de iones metálicos que se sabe catalizan reacciones de oxidación. Antioxidantes sinérgicos utilizados frecuentemente son ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA) y sus derivados. Antioxidantes útiles adicionales (mecanismo de funcionamiento antioxidante primario, de reducción y/o sinérgico) son ácido ascórbico y sus sales, 45 ésteres de ácido ascórbico, ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, ácido cítrico y sus sales, butil-hidroxi-anisol, butil-hidroxi-tolueno, galato de propilo, sulfitos tales como metabisulfito de sodio, y maltol.

Las sales de sodio de ácidos específicos, tales como gluconato de sodio y piruvato de sodio son agentes interesantes dado que pueden utilizarse a la vez como agente de ajuste de la tonicidad iónico y como agente antioxidante. Se ha descrito anteriormente que la sal de magnesio del ácido glucónico, entre otras sales de magnesio, tiene un efecto antioxidante sobre tejidos y células sometidos a estrés. La magnitud del último efecto parece depender del tipo de anión, habiéndose encontrado que la sal gluconato de magnesio es más potente que por ejemplo sulfato de magnesio o cloruro de magnesio. Por esta razón, puede suponerse que también la sal gluconato de sodio tiene cierto efecto antioxidante sobre los tejidos y células sometidos a estrés, lo cual puede ser particularmente ventajoso en el tratamiento de las inflamaciones. Análogamente, se ha descrito que el piruvato de 55 sodio tiene efectos antioxidantes *in vivo*.

Preferiblemente, el valor de pH de la formulación está comprendido en la región ligeramente ácida hasta la región neutra, es decir, la solución tiene preferiblemente un valor de pH comprendido entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7. Se prefiere particularmente un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

La composición puede comprender uno o más excipientes para ajustar y/o tamponar el valor de pH de la solución. Para ajuste y, opcionalmente, tamponamiento del valor de pH, pueden utilizarse ácidos, bases y sales fisiológicamente aceptables, y combinaciones de los mismos. Excipientes utilizados a menudo para disminución del valor de pH o para aplicación como componente ácido en un sistema tampón son ácidos minerales fuertes, en particular ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. No obstante, más preferiblemente, pueden utilizarse ácidos inorgánicos y orgánicos de fuerza media así como sales ácidas, tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrogenofosfatos ácidos con sodio o potasio, ácido láctico, y ácido glucurónico. Excipientes adecuados para aumento del pH o como componente básico en un sistema tampón son, en particular, bases minerales tales como hidróxido de sodio u otros hidróxidos y óxidos alcalinos y alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio y sales básicas de amonio tales como acetato de amonio, así como aminoácidos básicos tales como lisina, carbonatos tales como carbonato de sodio o magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, y citratos tales como citrato de sodio.

La composición puede comprender también un sistema tampón constituido por dos componentes. Uno de los sistemas tampón más preferidos contiene ácido cítrico y citrato de sodio. Sin embargo, pueden utilizarse también otros sistemas tampón.

Adicionalmente, la tensión superficial de una composición líquida es importante para una nebulización óptima de las soluciones reivindicadas. La tensión superficial debería estar comprendida entre aproximadamente 25 y 80 mN/m, y más preferiblemente entre 30 y 75 mN/m. Cabe esperar que las formulaciones que tienen una tensión superficial comprendida en la parte inferior de este intervalo exhiban una extensibilidad satisfactoria de la preparación en las membranas mucosas del tracto respiratorio, pero estas tensiones superficiales inferiores conducen generalmente a una calidad reducida del aerosol y una eficiencia reducida de la nebulización. Adicionalmente, la tensión superficial podría precisar ajuste para permitir un vaciado satisfactorio de la formulación desde su envase primario.

Pueden incluirse surfactantes para ajustar la tensión superficial por las razones arriba descritas, y adicionalmente para estabilización, enmascaramiento del sabor y/o liberación sostenida. En este contexto, los surfactantes se definen como materiales con actividad superficial, que tienen al menos una región molecular relativamente hidrófila y al menos una relativamente lipófila. Puede hacerse referencia también a los surfactantes como detergentes, agentes tensioactivos, emulsionantes o agentes humectantes. Estos materiales se acumulan en las interfases de las fases hidrófila y lipófila y reducen la tensión superficial. Los materiales con actividad superficial pueden ser iónicos o no iónicos. Preferiblemente, se utilizan surfactantes no iónicos, que son surfactantes que no tienen carga iónica real alguna en medios acuosos a pH sustancialmente neutro (por ejemplo un pH entre 4 y 7), sino, como máximo, cargas parciales. Surfactantes no iónicos particularmente preferidos son aquéllos que tienen una compatibilidad fisiológica satisfactoria y que se consideran seguros para inhalación oral o nasal. Surfactantes no iónicos preferidos son, por ejemplo, tiloxapol, polisorbatos, tales como polisorbato 80, vitamina E TPGS, y macrogol-hidroxiestearatos, tales como macrogol-15-hidroxiestearato. El componente surfactante no iónico podría comprender también una mezcla de dos o más surfactantes, tal como polisorbato 80 en combinación con vitamina E TPGS.

El contenido total del componente surfactante en las soluciones para inhalación oral o nasal debería limitarse a un máximo de aproximadamente 5% (p/v) a fin de evitar la irritación de las mucosas. Concentraciones particularmente preferidas están comprendidas entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0% (p/v), y entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 1% (p/v).

Excipientes adicionales útiles en formulaciones para inhalación son agentes enmascaradores del sabor. Un mal sabor de las formulaciones para inhalación es extremadamente desagradable e irritante. La sensación de mal sabor es resultado de la deposición directa de gotitas de aerosol en la región oral y faríngea después de inhalación oral, del transporte de fármaco desde la nariz a la boca después de inhalación nasal, y del transporte del fármaco desde el tracto respiratorio a la boca relacionado con el aclaramiento mucociliar en el sistema respiratorio. Como se utiliza en esta memoria, un agente enmascarador del sabor es cualquier compuesto o mezcla de compuestos farmacéuticamente aceptable capaz de mejorar el sabor de un sistema acuoso, con indiferencia del mecanismo por el cual se consiga la mejora. Por ejemplo, el agente enmascarador del sabor puede ocultar el sabor desagradable, es decir reducir la intensidad con la cual se percibe el mismo, o puede corregir el sabor por adición de otro sabor, típicamente más agradable, a la composición, mejorando con ello la impresión organoléptica total. Otros mecanismos enmascarador del sabor son complejación, encapsulación, imbibición o cualquier otra interacción entre el fármaco y otros compuestos de la composición.

El agente enmascarador del sabor puede seleccionarse del grupo de edulcorantes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, sacarina, aspartamo, ciclamato, sucralosa, acesulfamo, neotame, taumatina, y neohesperidina, con inclusión de sales y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, la sal de sodio de sacarina y la sal de potasio de acesulfamo. Adicionalmente, pueden utilizarse azúcares tales como sacarosa, trehalosa, fructosa, y lactosa, o alcoholes-azúcar, tales como xilitol, manitol, e isomalta. Agentes enmascaradores del sabor útiles adicionales incluyen surfactantes farmacéuticamente aceptables, sales de metal alcalino o alcalinotérreo, ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico y ácido láctico, y aminoácidos, tales como arginina.

Asimismo, pueden utilizarse sabores aromáticos, tales como los ingredientes de aceites esenciales (tales como mentol, timol y cineol), a fin de mejorar el sabor y la tolerabilidad de las formulaciones reivindicadas.

La concentración preferida de edulcorantes tales como sacarina sódica o aspartamo, varía desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% (p/v), en particular desde aproximadamente 0,025 a aproximadamente 1% (p/v), por lo cual la concentración de los compuestos iónicos dependerá de la concentración de otras sustancias iónicas incluidas en la formulación. A este respecto, los inventores han encontrado que la concentración de sustancias iónicas en soluciones altamente concentradas debería mantenerse por debajo de cierto valor, a fin de no aumentar excesivamente la viscosidad de la formulación. La concentración preferida de otros agentes enmascaradores del sabor dependerá de su intensidad enmascarador del sabor y de su contribución a la osmolalidad de la formulación, como se ha descrito arriba.

Debe indicarse que cuando el componente de ajuste de la tonicidad es una combinación de una sal tal como cloruro de sodio y un azúcar o azúcar-alcohol, se consigue un sabor neutro muy aceptable, proporcionando una ventaja adicional de esta realización particular de la invención. En este caso, la incorporación de excipientes adicionales enmascarador del sabor o mejora del sabor resulta innecesaria.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, las soluciones farmacéuticas descritas en esta memoria se utilizan como medicamentos. Su utilidad particular está basada, entre otras cosas, en el hecho de que, debido a la alta concentración del compuesto activo, las mismas hacen posible la administración cómoda de dosis relativamente grandes. Por ejemplo, cuando se administra en forma nebulizada de aerosol, una concentración elevada permite un tiempo de nebulización corto.

En particular, las composiciones de la invención son útiles como medicamentos para el tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias que implican inflamación y/o infección, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Debido a la elevada concentración del ingrediente activo, las composiciones son útiles también para reducir el intervalo de dosificación, tal como en la terapia de aerosoles que utiliza DSCG como compuesto activo. En este caso, el intervalo de dosificación puede reducirse a un régimen de administración de una o dos veces al día.

Como se ha mencionado, las composiciones proporcionadas por la presente invención se administran, de acuerdo con una realización preferida, como aerosoles. Un aerosol se define en esta memoria como un sistema que comprende una fase gaseosa continua y, dispersada en ella, una fase de partículas líquidas y/o sólidas discontinua o dispersada. A los aerosoles que comprenden una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua se hace referencia a veces como "aerosoles líquidos" o, de modo probablemente más apropiado, "líquidos aerosolizados". En la presente invención, la fase dispersa está constituida esencialmente por gotitas de líquido que tienen preferiblemente un diámetro aerodinámico mediano másico de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm . Las gotitas de la fase dispersa comprenden el agente activo estabilizador de los mastocitos en un medio líquido. El medio líquido es principalmente una fase acuosa, con o sin excipientes adicionales como se ha descrito arriba. Preferiblemente, la fase líquida es una solución. Será comprendido por la persona experta en la técnica, que las características y preferencias con respecto a la composición líquida, como se describe anteriormente en esta memoria, pueden aplicarse también a la fase dispersa del aerosol generado a partir de aquélla, y viceversa.

La fase gaseosa continua de aerosol puede ser de cualquier gas o mezcla de gases que sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el gas puede ser simplemente aire o aire comprimido, que es muy común en la terapia de inhalación que utiliza nebulizadores como generadores de aerosoles. Alternativamente, pueden utilizarse otros gases y mezclas de gases, tales como aire enriquecido con oxígeno, dióxido de carbono, o mezclas de nitrógeno y oxígeno. Es muy preferido para la presente invención el uso de aire como fase gaseosa continua.

La fase dispersa del aerosol preparado a partir de las composiciones de la invención exhibe un diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) que va preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 μm y de modo más preferible desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 μm , o desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 μm . El valor del MMAD depende del diámetro mediano másico (MMD) de las gotitas y la densidad de la formulación. El MMD describe el diámetro por debajo del cual están contenidas el 50% de las partículas de aerosol, o dicho de otro modo, el 50% de las gotitas generadas tienen un diámetro menor que el MMD. El diámetro aerodinámico de una partícula o gotita es el diámetro de una partícula o gotita de densidad unidad que se sedimenta en el aire con la misma velocidad que la partícula o gotita de interés. Los diámetros aerodinámicos y el MMAD pueden medirse por métodos de impactador. El MMD puede medirse por ejemplo por difracción láser.

Otro parámetro que describe la fase dispersa del aerosol es la distribución de tamaños de partícula de las partículas líquidas o gotitas aerosolizadas. La desviación estándar geométrica (GSD) es una medida utilizada a menudo para la amplitud de la distribución de tamaños de partícula o gotita de las partículas o gotitas de aerosol generadas.

La selección del MMAD preciso dentro del intervalo arriba descrito debe tener en cuenta la región o tejido diana del aerosol. Por ejemplo, el diámetro de gotita óptimo diferirá dependiendo de si se desea inhalación oral o nasal, y de si se persigue administración orofaríngea, bronquial, pulmonar, nasal, y/o de los senos paranasales.

Adicionalmente, la edad de los pacientes y su patrón de respiración se encuentran entre los factores importantes que determinan el tamaño de partícula óptimo para suministro del fármaco a los pulmones.

Si el aerosol está destinado a prevención o tratamiento de una enfermedad o afección de la orofaringe o la cavidad nasal mediante, por ejemplo, una bomba de pulverización, el MMAD debería ser mayor que aproximadamente 9 μm . Para el tratamiento de las vías aéreas superiores, en particular la mucosa sinonasal, el complejo osteomeatal, y las cavidades paranasales, es particularmente adecuado un MMAD comprendido en la región de 2 a 4 μm . Sin embargo, es sabido que el volumen y la geometría de la nariz y los senos y el diámetro de las aberturas a través de las cuales el aerosol alcanza los senos difieren sustancialmente entre individuos. Por tanto, si la anatomía sinonasal individual o un parámetro fisiológico derivado de la anatomía sinonasal de una persona a tratar con un aerosol se conocen al menos parcialmente, puede ser posible seleccionar un MMAD particular para suministro optimizado sinonasal o a los senos. En algunas realizaciones, el aerosol preparado de acuerdo con la invención puede tener un MMAD de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 μm , en otras desde aproximadamente 3 a aproximadamente 4 μm , o desde aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,5 μm . En realizaciones adicionales, el MMAD es aproximadamente 2,0 μm , 2,5 μm , 3,0 μm , 3,2 μm , 3,4 μm , 3,6 μm , 3,8 μm , o 4,0 μm .

Por otra parte, si el aerosol está destinado a administración pulmonar, el mismo tiene preferiblemente un MMAD inferior a 5,0 μm . Con preferencia, el MMAD está dentro del intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5 μm , y un GSD en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8, o de modo más preferible, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,6. Dichos parámetros de tamaño de partícula y distribución de tamaños de partícula son particularmente útiles para alcanzar una concentración local de fármaco elevada en los pulmones, con inclusión de los bronquios y bronquiolos, con relación a la cantidad de fármaco que se aerosoliza. En este contexto, debe considerarse que una deposición profunda en el pulmón requiere MMADs menores que la deposición en las vías aéreas centrales y que, para bebés y niños más pequeños son más preferidos tamaños de gotita menores, en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μm .

Debido a las diferentes dimensiones del tracto respiratorio en adultos y niños, la invención proporciona aerosoles con una elevada fracción de gotitas menores que 5 μm y menores que 3,3 μm , respectivamente. La necesidad de gotitas más pequeñas en los niños está soportada por el hecho de que la deposición pulmonar desde los nebulizadores y pMDI/separadores disponibles actualmente varía desde aproximadamente 8% a aproximadamente 45% de la dosis nominal en adultos, mientras que se ha demostrado que la deposición pulmonar de los aerosoles generados por los mismos nebulizadores en niños pequeños varía entre aproximadamente 0,67 y aproximadamente 5,4% de la dosis nominal. Por tanto, la administración de gotitas más pequeñas en un intervalo de tamaños caracterizado por MMADs de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μm es más preferible para niños menores de 3 años, dado que puede obtenerse una deposición pulmonar mayor que requeriría por otra parte dosis nominales de administración menores.

El excelente perfil de seguridad de DSCG hace que el mismo sea muy interesante como medicación para control del asma en los niños, como alternativa a los corticosteroides inhalados, que tienen generalmente efectos secundarios, tales como retardo del crecimiento. No obstante, el uso de DSCG en el asma de la infancia está en franca disminución, debido probablemente a la incapacidad de los nebulizadores actuales para alcanzar la región diana, es decir las vías aéreas inferiores estrechas de los niños. Un primer problema para alcanzar las vías aéreas inferiores en los niños puede ser un tamaño de gotita demasiado grande del aerosol. En segundo lugar, los niños pequeños precisan a menudo ser tratados con una máscara facial. Dado que los niños pequeños respiran principalmente a través de la nariz, y dado que la nariz es un filtro satisfactorio de gotitas/partículas, la deposición en el pulmón es significativamente menor que cuando el aerosol se aplica por inhalación oral. Adicionalmente, el patrón de resuello respiratorio de los niños difiere del de los adultos con respecto al volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia de respiración. Ésta puede ser demasiado baja para poder mantenerse con el flujo de impulsión de muchas configuraciones comerciales de compresores nebulizadores, dando como resultado grandes pérdidas de aerosol. Estos factores conducen todos ellos a la reducción de la dosis de sustancia activa que alcanza el sitio de acción y por consiguiente a un efecto farmacológico reducido del compuesto activo. No obstante, la optimización de los parámetros de tamaño de partícula del aerosol y los parámetros de administración podría mejorar la dosis suministrada y el efecto del fármaco, aumentando con ello la eficiencia del fármaco. Preferiblemente, el aerosol se caracteriza por una fracción de partículas finas en gotitas menores que 3,3 μm de al menos aproximadamente 30% cuando se aplica a niños.

El aerosol puede generarse con cualquier generador de aerosoles convencional. Como se utiliza en esta memoria, un generador de aerosoles es un dispositivo o una combinación de dispositivos capaces de generar y emitir un aerosol. De acuerdo con la presente invención, el dispositivo es capaz de aerosolizar un material líquido en una fase líquida dispersa. Típicamente, se hace referencia a dicho dispositivo como un nebulizador. Dependiendo del tipo y modelo del dispositivo, el generador de aerosoles de la invención puede requerir o incluir un compresor. Dicho de otro modo, el término generador de aerosoles se utiliza para el aparato o ensamblaje completo requerido para producir y emitir un aerosol y para administrar aerosol a un animal o a un paciente humano. Preferiblemente, el nebulizador se selecciona de nebulizadores de chorro, ultrasónicos, piezoeléctricos, de colisión de chorros, electrohidrodinámicos, de fuerza capilar, de membrana perforada, o de membrana vibrante perforada. En los niños,

los nebulizadores se utilizan a menudo con una máscara facial. El volumen de ventilación pulmonar para niños pequeños y bebés requiere que el volumen muerto de una máscara facial sea lo más pequeño posible a fin de evitar un déficit de oxígeno durante la inhalación. Por tanto, el suministro de fármaco a los niños menores de 3 años debería optimizarse por diversos medios, tales como máscaras faciales blandas no irritantes con un volumen muerto pequeño que asegure suministro suficiente de oxígeno, gotitas pequeñas y la administración sin ruido del fármaco, tratándose de formulaciones de fármaco no irritantes.

Un generador de aerosoles preferido para aplicación de un aerosol al tracto respiratorio superior es un nebulizador que genera el aerosol por un principio de una membrana vibrante perforada como se conoce para eFlow, pero que es capaz también de emitir un aerosol pulsante. Este tipo de nebulizador tiene una pieza de nariz para dirigir el flujo del aerosol a la nariz. Para concentraciones menores de DSCG, puede utilizarse también la combinación del compresor PARI SINUS™ y un nebulizador de chorro. Los aerosoles generados por tales nebulizadores modificados electrónicos o de chorro pueden alcanzar las cavidades sinonasales o paranasales mucho mejor que cuando el aerosol se genera de manera continua. Las ondas de presión pulsantes consiguen una ventilación más intensiva de los senos de tal modo que un aerosol aplicado concomitantemente se distribuye mejor en estas cavidades. Ejemplos de tales dispositivos de nebulización electrónicos se dan a conocer en WO 2009/027095.

Si el uso propuesto es el suministro del ingrediente activo a un sitio afectado (o potencialmente afectado) de las vías aéreas inferiores tales como los bronquios o los pulmones profundos, se prefiere particularmente seleccionar un nebulizador piezoeléctrico, electro-dinámico, o del tipo de membrana perforada para generación del aerosol. Ejemplos de nebulizadores adecuados incluyen las familias de dispositivos Mystic™, I-Neb™, MicroAir™, Multisonic™, Respimate™, eFlow™, AeroNeb™, AeroNeb Pro™, y AeroDose™. Un nebulizador particularmente preferido para direccionamiento del fármaco al tracto respiratorio inferior es el nebulizador electrónico de membrana vibrante eFlow.

Otro concepto de nebulizador particularmente preferido es el eFlow Closed System de investigación, descrito en DE 10 2005 038 619. Este sistema es nebulizador de membrana vibrante adaptado en el que una ampolla que contiene una solución de fármaco puede insertarse en la cápsula de cierre del depósito del nebulizador. La ampolla, como se describe en DE 102007056462.9, se abre únicamente cuando la cápsula de nebulizador está cerrada por un sistema de apertura incorporado en el nebulizador. Esto permite que la solución de fármaco fluya inmediatamente en el depósito del nebulizador, conduciendo con ello a una dosificación más reproducible y exacta asociada con pérdidas de aerosol reducidas.

Los inventores encontraron que las nuevas formulaciones de DSCG pueden ser nebulizadas reproduciblemente por nebulizadores del tipo de membrana vibrante, tales como eFlow y el eFlow Closed System de investigación, mientras que esto no era posible con un nebulizador de chorro para humedades relativas de aproximadamente 50% y un flujo constante de 15 l/min. Este efecto estaba relacionado muy probablemente con la evaporación de agua desde el depósito nebulizador, que conducía a una concentración creciente de DSCG y compuestos iónicos en el líquido, dando finalmente como resultado una viscosidad mayor de la solución. Tales efectos no pudieron observarse cuando se utilizaron nebulizadores del tipo eFlow que protegen las formulaciones de inventiva contra la evaporación. De acuerdo con una preferencia adicional, el nebulizador está diseñado de tal manera que al menos 40% de la formulación cargada y la dosis correspondiente es suministrado por la boquilla o por una máscara facial como aerosol. Más preferiblemente, al menos 50% de la dosis en la composición líquida envasada en el nebulizador es emitido realmente por el dispositivo como un aerosol, lo cual se consigue óptimamente por un nebulizador electrónico de membrana vibrante perforada. De acuerdo con otra realización, al menos aproximadamente 50% del aerosol emitido contiene gotitas con un diámetro mediano másico menor que 5 µm.

Tanto si está adaptado para suministro pulmonar como para suministro sinonasal, el nebulizador debería seleccionarse o adaptarse preferiblemente para ser capaz de aerosolizar una dosis unitaria a una tasa de salida preferida. Una dosis unitaria se define en esta memoria como un volumen de la composición líquida que comprende la cantidad eficaz de compuesto activo diseñada para ser administrada durante una sola administración. Preferiblemente, el nebulizador puede suministrar una dosis unitaria de este tipo a una tasa de al menos aproximadamente 0,1 ml/min o, suponiendo que la densidad relativa de la composición será normalmente próxima a 1, a una tasa de al menos aproximadamente 100 mg/min. Más preferiblemente, el nebulizador es capaz de generar una tasa de salida de al menos aproximadamente 0,15 ml/min o 150 mg/min, respectivamente. En realizaciones adicionales, las tasas de salida del nebulizador son al menos aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 ó 1 ml/min, suministrando un aerosol con un MMAD en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 µm.

Adicionalmente, la tasa de producción del nebulizador debería seleccionarse para alcanzar un tiempo de nebulización corto de la composición líquida. Obviamente, el tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que debe aerosolizarse y de la tasa de salida. Preferiblemente, el nebulizador debería seleccionarse o adaptarse para ser capaz de aerosolizar un volumen de la composición líquida que comprenda una dosis eficaz del compuesto activo dentro de no más de aproximadamente 20 minutos. Más preferiblemente, el tiempo de nebulización para una dosis unitaria no es mayor que aproximadamente 10 minutos. En una realización adicional, el nebulizador se selecciona o se adapta para permitir un tiempo de nebulización por dosis unitaria no mayor que

aproximadamente 6 minutos, y más preferiblemente no mayor que aproximadamente 3 minutos. Actualmente lo más preferido es un tiempo de nebulización en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 minutos.

El volumen de las formulaciones es preferiblemente bajo a fin de permitir tiempos de nebulización cortos. El volumen, al que se hace referencia también como el volumen de una dosis, o un volumen de dosis unitario, o un volumen de dosis unitaria, debería entenderse como el volumen que se pretende utilizar para una administración simple. Específicamente, el volumen puede estar comprendido en el intervalo que va desde aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3,5 ml. En el caso de que se desee o sea útil un volumen residual, este volumen residual debería ser menor que 1 ml, más preferiblemente menor que 0,5 ml, y muy preferiblemente menor que 0,2 ml. El volumen nebulizado realmente está comprendido entonces con preferencia en el intervalo que va desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 ml, o más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 ml.

En una realización particular, la solución proporcionada por la invención se administra por medio de un nebulizador del tipo de membrana perforada para la generación de un aerosol a partir de una solución farmacéutica acuosa que comprende cromoglicato disódico, en donde están presentes también las particularidades siguientes:

(a) una dosis nominal de al menos 40 mg de cromoglicato disódico se aerosoliza en el transcurso de menos de 3 minutos;

(b) la dosis suministrada realmente por la boquilla del nebulizador es mayor que 50% de la dosis nominal de cromoglicato disódico;

(c) la fracción de la dosis de cromoglicato disódico que se administra como partículas finas que tienen un diámetro inferior a 3,3 μm , es mayor que 30% de la dosis nominal;

(d) el patrón de distribución del tamaño aerodinámico de gotita tal como se mide en un Impactador Next Generation accionado a 15 l/min y una temperatura de 23°C \pm 5°C y humedades relativas entre 30% y 99% no se desvía en más de 20%; y

(e) el volumen de la solución que comprende una dosis unitaria simple no es mayor que 1,5 ml.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para preparación de la composición líquida acuosa definida anteriormente en esta memoria. El método comprende los pasos de (a) proporcionar los ingredientes de la composición; (b) combinar los ingredientes proporcionados en el paso (a) para formar una composición líquida acuosa; (c) filtrar en condiciones estériles la composición obtenida en el paso (b); y (d) envasar la composición filtrada estéril obtenida en el paso (c) en envases estériles en condiciones asépticas. Los pasos (a) a (d) se realizan por este orden.

Opcionalmente, el método puede incluir pasos ulteriores, y cada uno de los pasos (a) a (d) puede comprender varios sub-pasos. Por ejemplo, puede ser útil esterilizar primeramente uno o más ingredientes a fin de proporcionarlos en forma estéril. De este modo, la biocarga se mantiene relativamente baja, con lo cual el diseño del paso de filtración estéril (c) será menos problemático.

Subsiguientemente, se lleva a cabo la filtración estéril de la solución acuosa resultante. El modo de seleccionar un filtro apropiado y conducir el proceso de filtración estéril es conocido per se para una persona experta en este campo. Típicamente, se recomiendan una o dos filtraciones a través de filtros que tengan un tamaño de poro de 0,22 μm , opcionalmente con pre-filtro de tamaño de poro 0,45 μm .

El envasado subsiguiente de la solución estéril en los recipientes finales se realiza en condiciones asépticas. Como recipientes pueden seleccionarse viales de vidrio pre-esterilizados. Más preferiblemente, se utilizan viales estériles de plástico que se fabrican en línea utilizando un diseño de proceso de soplado-llenado-sellado ("blow-fill-seal"), en particular si el producto se envasa como unidades de dosificación simples con un volumen de dosis en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 ml.

Los medios de envasado primarios pueden ser recipientes de vidrio (por ejemplo, viales) o viales de plástico. Sin embargo, los inventores encontraron que deben tomarse precauciones a fin de no utilizar dispositivos de cierre de caucho, dado que el contacto de la formulación reivindicada con este material de dispositivo de cierre puede conducir a precipitación de DSCG. Por tanto, los dispositivos de cierre se recubren preferiblemente con un material inerte, tal como por ejemplo Teflón. Por otra parte, las soluciones pueden envasarse también en recipientes de plástico sellados tales como viales de polipropileno (PP) o polietileno (PE) que pueden formarse, llenarse y sellarse ventajosamente por el método de soplado-llenado-sellado, que es bien conocido por las personas cualificadas técnicamente en este campo. Los recipientes así producidos son adecuados, en particular, para productos líquidos con un volumen inicial de aproximadamente 0,2 ml. Alternativamente, pueden utilizarse como material de envasado envases burbuja hechos de aluminio o polímeros recubiertos de aluminio u otras mezclas de materiales polímeros adecuados para una aplicación de dosis unitaria que permita un llenado aséptico de la formulación de fármaco líquida.

Los viales de soplado-llenado-sellado pueden conformarse en un diseño en forma de botella con un cierre que puede ser eliminado por torsión o flexión. La abertura así formada permite una dosificación gota a gota y vaciado total, satisfaciendo una uniformidad de dispensación conforme a las Farmacopeas. La abertura puede estar

diseñada adicionalmente de tal manera que la misma se ajusta a una conexión luer o conexión de cierre luer. Así pues, la abertura puede tener una forma redonda y un diámetro que corresponde en gran medida al diámetro exterior de una conexión luer macho. De este modo, una jeringuilla común con conexión luer podría conectarse herméticamente al recipiente, por ejemplo, a fin de recoger el contenido del recipiente y transferirlo a un nebulizador. Alternativamente, la abertura puede tener un diámetro más pequeño, tal como el diámetro interior de una pieza conectiva luer macho, si la abertura está dentro de una protrusión que puede conectarse a una pieza luer hembra.

De modo aún más preferible, el vial de soplado-llenado-sellado puede estar diseñado de tal manera que pueda conectarse de modo esencialmente hermético a una pieza de conexión de un nebulizador adaptado correspondientemente, con lo cual es posible envasar la preparación directamente en el depósito del inhalador como se describe en DE 10 2005 038 619. Un ejemplo de un nebulizador adaptado de este tipo es el nebulizador de membrana vibrante eFlow Closed System. El vial se dispone en la tapa de cubierta del depósito del nebulizador y se perfora por ajuste de la tapa de cubierta sobre el nebulizador. Este sistema asegura que no se derramará cantidad alguna de fármaco cuando se introduce en la copa de medicación de un nebulizador y la dosis recomendada se dispensará de acuerdo con las instrucciones de medicación.

Los recipientes de plástico de la clase arriba mencionada son ventajosos debido a que pueden proveerse fácilmente de instrucciones impresas. De este modo, es posible en primer lugar prescindir de instrucciones en papel, lo cual es deseable a fin de evitar la migración de componentes del adhesivo, el papel o la tinta de impresión a través de la pared del recipiente a la preparación. Adicionalmente, puede ponerse información importante a disposición de pacientes deteriorados visualmente por una impresión de este tipo. La impresión puede contener información diversa, tal como número de lote, fecha de caducidad, designación del producto, instrucciones para uso, o una o más marcas de volumen o dosificación. Especialmente para pacientes pediátricos o ancianos, en los que es deseable una dosificación flexible dependiendo de la edad y el tamaño corporal, una pluralidad de marcaciones de volumen puede servir para facilitar la extracción de la dosis deseada sin implementos adicionales, reduciendo con ello el riesgo de errores de dosificación.

Uno o más medios de envasado primarios pueden estar envasados en un medio de envase secundario, tal como una caja de cartón.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención; no obstante, éstos no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

El ejemplo siguiente muestra la influencia de la presencia de iones (en la forma de cloruro de sodio) sobre la viscosidad de las soluciones DSCG. El ejemplo es para comparación.

Se prepararon soluciones de DSCG al 4% que contenían concentraciones crecientes de NaCl. Las concentraciones se muestran en la Tabla 1. En todos los casos, se pesó DSCG junto con cloruro de sodio y se disolvió en agua para inyección. Se midió la viscosidad dinámica de las muestras a la temperatura ambiente inmediatamente después de la preparación de las muestras con un viscosímetro rotativo. Como se muestra en la Tabla 1, la viscosidad dinámica aumentaba fuertemente para concentraciones crecientes de NaCl.

Tabla 1. Viscosidad dinámica de soluciones de DSCG que contienen concentraciones crecientes de cloruro de sodio

Formulación	Concentración de DSCG (% p/v)	Concentración de NaCl (% p/v)	Concentración de NaCl (mol/l)	Viscosidad dinámica (mPa·s)
1	4,0	0,0	0,000	1,12
2	4,0	0,5	0,086	1,40
3	4,0	0,9	0,154	3,49
4	4,0	1,5	0,257	27,06
5	4,0	2,0	0,342	60,96
6	4,0	3,0	0,513	143,39

Ejemplo 2

En este ejemplo, se muestra la influencia de una concentración creciente de DSCG y el tipo de excipiente de ajuste de la tonicidad sobre la viscosidad dinámica de la solución resultante. La tabla 2 presenta la composición de las formulaciones que contienen diversas concentraciones de DSCG y diversos excipientes, junto con su viscosidad dinámica. Todas las soluciones se prepararon por pesada de los agentes activos y excipientes y disolución de estos compuestos en agua para inyección. Las soluciones se filtraron en condiciones estériles y se llenaron en viales de vidrio cerrados con tapones recubiertos de Teflón. Es evidente que la viscosidad dinámica incrementada está ligada a las concentraciones crecientes de fármaco y concentraciones crecientes de excipiente iónico.

La Figura 1 ilustra adicionalmente que la viscosidad dinámica de las soluciones de DSCG aumenta fuertemente con el aumento de la concentración de DSCG. La adición de un agente iónico de ajuste de la tonicidad (cloruro de sodio) aumenta aún más la viscosidad dinámica. El reemplazamiento de parte del agente de ajuste de la tonicidad iónico por un agente de ajuste de la tonicidad no iónico permite la formulación de soluciones de DSCG altamente concentradas con una viscosidad dinámica aceptable. Esto es especialmente claro para concentraciones de DSCG inferiores a 8% (p/v): cuando se reemplaza NaCl por una mezcla de manitol y NaCl como agente isotonzante para una solución de DSCG al 6% (p/v), la viscosidad disminuye desde 26,45 a 5,53 mPa·s, respectivamente.

Tabla 2. Viscosidad dinámica de formulaciones con concentraciones diferentes de DSCG, cloruro de sodio y/o manitol

Núm.	Conc. DSCG (% p/v)	Manitol		NaCl		Viscosidad din. (mPa·s)
		Conc. (% p/v)	Conc. (mol/l)	Conc. (% p/v)	Conc. (mol/l)	
1*	4,00	3,75	0,206	,	-	1,34
2*	6,00	3,75	0,206	,	-	2,41
3*	8,00	3,75	0,206	-	-	14,34
4*	10,00	3,75	0,206	-	-	32,85
5*	4,00	-	,	0,70	0,120	3,48
6*	5,00	-	-	0,70	0,120	9,40
7*	5,50	-	-	0,70	0,120	15,40
8*	6,00	-	-	0,70	0,120	26,45
9*	8,00	-	-	0,70	0,120	42,67
10	4,00	2,25	0,124	0,25	0,043	1,36
11	6,00	2,25	0,124	0,25	0,043	5,53
12	8,00	2,25	0,124	0,25	0,043	41,68

* para comparación

Ejemplo 3

En este ejemplo, se demuestra la influencia de otra sal de sodio sobre la viscosidad de una solución de DSCG. Se preparó una primera solución que contenía 6,0% (p/v) de DSCG con 2,95% (p/v) (o 0,135 mol/l) de gluconato de sodio en agua para inyección. Se preparó una segunda solución que contenía 5% (p/v) de DSCG con 2,65% (p/v) de manitol (0,145 mol/l) y 1,0% (p/v) (o 0,046 mol/l) de gluconato de sodio en agua para inyección. La ratio molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico al excipiente de ajuste de la tonicidad iónico es 3,17. Sorprendentemente, la viscosidad de la solución que contenía únicamente gluconato de sodio era mucho mayor que la viscosidad de la solución con una mezcla de agente isotonzante iónico y no iónico, que eran 53,41 mPa·s y 2,50 mPa·s, respectivamente.

Ejemplo 4

En otro experimento, se utiliza otra sal de metal alcalino. Análogamente al Ejemplo 3, se preparó una solución de DSCG al 6,0% (p/v) isotonzada con cloruro de potasio o isotonzada con una mezcla de manitol y cloruro de potasio. La primera solución comprendía 6,0% (p/v) de DSCG y 1,15% (p/v) (o 0,154 mol/l) de cloruro de potasio, mientras que la segunda solución comprendía 6,0% (p/v) de DSCG, 2,25% (p/v) de manitol (0,124 mol/l), y 0,319% (p/v) (o 0,043 mol/l) de cloruro de potasio. La ratio molar del excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico al excipiente de ajuste de la tonicidad iónico es 2,89. Análogamente a los descubrimientos inesperados anteriores, la viscosidad de la primera solución era mucho mayor comparada con la viscosidad de la segunda solución que utilizaba una mezcla de excipientes de una sal y un excipiente no iónico (22,65 mPa·s frente a 3,81 mPa·s).

Ejemplo 5

La tolerabilidad después de inhalación de una solución de DSCG al 6% (p/v) que contenía 3,75% (p/v) de manitol (Formulación 2 del Ejemplo 2), se comparó con una solución de DSCG al 6% (p/v) que contenía 2,25% (p/v) de manitol y 0,25% (p/v) de cloruro de sodio (Formulación 11 del Ejemplo 2; ratio molar 2,89). La osmolalidad de las soluciones era 300 mOsm/kg y 288 mOsm/kg, respectivamente, es decir, la osmolalidad estaba próxima a la osmolalidad de los fluidos fisiológicos (290 mOsm/kg). Para ambas sesiones de inhalación, se introdujo 1 ml de la

solución en el depósito de un nebulizador de membrana vibrante PARI eFlow y fue inhalada por personas voluntarias. Se encontró que la solución sin cloruro de sodio era más irritante después de la inhalación que la solución en la que se utilizó una mezcla de excipientes constituida por manitol y cloruro de sodio. Esto era inesperado, dado que las soluciones tenían una osmolalidad similar.

5

Ejemplo 6

En otro ejemplo, se comparan excipientes de ajuste de la tonicidad no iónicos diferentes para isotonización de soluciones de DSCG (concentración de DSCG: 6% (p/v) con respecto a su influencia sobre la viscosidad dinámica. Para comparación, se preparó también una solución isotonizada con cloruro de sodio. Las soluciones se prepararon por pesada de los compuestos y disolución de los mismos en agua para inyección. Después de ello, las soluciones se filtraron en condiciones estériles y se envasaron en viales de poliestireno. Las soluciones se guardaron a 5°C, 25°C y 40°C. Ninguna de las composiciones exhibía inestabilidad visual. Todas las formulaciones son químicamente estables durante un periodo de almacenamiento de 3 meses.

10

Tabla 3. Composición, osmolalidad y viscosidad dinámica de soluciones de DSCG altamente concentradas isotonizadas con cloruro de sodio y diferentes agentes de la tonicidad no iónicos

Núm.	Excipiente no iónico			NaCl		Ratio molar	Osmolalidad (mOsm/kg)	Visc. din. (mPa·s)
	Tipo	Conc. (% p/v)	Conc. (mol/l)	Conc. (% p/v)	Conc. (mol/l)			
1	-	-	-	0,65	0,111	-	279	26,45
2	Manitol	2,25	0,124	0,25	0,043	2,89	288	5,53
3	Xilitol	2,00	0,131	0,25	0,043	3,07	297	5,14
4	Sorbitol	2,25	0,124	0,25	0,043	2,89	285	5,15
5	Lactosa	4,46	0,124	0,25	0,043	2,89	304	5,36
6	Trehalosa	4,70	0,124	0,25	0,043	2,90	298	5,37

15

La composición de las soluciones y su osmolalidad y viscosidad dinámica se muestran en la Tabla 3. Sorprendentemente, la solución de DSCG isotonizada con cloruro de sodio exhibía una viscosidad aproximadamente cinco veces mayor comparada con las soluciones isotonizadas con una mezcla de azúcar-alcoholes o azúcares y cloruro de sodio.

20

Ejemplo 7

Se preparó una formulación que contenía 5% (p/v) de DSCG, 2,21% (p/v) de xilitol, y 1% (p/v) (es decir 0,091 mol/l) de piruvato de sodio (ratio molar: 1,6). La solución se filtró en condiciones estériles y se envasó en viales de poliestireno estériles para almacenamiento a 5°C, 25°C y 40°C. La viscosidad dinámica medida inmediatamente después de la preparación era 2,20 mPa·s. La solución era bien tolerada por una persona voluntaria después de inhalación con un nebulizador eFlow y no causaba irritación o sensibilización por el sabor alguna.

25

Ejemplo 8

En un experimento ulterior, se evaluó el efecto de un agente complejante. La composición de las formulaciones se da en la Tabla 4. La viscosidad dinámica de las soluciones de DSCG se midió inmediatamente después de la preparación, y los resultados se muestran en la Tabla 4.

30

Tabla 4. Composición y viscosidad dinámica de soluciones de DSCG de diferente concentración que contenían agentes de isotonización diferentes, combinados todos ellos o no con excipientes adicionales.

Núm.	Conc. DSCG (% p/v)	Conc. manitol (% p/v)	Conc. NaCl (% p/v)	Ratio molar	Conc. NaEDTA (% p/v)	Viscosidad dinámica (mPa·s)
1	6,00	2,25	0,25	2,89	-	5,53
2	6,00	2,25	0,25	2,89	0,02	5,78

Ejemplo 9

Se demuestra el uso de propilenglicol como excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico. Se preparó una solución que contenía 4% (p/v) de DSCG, 1,46% (p/v) de propilenglicol, 0,225% (p/v) de cloruro de sodio, y 0,25% (p/v) de

35

citrato de sodio (ratio molar: 4,08). La osmolalidad de la solución era 375 mOsm/kg, y la viscosidad dinámica era 1,28 mPa-s.

Ejemplo 10

5 Se investigaron las características de aerosol de una formulación al 6% (p/v) de DSCG nebulizada con un nebulizador de chorro PARI LC® SPRINT Junior, un eFlow 30S personalizado y un eFlow Closed System (CS) de investigación personalizado. La formulación contenía 0,25% (p/v) de NaCl y 2,25% (p/v) de manitol (ratio molar: 2,89). El volumen nebulizado era 2 ml (que contenía 120 mg de DSCG) para el nebulizador de chorro y 0,75 ml (que contenía 45 mg de DSCG) para ambos nebulizadores de membrana vibrante. La distribución aerodinámica de tamaños se evaluó con un Impactador Next Generation (NGI) que operaba a una tasa de flujo de 15 l/min. El NGI se enfrió a 18°C ± 0,5°C a fin de evitar la evaporación de las gotitas. El aire de inspiración se acondicionó a 23°C ± 2°C y 50% ± 5% de humedad relativa (RH) o a 23°C ± 2°C y 95% ± 5% RH. El test se realizó por triplicado para cada nebulizador. La cantidad de DSCG en las diferentes etapas del impactador se cuantificó por un método HPLC validado. Se calcularon la Dosis de Partículas Finas (FPD) ≤ 5 µm, FPD ≤ 3,3 µm, el diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD), y la distribución geométrica de tamaño de gotita (GSD) utilizando el software Copley C.I.T.D.A.S. Vers 2.00. Se obtuvo la FPD en mg, y se utilizó este valor para calcular el porcentaje de dosis de partículas finas relacionando la FPD con la dosis introducida en el recipiente, dando como resultado la Fracción de Partículas Finas (FPF). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

20 **Tabla 5.** Efectos de la humedad sobre las medias de FPD, FPF, MMAD, y GSD en un NGI cuando se nebulizan 2 ml y 0,75 ml de una solución de DSCG al 6% con un nebulizador PARI LC® SPRINT Junior y dos configuraciones de nebulizador eFlow, respectivamente (n = 3)

Nebulizador	PARI LC® SPRINT Junior		eFlow 30S		eFlow CS de Investigación	
Dosis cargada / volumen	120 mg / 2 ml		45 mg / 0,75 ml		45 mg 0,75 ml	
RH (%)	50	95	50	95	50	95
FPD ≤ 5 µm (mg)	n.p. *	36,6	36,1	33,6	29,8	32,7
FPD ≤ 3,3 µm (mg)	n.p. *	25,7	24,5	19,1	21,9	20,7
FPF ≤ 5 µm (%)	n.p. *	30,5	80,2	74,8	66,2	72,7
FPF ≤ 3,3 µm (%)	n.p. *	21,4	54,5	42,5	48,6	46,0
MMAD (µm)	n.p. *	3,5	3,0	3,5	2,8	3,2
GSD	n.p. *	2,14	1,51	1,55	1,53	1,57

* n.p. = no fue posible la nebulización

25 Sorprendentemente, la solución de DSCG al 6% no pudo nebulizarse a 50% de humedad relativa con el nebulizador de chorro PARI LC® Sprint Junior en este escenario experimental. Este efecto estaba relacionado muy probablemente con la evaporación del líquido en la copa de medicación del nebulizador causando un aumento de viscosidad inesperado durante la nebulización. Como se ha mostrado ya en ejemplos anteriores, las formulaciones de DSCG exhiben una alta susceptibilidad de aumento de viscosidad. Es conocido generalmente que la viscosidad de las formulaciones aumenta cuando disminuye la temperatura. Dado que la evaporación de un líquido, como sucede en el depósito de un nebulizador de chorro, causa una disminución de temperatura y un aumento de concentración de los compuestos, podría esperarse que ambos factores hayan contribuido a un aumento espectacular de viscosidad. Dado que no ocurre evaporación alguna de líquido en la copa de medicación de los nebulizadores eFlow, la nebulización de las soluciones altamente concentradas de DSCG no se ve dificultada ni afectada negativamente como en los nebulizadores de chorro. Los resultados para dos condiciones ambientales diferentes demostraron que el nebulizador eFlow CS parece ser menos sensible a los efectos de la humedad relativa que el nebulizador eFlow.

35 **Ejemplo 11**

Análogamente a lo descrito en el Ejemplo 10, se utilizó el NGI para evaluar la diferencia cuando se nebulizaba una solución de DSCG al 1% (p/v) (isotonizada con NaCl) y una solución de DSCG al 6% (p/v) (isotonizada con 0,25% de NaCl (p/v) y 2,25% (p/v) de manitol) con un nebulizador de chorro PARI LC® SPRINT Junior y un nebulizador de membrana vibrante eFlow 30S. Los resultados para la nebulización con el aire de inspiración acondicionado a 23°C

± 2°C y 50% ± 5% RH se muestran en la Tabla 6, mientras que los resultados para nebulización con el aire de inspiración acondicionado a 23°C ± 2°C y 95% ± 5% RH se muestran en la Tabla 7.

Tabla 6. Comparación de los FPD, MMAD y GSD medidos en un NGI con RH del aire de inspiración de 50% cuando se nebulizaron soluciones al 1% y 6% (p/v) de DSCG con un nebulizador PARI LC® SPRINT Junior y un nebulizador eFlow, respectivamente (n = 3)

Nebulizador	PARI LC® SPRINT Junior		eFlow 30S	
	20 mg / 2 ml	120 mg / 2 ml	20 mg / 2 ml	45 mg / 0,75 ml
Concentración	1% (p/v)	6% (p/v)	1% (p/v)	6% (p/v)
FPD ≤ 5 µm (mg)	6,7	n.p. *	15,6	36,1
FPD ≤ 3,3 µm (mg)	4,4	n.p. *	9,4	24,5
FPF ≤ 5 µm (%)	33,5	n.p. *	78,0	80,2
FPF ≤ 3,3 µm (%)	22,0	n.p. *	47,0	54,5
MMAD (µm)	3,8	n.p.*	3,3	3,0
GSD	2,0	n.p.*	1,5	1,5

* n.p. = no fue posible la nebulización

Tabla 7. Comparación de los FPD, FPF, MMAD y GSD medidos en un NGI con RH del aire de inspiración de 95% cuando se nebulizaron soluciones al 1% y 6% (p/v) de DSCG con un nebulizador PARI LC® SPRINT Junior y un nebulizador eFlow, respectivamente (n = 3)

Nebulizador	PARI LC® SPRINT Junior		eFlow 30S	
	20 mg / 2 ml	120 mg / 2 ml	20 mg / 2 ml	45 mg / 0,75 ml
Concentración	1% (p/v)	6% (p/v)	1% (p/v)	6% (p/v)
FPD ≤ 5 µm (mg)	7,4	36,6	14,7	33,6
FPD ≤ 3,3 µm (mg)	4,8	25,7	7,6	19,1
FPF ≤ 5 µm (%)	37,0	30,5	73,5	74,8
FPF ≤ 3,3 µm (%)	24,0	21,4	38,0	42,5
MMAD(µm)	3,8	3,5	3,6	3,5
GSD	2,1	2,1	1,5	1,6

Los datos de las Tablas 6 y 7 indican que la nebulización de la formulación de inventiva suministra una dosis mayor de partículas finas y fracción menor que 3,3 µm cuando se utiliza un nebulizador electrónico eFlow 30S personalizado. Este efecto era más pronunciado para la fracción de partículas finas correspondiente a gotitas menores que 3,3 µm tanto a 50% como a 95% de RH. Como consecuencia, se reducía también el MMAD. A pesar del hecho de que la reivindicación de la etiqueta era sólo 2,25 veces mayor para la formulación de inventiva, la dosis de partículas finas menores que 3,3 µm era a 50% RH 2,6 veces y a 95% RH 2,5 veces mayor cuando la formulación de inventiva se nebulizaba por un eFlow 30S. Estos resultados son más importantes para el efecto terapéutico, dado que los mastocitos quimasa-positivos que son cruciales para el proceso de inflamación en los pulmones y el desencadenamiento del asma están localizados en la periferia pulmonar, tales como las adherencias alveolares (Balzar *et al.* Mast cells in severe asthma. Am. J. Resp. y Crit Care Med. 2005; 171: 431-439). Estos datos *in-vitro* inesperados cuando se nebulizaba la formulación de inventiva con un nebulizador eFlow 30S personalizado ofrecen nuevas y mejores opciones de tratamiento terapéutico con respecto a los conceptos de administración actuales establecidos demostrados para una solución de DSCG al 1% en el nebulizador de chorro PARI Sprint Junior que son mucho menos eficientes cuando se nebulizan dosis nominales comparables.

Los efectos de la administración más eficiente cuando se combina la formulación de inventiva con un nebulizador electrónico pueden permitir también reducir la frecuencia de dosificación de los regímenes de tratamiento actuales. Así, una aplicación de 3 a 4 veces al día de DSCG al 1% por nebulizadores de chorro puede reducirse a una sola o dos veces al día cuando se utiliza la formulación DSCG de inventiva con un nebulizador electrónico. Debido a la mucho mayor eficiencia de suministro, serán factibles volúmenes menores (0,5-1 ml) que pueden ser inhalados en menos de 3 minutos proporcionando al mismo tiempo una dosis pulmonar que puede ser varias veces. Estos aspectos mejorarán la adherencia de fármaco de la terapia inhalada conocida para correlacionarse estrechamente con el tiempo de inhalación y la frecuencia de administración. Estos aspectos son particularmente importantes con respecto a la terapia de fármaco inhalado en niños y adolescentes.

Ejemplo 12

Se evaluó también la eficiencia de nebulización de la Formulación 2 descrita en el Ejemplo 6 (es decir DSCG al 6% (p/v) con 0,25% (p/v) de NaCl y 2,25% (p/v) de manitol) aplicando tests de respiración simulada. Los experimentos

de respiración simulada se realizaron utilizando un simulador de respiración COMPAS™ (PARI GmbH, Starnberg, Alemania). Las soluciones se nebulizaron con un nebulizador de membrana vibrante PARI eFlow 30S y un nebulizador de membrana vibrante PARI eFlow Closed System (CS) de investigación, aplicando patrones de respiración representativos para un niño de 3 años (volumen de respiración normal: 125 ml / respiraciones por minuto: 24 / ratio de inspiración a espiración: 40:60) y un niño de 10 años (volumen de respiración normal: 225 ml / respiraciones por minuto: 16 / ratio de inspiración a espiración: 40:60). Los tests se realizaron con tres dispositivos de cada nebulizador por duplicado. Los dispositivos se llenaron con 0,75 ml de la solución de DSCG de inventiva al 6% y se conectaron al simulador de respiración. La cantidad de DSCG en las muestras recogidas de los filtros de inspiración correspondientes a la dosis emitida por la boquilla se cuantificó por un método HPLC validado. Esta disposición permitía medir la dosis suministrada (DD), el tiempo de nebulización, la tasa de suministro de fármaco (DDR) y permitía también calcular con referencia a la tasa aerodinámica en relación con el tamaño de gotita la dosis respirable (RD) y la tasa de suministro de fármaco respirable (RDDR). Por tanto, los datos permiten deducir en qué grado se verá afectada la eficiencia de la nebulización de la solución de inventiva de DSCG al 6% cuando se imitan los patrones de respiración representativos para niños de 3 y 10 años. Los resultados de estos tests de respiración simulada se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. DD, RD, tiempo de nebulización, DDR y RDDR (media) cuando se nebulizan 0,75 ml de una solución de DSCG al 6% con dos configuraciones eFlow diferentes utilizando patrones de respiración representativos para niños de 3 y 10 años (n = 6)

Nebulizador	eFlow 30S		eFlow CS de Investigación	
	Niño de 3 años	Niño de 10 años	Niño de 3 años	Niño de 10 años
DD (mg)	28,6	26,5	30,2	30,6
DD (%)	61,2	55,7	64,4	65,4
Tiempo de nebulización (mln)	2,4	2,4	2,7	2,6
RD < 5 µm (mg)	25,3	23,4	26,9	27,2
RD < 5 µm (%)	54,1	49,2	57,4	58,2
RD < 3,3 µm (mg)	17,2	15,9	19,7	20,0
RD < 3,3 µm (%)	36,8	33,5	42,1	42,6
DDR (%/mln)	26,1	23,1	24,7	25,2
RDDR (% < 5 µm/min)	23,1	20,5	22,0	22,4

Los resultados demuestran que no existen diferencias notables con respecto a los parámetros testados cuando se comparan los dos nebulizadores. Sin embargo, el eFlow CS de investigación parece ser menos afectado por el patrón de respiración que el eFlow 30S.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución farmacéutica líquida acuosa que comprende de 2 a 10% (p/v) de cromoglicato disódico y un componente de ajuste de la tonicidad, en donde el componente de ajuste de la tonicidad es una combinación de al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico y al menos un excipiente de ajuste de la tonicidad iónico, y en donde la ratio molar del o de los excipientes de ajuste de la tonicidad no iónico(s) al o a los excipientes de ajustes de la tonicidad iónico(s) es al menos 1:1.
2. La solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ratio molar del o de los excipientes de ajuste de la tonicidad no iónicos al o a los excipientes de ajustes de la tonicidad iónico(s) se selecciona para lograr una viscosidad dinámica de la solución menor que aproximadamente 10 mPa·s.
- 10 3. La solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la concentración del o de los excipientes de ajuste de la tonicidad no iónico(s) es al menos aproximadamente 0,1 mol/l.
4. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración del o de los excipientes de ajustes de la tonicidad iónico(s) no es mayor que aproximadamente 0,1 mol/l.
- 15 5. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración del componente de ajuste de la tonicidad se selecciona para lograr una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg.
6. La solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de cromoglicato disódico es de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% (p/v).
- 20 7. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente de ajuste de la tonicidad no iónico es un carbohidrato o un azúcar-alcohol, seleccionado preferiblemente de glucosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, manitol, xilitol, sorbitol, y mezclas de los mismos.
8. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente de ajuste de la tonicidad iónico es una sal de metal alcalino, seleccionada preferiblemente de cloruro de sodio, gluconato de sodio, piruvato de sodio, cloruro de potasio, y mezclas de los mismos.
- 25 9. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un antioxidante, seleccionándose preferiblemente dicho antioxidante de gluconato de sodio, piruvato de sodio, EDTA sódico y mezclas de los mismos.
10. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como medicamento.
- 30 11. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento para el tratamiento del asma y otras enfermedades respiratorias que implican inflamación y/o infección.
12. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento para administración una o dos veces al día.
- 35 13. La solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento para administración en la forma de un aerosol inhalable, en donde dicho aerosol es generado preferiblemente por un nebulizador del tipo de membrana perforada.
14. Uso de un nebulizador del tipo de membrana perforada para la generación de un aerosol a partir de una solución farmacéutica acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde
 - (a) una dosis nominal de al menos 40 mg de cromoglicato disódico se aerosoliza en el transcurso de menos de 3 minutos;
 - (b) la dosis suministrada realmente por la boquilla del nebulizador es mayor que 50% de la dosis nominal de cromoglicato disódico;
 - 45 (c) la fracción de la dosis de cromoglicato disódico que se suministra como partículas finas que tienen un diámetro inferior a 3,3 μm es mayor que 30% de la dosis nominal;
 - (d) el patrón de distribución del tamaño aerodinámico de gotita medido en un impactador Next Generation accionado a 15 l/min y a una temperatura de 23°C \pm 5°C y humedades relativas entre 30% y 99% no se desvía en más de 20%; y
 - 50 (e) el volumen de la solución que comprende una dosis unitaria simple no es mayor que 1,5 ml.

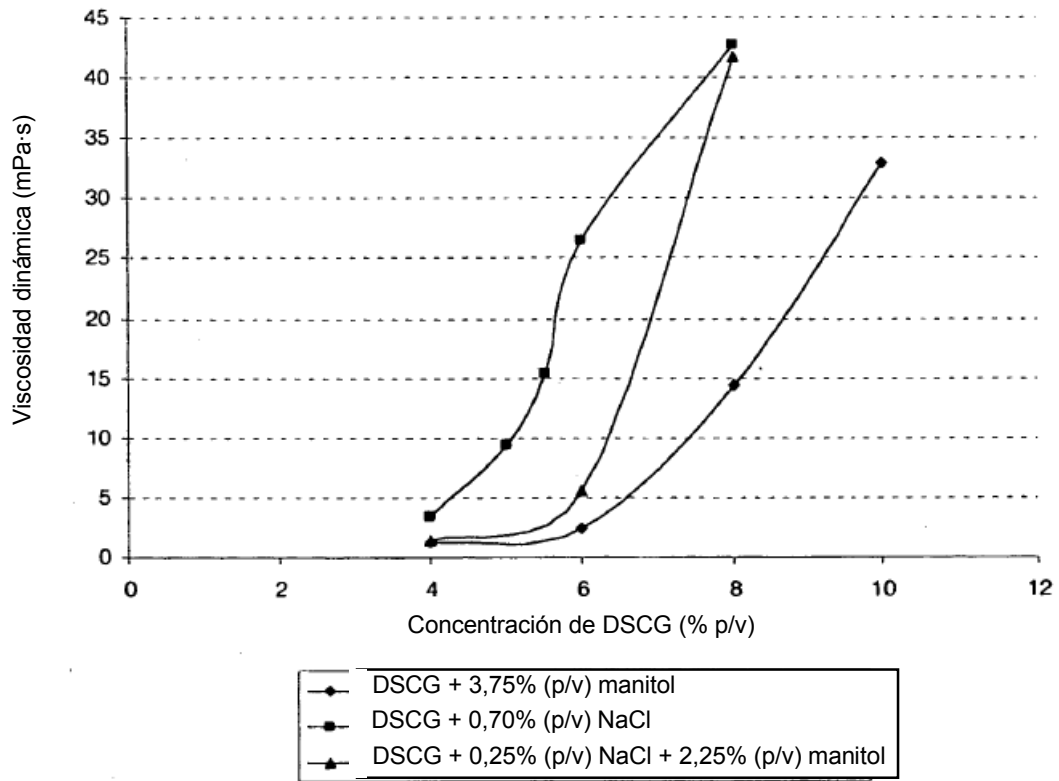


Figura 1. Viscosidad dinámica de formulaciones con concentraciones diferentes de DSCG, cloruro de sodio y/o manitol.