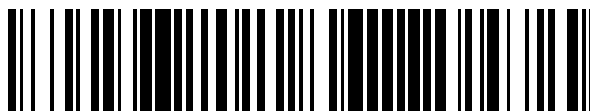


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 667**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07H 15/234 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011 E 11180927 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2567691**

54 Título: **Composiciones acuosas que contienen arbekacina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2015

73 Titular/es:

MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8002 , JP y
PARI PHARMA GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

YAGI, YUKIHIRO;
TANAKA, MASASHI;
SUGANO, TOSHIE;
SHOJI, KUNIKO;
SANO, NAO;
KELLER, MANFRED;
HAHN, MICHAEL y
EGLE, ROMAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 667 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones acuosas que contienen arbekacina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas acuosas que comprenden arbekacina e iones de cloruro, que son útiles en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o inferiores. La invención se refiere también a clorhidrato de arbekacina.

Antecedentes de la invención

10 Los aminoglucósidos son antibióticos bactericidas derivados de bacterias del orden de los Actinomycetales, más específicamente del género *Streptomyces* o *Micromonospora*. Son compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con amino-azúcares cíclicos unidos por enlaces glicosídicos. Generalmente, se usan las sales de sulfato. Los aminoglucósidos tienen características toxicológicas similares, siendo la principal limitación para su uso la ototoxicidad. Otros efectos adversos comunes son la nefrotoxicidad, la actividad de bloqueo neuromuscular, y la alergia, incluyendo la reactividad cruzada. Tienen un espectro antimicrobiano similar y parecen actuar interfiriendo con la síntesis de proteína bacteriana, posiblemente mediante la unión irreversible a las porciones 30S y hasta cierto punto a las porciones 50S del ribosoma bacteriano. Son más activos contra bacilos Gram-negativos. Se ha informado acerca de que 15 las especies Gram-negativas incluyendo *Brucella*, *Clymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Vibrio* y *Yersinia* son sensibles a los aminoglucósidos. Además, las cepas Gram-positivas tales como *Staphylococcus aureus* son altamente sensibles a los aminoglucósidos, tales como sulfato de gentamicina. También, algunos actinomicetos y micoplasmas serían sensibles a los aminoglucósidos. La resistencia bacteriana se asocia generalmente con la producción mediada por plásmidos de enzimas inactivadoras. En base a su espectro de actividad, se usan para tratar infecciones, tales como infecciones del tracto biliar, brucelosis, enfermedad por arañazo de gato, fibrosis quística, endocarditis, endometritis, gastroenteritis, granuloma inguinal, listeriosis, meningitis, otitis externa, otitis media, enfermedad pélvica inflamatoria, peritonitis, peritonitis, peste, neumonía, septicemia, infecciones de la piel e infecciones de vías urinarias, así como en la profilaxis de la infección quirúrgica y el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos y de pacientes en cuidados intensivos. Los aminoglucósidos tienen un efecto postantibiótico, en el que la actividad antibacteriana persiste después de que las concentraciones han caído por debajo de las concentraciones inhibitorias mínimas (Martindale - The complete drug reference, 1999, trigésima segunda edición, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press).

30 La arbekacina es un aminoglucósido derivado de la dibekacina. Se usa como sulfato de arbekacina en el tratamiento de infecciones graves debido a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (Martindale - The complete drug reference, 1999, trigésima segunda edición, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press). La arbekacina fue descrita por primera vez en el documento JP 56051499 A y JP 58134099 A y se comercializa como una solución de sulfato de arbekacina para la aplicación parenteral.

35 El documento WO2008/043825 divulga soluciones nebulizadoras acuosas que comprenden un vehículo y 2 antibióticos (macrólido y aminoglucósido) en suspensión y/o solución en el mismo. Entre los aminoglucósidos enumerados, se mencionan en términos generales la arbekacina y las sales de arbekacina.

40 Solo se absorbe una pequeña cantidad de los aminoglucósidos desde el tracto gastro-intestinal y, preferentemente, los aminoglucósidos se han administrado por vía intravenosa. Sin embargo, existe un alto potencial de efectos secundarios sistémicos graves (tales como ototoxicidad y nefrotoxicidad) debido al estrecho margen entre la dosis terapéutica y la tóxica. Además, para el tratamiento de las infecciones respiratorias, deben administrarse dosis parenterales relativamente altas ya que los aminoglucósidos se difunden mal a través de membranas lipídicas y en las secreciones bronquiales. Esto puede afectar a su eficacia ya que frecuentemente sólo hay presentes concentraciones sub-inhedorias de aminoglucósidos en el sitio de infección. Se han propuesto varios enfoques para evitar los efectos secundarios y aumentar la eficacia de los aminoglucósidos (Ratjen et al., "Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A review", *Journal of Cystic Fibrosis* 8 (2009) 361-369). Por ejemplo, el documento US 6.221.388 describe formulaciones de aminoglucósidos encapsulados en liposomas y el documento US 5.508.269 describe la administración directa de tobramicina a las vías respiratorias infectadas.

50 La aerosolización, por ejemplo, gentamicina, tobramicina y amikacina ha sido evaluada y aplicada para elevar las concentraciones en las vías respiratorias mientras se evita la toxicidad. Los ejemplos de formulaciones de aminoglucósidos para la inhalación son TOBI® (US 5.508.269), Bramitob® (US 6.987.094) y Arikace® (US 7.718.189). Sin embargo, algunas de estas formulaciones requieren tiempos de nebulización muy largos, que reducen el cumplimiento del paciente.

Resumen de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones de arbekacina altamente concentrada y bien toleradas para la inhalación que puedan ser nebulizadas en un corto período de tiempo (es decir, un período de tiempo que es aceptable para los pacientes).

5 Tras desarrollar una formulación de arbekacina altamente concentrada para la inhalación, los presentes inventores encontraron que los enfoques usados generalmente para la preparación de formulaciones bien toleradas para la inhalación, tales como tonicidad casi fisiológica, pH optimizado y una concentración específica de aniones permeantes, no eran suficientes. Las formulaciones de arbekacina preparadas según estos enfoques causaron reacciones de tos inmediata en voluntarios sanos. Por lo tanto, era necesario otro enfoque para formular formulaciones de arbekacina altamente concentradas para la inhalación.

Los presentes inventores encontraron sorprendentemente que la irritación estaba relacionada con la forma de sal sulfato de la arbekacina, aunque esta forma de sulfato se usa en otras formulaciones de aminoglucósidos bien toleradas para la inhalación (por ejemplo, TOBI[®], Arikace[®]). Se encontró que era necesaria una cierta concentración de iones cloruro, que sustituía completa o parcialmente los iones de sulfato en la solución de arbekacina, para resolver el problema.

15 De esta manera, la invención proporciona una composición farmacéutica líquida acuosa que comprende arbekacina e iones cloruro, en la que la concentración de arbekacina, calculada como base libre, es de al menos 100 mg/ml y la relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina es de al menos 0,9:1.

La composición puede ser usada en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o inferiores, en el que el procedimiento de tratamiento o prevención de la enfermedad comprende la etapa de aerosolización de la composición y dejar que un paciente inhale el aerosol producido de esta manera.

20 Además, la invención proporciona una nueva forma de sal de arbekacina, concretamente, clorhidrato de arbekacina.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la curva de calorimetría de barrido diferencial del clorhidrato de arbekacina obtenido según el Ejemplo 2.

25 La Figura 2 muestra la curva de análisis térmico gravimétrico del clorhidrato de arbekacina obtenido según el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones farmacéuticas según la invención son líquidos acuosos adecuados para su administración a las vías respiratorias en forma de aerosol.

30 El término composición se refiere a una mezcla de compuestos. Los sinónimos de composición son formulación y preparación. Más específicamente, las composiciones según la invención son líquidos acuosos, es decir, sistemas líquidos en los que el vehículo líquido o disolvente consiste fundamental o completamente en agua. En casos específicos, el vehículo líquido puede contener pequeñas fracciones de uno o más líquidos que son al menos parcialmente miscibles con agua.

35 Preferentemente, las composiciones según la invención son composiciones estériles. El término esterilidad debería entenderse en el sentido farmacéutico habitual. Hay varios procedimientos de esterilización disponibles para las composiciones líquidas, tales como por ejemplo la esterilización en autoclave y la filtración estéril. La filtración estéril es particularmente preferente, ya que puede ser implementada en líneas de producción, mientras que el autoclave es un procedimiento por lotes.

40 El compuesto activo de la composición según la invención es el antibiótico aminoglucósido arbekacina. La composición puede ser usada en un procedimiento para prevenir enfermedades de las vías respiratorias superiores o inferiores, especialmente infecciones de las vías respiratorias superiores o inferiores. Dicha infección puede ser la principal causa de una enfermedad o puede ser una infección en los casos en que ya hay presente una enfermedad subyacente de las vías respiratorias superiores o inferiores. Los ejemplos de dichas enfermedades primarias y subyacentes son sinusitis aguda y crónica, rinitis y rinosinusitis, pólipos nasales, forúnculos nasales, epistaxis, afecciones nasales y sinonasales relacionadas con enfermedades de las vías respiratorias inferiores, tales como afecciones nasales y sinonasales relacionadas con enfermedades del oído tales como inflamaciones del oído, alergias, infecciones orofaríngeas, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis, tal como bronquiolitis difusa y bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, alveolitis, neumonía, tal como neumonía extrahospitalaria, neumonía adquirida en hospital, neumonía asociada a ventilación mecánica, neumonía asociada con la asistencia sanitaria, neumonía por aspiración, neumonía lipídica, neumonía eosinofílica, neumonía química, neumonía atípica y enfermedad del sistema respiratorio agudo severo, infecciones pulmonares, con o sin exacerbaciones agudas, tales como infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y

protozoarias de las vías respiratorias, enfisema, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedades pulmonares micobacterianas no tuberculosas, enfermedades o trastornos parenquimáticas y/o fibróticas, incluyendo fibrosis quística y fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, enfermedades pulmonares intersticiales, tos ferina y rechazo de injerto después de trasplante de pulmón, células madre o médula ósea.

5 Los antibióticos aminoglucósidos se usan generalmente como la sal sulfato. Para todos los aminoglucósidos descritos en la 32ª edición de Martindale (The complete drug reference, 1999, ed. K. Parfitt, Pharmaceutical Press), se menciona que se usan como el sulfato (es decir, amikacina, apramicina, arbekacina, astromicina, capreomicina, dibekacina, dihidroestreptomicina, frameticina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, micromicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sissomicina, estreptomicina y tobramicina). Las excepciones son la kanamicina, para la cual se usan también sales de sulfato de ácido y bisulfato, la neomicina, para la cual se usa sobre todo sulfato pero también se usan undecenoato o clorhidrato de neomicina, y la estreptomicina, para la cual la sal de sulfato es la más usada, pero también existe el clorhidrato de estreptomicina.

La arbekacina sólo está disponible como su sal de sulfato.

En general y en la presente memoria, las dosis o concentraciones de arbekacina se expresan en términos de la base libre.

15 La concentración de arbekacina en la composición líquida de la invención y en la fase dispersa del aerosol preparado a partir de la misma es de al menos 100 mg/ml, es decir, relativamente alta. Una concentración alta tiene varias ventajas en las formulaciones para inhalación, tales como un acceso más fácil de la concentración terapéutica al sitio diana, reducción del volumen necesario a ser inhalado para alcanzar la concentración terapéutica en el sitio diana y, por lo tanto, reducción del tiempo de nebulización, mayor período de acción y, por lo tanto, reducción de la frecuencia de aplicación.

20 La concentración de arbekacina en la composición líquida de la invención y en la fase dispersa del aerosol preparado a partir de la misma es preferentemente de al menos 120 mg/ml, al menos 150 mg/ml, al menos 200 mg/ml, o al menos 250 mg/ml.

Con el fin de que sea bien tolerada, una composición farmacéutica para su aplicación a las vías respiratorias superiores y/o inferiores, en la medida de lo posible, tiene una tonicidad u osmolalidad fisiológica. Se sabe que las desviaciones con respecto a esta tonicidad fisiológica (aproximadamente 290 mOsmol/kg, que es la osmolalidad de los fluidos fisiológicos), es decir, soluciones hipotónicas e hipertónicas, pueden inducir un reflejo de tos tras la inhalación (Lowry et al., "Effect of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers", *Clinical Science* 74 (1988) 373-376). Además, las desviaciones con respecto a la tonicidad fisiológica pueden causar irritación de la superficie a la que se aplican las soluciones, conforme el agua se introduce en o sale de las células de la superficie (cuando se aplican soluciones hipertónicas o soluciones hipotónicas, respectivamente). Sin embargo, las soluciones hipertónicas son menos irritantes que las soluciones hipotónicas e incluso podrían tener ventajas adicionales en determinadas condiciones respiratorias. La principal ventaja de las soluciones hipertónicas está relacionada con una mayor eliminación del moco en enfermedades acompañadas con una producción no deseada de moco. Weber et al. ("Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performance", *Paediatric Pulmonology* 23 (1997) 249-260) sugiere que la osmolalidad óptima para las soluciones de antibióticos inhalados se encuentra entre 150 y 550 mOsm/kg.

35 Sugerencias adicionales de la literatura para reducir la tos y la broncoconstricción tras la inhalación de aerosol son un pH óptimo, que es mayor de 2,6 y menor de 10,0 (Lowry et al., "Effect of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers", *Clinical Science* 74 (1988) 373-376), y la presencia de aniones permeantes en una concentración entre 31 y 300 mM (Weber et al "Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performance", *Paediatric Pulmonology* 23 (1997) 249-260; Eschenbacher et al, "Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone", *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 (1984) 211-215).

40 Los inventores de la presente invención encontraron que la inhalación de soluciones altamente concentradas de sulfato de arbekacina con un pH de aproximadamente 7,0, una tonicidad casi fisiológica de aproximadamente 300 a aproximadamente 380 mOsmol/kg, y con NaCl añadido para proporcionar el anión permeante (de aproximadamente 34 a aproximadamente 46 mM) indujo tos grave e inmediata, a pesar de estar optimizadas según el estado de la técnica para prevenir las reacciones de tos. Respuestas similares de tos y broncoconstricción se han encontrado al inhalar soluciones de sulfato de tobramicina con conservantes, tales como fenol y metabisulfito de sodio. Sin embargo, las formulaciones de sulfato de arbekacina ensayadas no contienen conservantes o excipientes conocidos por causar una respuesta de tos o broncoconstricción.

50 Además de la omisión de conservantes y otros excipientes críticos en las formulaciones, se sugirió mejorar la tolerancia, por ejemplo, de las formulaciones de tobramicina reduciendo la concentración de cloruro de sodio (por ejemplo, solución salina con la cuarta parte de fuerza iónica en lugar de solución salina de fuerza iónica completa) o incluso omitir el cloruro de sodio en la formulación, tal como se describe en los documentos US 5.508.269, US 6.987.094 y WO 2005/037256. Sin

embargo, aunque la composición, y también la concentración de cloruro de sodio, de las formulaciones ensayadas por los inventores de la presente invención era parecida a la composición de las formulaciones de aminoglucósidos comercializadas para la inhalación, que son generalmente bien toleradas (TOBI[®]), las soluciones con alta concentración de arbekacina todavía causaron una reacción de tos inmediata.

5 En resumen, se encontró que las soluciones sugeridas en la técnica anterior para formular una composición de arbekacina bien tolerable para la inhalación no eran suficientes.

Sin embargo, los presentes inventores encontraron que la irritación de estas formulaciones altamente concentradas estaba relacionada con la forma de sal sulfato de arbekacina. Esto fue inesperado, especialmente debido a que las formulaciones de aminoglucósidos conocidas para inhalación contienen la sal sulfato de aminoglucósido (por ejemplo, TOBI[®], Arikace[®]). Sin embargo, cuando se usó la base arbekacina en lugar del sulfato de arbekacina disponible comercialmente, y ácido clorhídrico para ajustar el pH, se obtuvo una solución de arbekacina altamente concentrada que podría ser inhalada sin reacciones de tos. Esta formulación de clorhidrato de arbekacina mostró una osmolalidad muy superior a su homólogo de sal sulfato y una concentración de aniones permeantes superior a la de la aconsejada en la técnica anterior pero, a pesar de esto, la formulación era bien tolerada después de la inhalación. No se indujo ninguna reacción de tos o broncoconstricción, tal como se demostró en un modelo de cobaya y en voluntarios humanos.

Más específicamente, los presentes inventores encontraron que era necesaria una concentración mínima de iones de cloruro en la formulación. Se prepararon diferentes formulaciones a partir de la base de arbekacina usando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ambos para ajustar el pH. Una formulación con una relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina de 0,16:1 indujo tos inmediata, mientras que las formulaciones en las que esta relación aumentó a al menos 0,9:1 fueron toleradas mucho mejor.

De esta manera, la relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina en la composición según la invención es de al menos 0,9:1. Preferentemente, esta relación es de al menos 3:1 y, más preferentemente, de al menos 5:1.

Incluso formulaciones con una relación de cantidad molar de iones cloruro a cantidad molar de arbekacina más alta y, por lo tanto, también una osmolalidad muy alta, fueron mejor toleradas tras la inhalación que las formulaciones en las que esta relación era menor de 0,9:1.

En otro aspecto, se encontró que la reducción de la cantidad de iones sulfato en las soluciones de arbekacina altamente concentradas para inhalación era útil.

De esta manera, la cantidad molar de iones sulfato en la composición farmacéutica líquida acuosa según la presente invención es preferentemente no mayor del 200% en moles de la cantidad molar de arbekacina. Más preferentemente, la cantidad molar de iones sulfato en la composición farmacéutica líquida acuosa según la presente invención no es mayor del 50% en moles de la cantidad molar de arbekacina. Incluso más preferentemente, la composición está sustancialmente libre de iones de sulfato, es decir, contiene iones de sulfato solamente como impurezas inevitables.

Además, los presentes inventores han preparado, por primera vez, un clorhidrato de arbekacina sólido mediante secado por congelación. Se obtuvo un sólido amorfo, según se evaluó mediante calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico. El compuesto del fármaco se caracterizaba por una rotación óptica $[\alpha]^{20}_D$ de +79,8°. Además, la fórmula estructural y los números de posición fueron analizados mediante resonancia magnética nuclear. Además, se usó cromatografía de iones para determinar el contenido de cloruro en el clorhidrato de arbekacina sólido. Se encontró que el compuesto de fármaco contenía el 19,66% de cloruro, correspondiente a un número de cloruro de aproximadamente 3,5 a 4,0.

De esta manera, la invención proporciona también clorhidrato de arbekacina (sólido). Este nuevo compuesto es útil en la preparación de la composición farmacéutica líquida acuosa según la invención.

El clorhidrato de arbekacina puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (1) la base de arbekacina libre se disuelve en agua destilada (preferentemente a una concentración de aproximadamente 0,5 mol/l); (2) el pH de la solución se ajusta a aproximadamente 7 mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico (que tiene preferentemente una concentración de aproximadamente 6 mol/l); (3) opcionalmente, la solución resultante puede ser diluida con agua destilada (preferentemente, aproximadamente 0,5 litros por mol de arbekacina); (4) a continuación, la solución es sometida a secado por congelación para obtener clorhidrato de arbekacina.

Debido a que las composiciones hiperosmóticas de clorhidrato de arbekacina mostraron que eran bien toleradas después de la inhalación, la osmolalidad de la composición líquida de la invención puede ser aumentada por encima del nivel máximo tolerable generalmente aceptado. La composición de osmolalidad es preferentemente de al menos 350 mOsmol/kg y, más preferentemente, la osmolalidad está comprendida en el intervalo de 550 mOsmol/kg a 1.500 mOsmol/kg. Además, la osmolalidad puede estar comprendida entre 800 mOsmol/kg y 1.500 mOsmol/kg y entre 1.000

mOsmol/kg y 1.500 mOsmol/kg.

5 La composición farmacéutica puede contener excipientes tales como excipientes de ajuste de tonicidad, excipientes para ajustar o tamponar el pH, antioxidantes, agentes tensioactivos, excipientes para una liberación sostenida o retención local prolongada, agentes enmascaradores del sabor, edulcorantes y sabores. Estos excipientes se usan para obtener un pH, una viscosidad, una tensión superficial y un sabor óptimos, que colaboran a la estabilidad de la formulación, la aerosolización, la tolerabilidad y/o la eficacia de la formulación después de la inhalación.

10 Cuando sea necesario, pueden incorporarse además excipientes de ajuste de tonicidad en las composiciones de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, un componente o excipiente de ajuste de tonicidad se entiende como uno o más excipientes farmacéuticos que son osmóticamente activos y que se usan en la práctica común con el propósito de ajustar la osmolalidad o tonicidad de las formulaciones farmacéuticas líquidas. Los ejemplos de uso común de dichos excipientes son cloruro de sodio y manitol. Otras sales que pueden ser usadas para ajustar la tonicidad son gluconato de sodio, piruvato de sodio y cloruro de potasio. También se pueden usar hidratos de carbono para este propósito. Los ejemplos son azúcares tales como glucosa, lactosa, sacarosa y trehalosa, y otros alcoholes de azúcar tales como xilitol, sorbitol e isomaltol.

15 Preferentemente, la composición líquida de la invención contiene cloruro de sodio. Preferentemente, la concentración de cloruro de sodio es de 1 a 5 g/l, más preferentemente de 2 a 3 g/l, más preferentemente de aproximadamente 2,5 g/l.

20 Los inventores encontraron que el pH de la composición farmacéutica líquida acuosa debería estar comprendido preferentemente entre la región ligeramente ácida y la región neutra, es decir, la composición tiene preferentemente un pH comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7. Un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 es particularmente preferente. Se encontró que el pH ácido ayudaba a prevenir la decoloración que se observa frecuentemente durante el almacenamiento de las soluciones de aminoglucósidos.

25 La composición puede comprender uno o más excipientes para ajustar y/o tamponar el valor del pH de la solución. Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el pH, pueden usarse ácidos, bases, sales y sus combinaciones fisiológicamente aceptables. Los excipientes usados frecuentemente para reducir el valor de pH o para su aplicación como componente ácido en un sistema tampón son ácidos minerales fuertes, en particular, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. En la presente invención, es especialmente preferente el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH, el cual forma entonces sal de clorhidrato de arbekacina in situ. Sin embargo, pueden usarse también ácidos inorgánicos y orgánicos de resistencia media así como sales ácidas, tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, fosfatos de hidrógeno ácido con sodio o potasio, ácido láctico y ácido glucurónico. Los excipientes adecuados para elevar el pH o como componente básico en un sistema tampón son, en particular, bases minerales tales como hidróxido de sodio o de 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, carbonato de hidrógeno de sodio, y citratos tales como citrato de sodio.

35 La composición puede comprender también un sistema tampón que consta de dos componentes. Uno de los sistemas tampón más preferentes contiene ácido cítrico y citrato de sodio. Sin embargo, pueden usarse también otros sistemas de tamponamiento.

40 Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que impiden o interrumpen la oxidación de agentes activos y/o daño oxidativo en tejidos y células estresados. Los antioxidantes pueden ser adyuvantes que son en sí mismos oxidables (es decir, antioxidantes primarios) o adyuvantes que actúan como agentes reductores (es decir, antioxidantes reductores), tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, licopeno, glutatión reducido, catalasa y peróxido dismutasa. Otros adyuvantes usados para prevenir las reacciones oxidativas son los antioxidantes sinérgicos, que no actúan directamente en los procedimientos de oxidación, sino indirectamente a través de la formación de complejos de iones metálicos que son conocidos por catalizar reacciones de oxidación. Los antioxidantes sinérgicos de uso frecuente son ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus derivados. Los antioxidantes útiles adicionales (mecanismo de trabajo sinérgico primario, reductor y/o anti-oxidante) son ácido ascórbico y sus sales, ésteres de ácido ascórbico, ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, ácido cítrico y sus sales, butil hidroxil anisol, butil hidroxil tolueno, galato de propilo y maltol. Como una alternativa a los antioxidantes usados generalmente, sustancias tales como acetilcisteína, R-cisteína, vitamina E TPGS, ácido pirúvico y sus sales de magnesio y sodio, y ácido glucónico y sus sales de magnesio y sodio, podrían ser útiles también en formulaciones para inhalación. Las sales de ácido glucónico tienen la ventaja adicional de que ha descrito que tienen un efecto anti-oxidante sobre tejidos y células estresadas, lo cual puede ser particularmente ventajoso en el tratamiento de inflamaciones, debido a que los radicales de oxígeno inducen y perpetúan los procedimientos inflamatorios. También se cree que las sales de piruvato tienen dichos efectos anti-oxidantes *in vivo*.

55 Preferentemente, la composición líquida según la invención contiene sal sódica de ácido etilendiaminotetraacético (Na-EDTA). Preferentemente, la concentración de Na-EDTA es del 0,01% al 0,5% en peso, más preferentemente de

aproximadamente el 0,02% en peso.

Una medida adicional para evitar la oxidación y para contribuir a la prevención de la decoloración no deseada es la sustitución del oxígeno sobre la solución por un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

5 Además, la tensión superficial de una composición líquida es importante para la nebulización óptima. La tensión superficial debería estar comprendida entre aproximadamente 25 y 80 mN/m y, más preferentemente, entre 30 y 75 mN/m. Se espera que las composiciones con una tensión superficial en la parte inferior de este intervalo muestren una buena capacidad de dispersión en las membranas mucosas de las vías respiratorias. Además, podría ser necesario ajustar la tensión superficial para permitir un buen vaciado de la composición desde su envase primario, lo cual puede ser particularmente importante, ya que las formulaciones de aminoglucósidos altamente concentradas pueden ser pegajosas debido a su naturaleza azucarada.

15 Los materiales tensioactivos (o tensioactivos) pueden ser incluidos para ajustar la tensión superficial por las razones descritas anteriormente y, además, para la estabilización, el enmascaramiento del sabor y/o la liberación sostenida. Otra ventaja de los excipientes tensioactivos es que pueden mejorar la permeabilidad de la arbekacina en células bacterianas, resultando en una actividad antibacteriana más pronunciada. Además, en la literatura se sugiere que los tensioactivos pueden ayudar a interrumpir o dispersar biopelículas formadas por bacterias y hongos, mejorando de esta manera la eficacia antibacteriana de la arbekacina contra las formas de bacterias mucoides.

20 Los tensioactivos son materiales con al menos una región molecular relativamente hidrófila y al menos una región molecular relativamente lipófila que se acumulan en las interfases de fase hidrófila-lipófila y reducen la tensión superficial. Los materiales tensioactivos pueden ser iónicos o no iónicos. Los tensioactivos particularmente preferentes son aquellos que tienen una buena compatibilidad fisiológica y que se consideran seguros para la inhalación oral o nasal. Los tensioactivos preferentes son, por ejemplo, tiloxapol, polisorbatos, tales como polisorbato 80, lecitina, vitamina E TPGS e hidroxistearatos de macrogol, tales como macrogol-15-hidroxistearato. El componente tensioactivo podría comprender también una mezcla de dos o más tensioactivos, tales como polisorbato 80 en combinación con vitamina E TPGS.

25 El contenido total del componente tensioactivo en las soluciones para su aplicación a las vías respiratorias debería limitarse a un máximo de aproximadamente el 5% (p/v) con el fin de evitar la irritación de la mucosa. Las concentraciones particularmente preferentes son de entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 2,0% (p/v), y entre aproximadamente el 0,02 y aproximadamente el 1% (p/v).

Preferentemente, la composición líquida de la invención contiene del 0,01 al 0,5% (p/v), más preferentemente del 0,03 al 0,1% (p/v) de polisorbato 80, lecitina o vitamina E TPGS.

30 En algunas de las realizaciones de la invención, los agentes de enmascaramiento del sabor serán también excipientes útiles. Un mal sabor de las formulaciones para la inhalación es extremadamente desagradable e irritante. La sensación de mal sabor tras la inhalación es el resultado de la deposición directa de gotitas de aerosol en la región oral y faríngea tras la inhalación oral, del transporte del fármaco desde la nariz a la boca tras la inhalación nasal, y del transporte del fármaco desde las vías respiratorias a la boca relacionada con el aclaramiento mucociliar en el sistema respiratorio. Tal como se usa en la presente memoria, un agente enmascarador del sabor es cualquier compuesto o mezcla de compuestos farmacéuticamente aceptable capaz de mejorar el sabor de un sistema acuoso, independientemente del mecanismo mediante el cual se produce la mejora. Por ejemplo, el agente enmascarador del sabor puede tapar el mal gusto, es decir, puede reducir la intensidad con la que es percibido, o puede corregir el sabor añadiendo otro sabor, típicamente más agradable, a la composición, mejorando de esta manera la impresión organoléptica total. Otros mecanismos de enmascaramiento del sabor son formación de complejos, encapsulación, incorporación o cualquier otro tipo de interacción entre el fármaco y otros compuestos de la composición.

45 El agente enmascarador del sabor puede ser seleccionado de entre el grupo de edulcorantes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, sacarina, aspartamo, ciclamato, sucralosa, acesulfamo, neotamo, taumatina y neohesperidina, incluyendo sus sales y solvatos, tales como, por ejemplo, la sal de sodio de sacarina y la sal de potasio de acesulfamo. Además, pueden usarse azúcares tales como sacarosa, trehalosa, fructosa y lactosa, o alcoholes de azúcar, tales como xilitol, manitol e isomaltol. Otros agentes enmascaradores del sabor útiles incluyen tensioactivos farmacéuticamente aceptables, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico y ácido láctico, y aminoácidos, tales como arginina. También pueden usarse sabores aromáticos, tales como los ingredientes de aceites esenciales (tales como mentol, timol y cineol) para mejorar el sabor y la tolerabilidad de la composición según la invención.

50 En ciertas realizaciones, pueden añadirse excipientes que aumentan la adherencia de la composición según la invención a las superficies de la mucosa de las vías respiratorias. Esto puede contribuir, por ejemplo, a un mayor tiempo de residencia de la composición en el sitio de aplicación y a una eficacia mejorada del fármaco. Dichos excipientes pueden ser excipientes mucoadhesivos, excipientes que aumentan la viscosidad y/o agentes formadores de gel. Los ejemplos son

polímeros tales como polivinilpirrolidona, dextranos, almidones modificados, quitosano, carbómeros y derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa y líquidos viscosos, tales como propilenglicol y glicerol.

5 Pueden añadirse otros excipientes por su efecto ventajoso sobre las vías respiratorias. Por ejemplo, puede añadirse una sal de magnesio tal como gluconato de magnesio. Se conoce que el magnesio aumenta la actividad enzimática de la Dornasa alfa, una enzima que reduce la viscosidad del moco. Esto es especialmente útil en la infección bacteriana y la inflamación ya que el moco respiratorio se vuelve entonces más viscoso y purulento. Además, la baja permeabilidad del anión gluconato puede facilitar el aclaramiento mucociliar. Además, el gluconato de magnesio puede tener un efecto citoprotector y anti-oxidante biológico.

10 Preferentemente, la composición según la invención se formula como una solución molecular de arbekacina. Sin embargo, el agente activo (arbekacina) también puede ser dispersado coloidalmente en el líquido acuoso. Sistemas portadores coloidales, tales como micelas, micelas mixtas, complejos coloidales y liposomas pueden ser útiles para la administración dirigida del agente activo.

15 Según un aspecto adicional de la invención, las composiciones farmacéuticas según la invención se usan en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o inferiores. En particular, dichas enfermedades son causadas por o pueden estar relacionadas con infecciones bacterianas, donde las bacterias son susceptibles a la arbekacina.

20 El procedimiento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad comprende la etapa de aerosolización de la composición y dejar que un paciente inhale el aerosol producido de esta manera. Un aerosol se define en la presente memoria como un sistema que comprende una fase gaseosa continua y, dispersada en la misma, una fase discontinua o dispersa de líquido y/o partículas sólidas. Los aerosoles que comprenden una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua se denominan a veces "aerosoles líquidos" o, probablemente, más apropiadamente, "líquidos aerosolizados".

25 En esta realización, la fase dispersa se compone esencialmente de gotitas de líquido. Las gotitas de la fase dispersa comprenden arbekacina en un entorno líquido. El entorno líquido es principalmente una fase acuosa, con o sin excipientes adicionales, tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la fase líquida contiene arbekacina en una solución molecular o dispersión coloidal. La persona con conocimientos en la materia entenderá que las características y preferencias con respecto a la composición líquida, tal como se ha divulgado anteriormente en la presente memoria, pueden ser aplicadas también a la fase dispersa del aerosol generado a partir de la misma y viceversa.

30 La fase gaseosa continua del aerosol puede ser seleccionada de entre cualquier gas o mezcla de gases que sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el gas puede ser simplemente aire o aire comprimido, que es más común en la terapia de inhalación que usa nebulizadores como generadores de aerosol. De manera alternativa, pueden usarse otros gases y mezclas de gases, tales como aire enriquecido con oxígeno, dióxido de carbono o mezclas de nitrógeno y oxígeno.

35 La fase dispersa del aerosol preparado a partir de las composiciones de la invención exhibe preferentemente un diámetro aerodinámico medio en masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 μm y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 μm o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 μm . El MMAD se mide usando procedimientos de impacto en cascada para aerosoles líquidos y describe el diámetro por debajo del cual está contenido el 50% de la masa de fármaco en aerosol, en otras palabras, el 50% de la masa de fármaco está contenida en gotitas que tienen un diámetro menor que el MMAD.

40 Otro parámetro que describe la fase dispersa del aerosol es la distribución del tamaño de partícula de las partículas o gotitas de líquido aerosolizado. La desviación estándar geométrica (GSD) es una medida usada frecuentemente para indicar la amplitud de la distribución de tamaño de partícula o gotita de las partículas o gotitas de aerosol generadas.

45 La selección del MMAD preciso dentro del intervalo descrito anteriormente debería tener en cuenta la región o el tejido objetivo para la deposición del aerosol. Por ejemplo, el diámetro de gotita óptimo variará en función de si se desea una inhalación oral o nasal, y si se centra en una administración orofaríngea, bronquial, pulmonar, nasal y/o a través de los senos paranasales. Además, la edad de los pacientes y su patrón de respiración pertenecen a los factores importantes que determinan el tamaño de partícula óptimo para la administración de fármacos a los pulmones.

Para el tratamiento de las vías respiratorias superiores, en particular la mucosa nasosinusal, el complejo osteomeatal y las cavidades paranasales, un MMAD en el intervalo de 2,0 a 4,5 μm es particularmente adecuado.

50 Si el aerosol está destinado a la administración pulmonar, tiene preferentemente un MMAD menor de 5,0 μm . Preferentemente, el MMAD está comprendido en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD comprendido en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,2, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 o, más preferentemente, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,6. Dichos parámetros de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula son particularmente útiles para conseguir

una alta concentración de fármaco local en los pulmones, incluyendo los bronquios y los bronquiolos, con relación a la cantidad de fármaco que se aerosoliza. En este contexto, debe considerarse que una deposición pulmonar profunda requiere un MMAD más pequeño que la deposición en las vías aéreas centrales y que para los bebés y los niños pequeños son más preferentes los tamaños de gotita más pequeños comprendidos en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μm .

El aerosol puede ser generado con cualquier generador de aerosol convencional. Tal como se usa en la presente memoria, un generador de aerosol es un dispositivo o una combinación de dispositivos capaces de generar y emitir un aerosol. Según la presente invención, el dispositivo es capaz de aerosolizar un material líquido en una fase líquida dispersa. Típicamente, dicho dispositivo se conoce como un nebulizador. Dependiendo del tipo y el modelo de dispositivo, el generador de aerosol de la invención puede requerir o incluir un compresor. En otras palabras, la expresión generador de aerosol se usa para el aparato o montaje completo requerido para producir y emitir un aerosol y administrar el aerosol a un paciente animal o humano. Preferentemente, el nebulizador se selecciona de entre nebulizadores de tipo chorro, de ultrasonidos, piezoeléctricos, colisión de chorro, electrohidrodinámicos, de fuerza capilar, de membrana perforada, o de membrana perforada vibrante.

Un generador de aerosol preferente para la aplicación de un aerosol en las vías respiratorias superiores es un nebulizador que genera el aerosol a través de un principio de membrana vibratoria perforada, tal como el dispositivo conocido como eFlow[®], pero que es también capaz de emitir un aerosol pulsante. Este tipo de nebulizador tiene una pieza puntiaguda para dirigir el flujo de aerosol a la nariz. Los aerosoles generados por dicho un nebulizador electrónico modificado pueden llegar a las cavidades nasosinusales o paranasales mucho mejor que cuando el aerosol se genera de una manera continua. Las ondas de presión pulsante consiguen una ventilación más intensiva de los senos de manera que un aerosol aplicado de manera concomitante se distribuye mejor en estas cavidades. Los ejemplos de dichos dispositivos electrónicos de nebulización se divulgan en el documento WO 2009/027095.

Si el uso deseado es la administración del agente activo (es decir, arbekacina) a un sitio afectado (o potencialmente afectado) de las vías respiratorias inferiores, tales como los bronquios o los pulmones profundos, es particularmente preferente que se seleccione un nebulizador piezoeléctrico, electro-hidrodinámico o de tipo membrana perforada para generar el aerosol. Los ejemplos de nebulizadores adecuados incluyen las familias de dispositivos I-Neb[®], Micro Air[®], Multisonic[®], Respimate[®], eFLOW[®], AeroNeb[®], AeroNeb Pro[®] y AeroDose[®]. Un nebulizador particularmente preferente para dirigir el fármaco a las vías respiratorias inferiores es el nebulizador electrónico de membrana vibratoria eFLOW[®].

Otro concepto de nebulizador preferente es eFlow[®] Closed System, en investigación, tal como se describe en el documento WO 2007/020073. Este sistema es un nebulizador de membrana vibratoria adaptado en el que una ampolla que contiene una solución de fármaco puede ser insertada en la tapa de cierre del depósito del nebulizador. La ampolla, tal como se describe en el documento EP 2 062 608, sólo se abre cuando la tapa del nebulizador es cerrada por un sistema de apertura incorporado en el nebulizador. Esto permite que la solución de fármaco fluya inmediatamente al recipiente del nebulizador, lo que conduce, de esta manera, a una dosificación más precisa y reproducible asociada con pérdidas de aerosol reducidas.

Un concepto de nebulizador particularmente preferente para la aplicación de arbekacina según la invención es un nebulizador de membrana vibratoria perforada que está diseñado para ser colocado en el circuito de tubos de un sistema ventilador en un entorno de hospital. Dichos nebulizadores se describen en el documento WO 2009/135871. La nebulización de las composiciones de arbekacina de la invención con dicho sistema nebulizador es particularmente ventajosa para el tratamiento, por ejemplo, de la neumonía adquirida en hospital, la neumonía extrahospitalaria, la neumonía asociada a ventilación mecánica (HAP, CAP, VAP) y otras enfermedades respiratorias que requieren tratamiento en un hospital.

Independientemente de si está adaptado para la administración pulmonar o a través de los senos paranasales, preferentemente el nebulizador debería ser seleccionado o adaptado para ser capaz de aerosolizar una dosis unitaria a una velocidad de salida preferente. Una dosis unitaria se define en la presente invención como un volumen de la composición líquida que comprende la cantidad eficaz del compuesto activo designado para ser administrado durante una única administración. Preferentemente, el nebulizador puede administrar dicha una dosis unitaria a una velocidad de al menos aproximadamente 0,1 ml/min o, suponiendo que la densidad relativa de la composición será normalmente de aproximadamente 1, a una velocidad de al menos aproximadamente 100 mg/min. Más preferentemente, el nebulizador es capaz de generar una velocidad de salida de al menos aproximadamente 0,15 ml/min o 150 mg/min, respectivamente. En realizaciones adicionales, las velocidades de salida del nebulizador son de al menos aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 ml/min.

Además, la velocidad de salida del nebulizador debería ser seleccionada para conseguir un corto tiempo de nebulización de la composición líquida. Obviamente, el tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que debe ser aerosolizada y de la velocidad de salida. Preferentemente, el nebulizador debería ser seleccionado o adaptado para ser capaz de aerosolizar un volumen de la composición líquida que comprende una dosis eficaz del compuesto activo durante

5 un intervalo no superior a aproximadamente 20 minutos. Más preferentemente, el tiempo de nebulización para una dosis unitaria no es mayor de aproximadamente 10 minutos. En una realización adicional, el nebulizador se selecciona o adapta para permitir un tiempo de nebulización por unidad de dosis no mayor de aproximadamente 6 minutos y, más preferentemente, no mayor de aproximadamente 3 minutos. En la actualidad, el más preferente es un tiempo de nebulización comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 minutos.

10 Preferentemente, el volumen de las formulaciones es bajo para permitir tiempos de nebulización cortos. El volumen, denominado también como volumen de una dosis, o un volumen de unidad de dosis, o un volumen de dosis unitaria, debería ser entendido como el volumen destinado a ser usado para una única administración. Específicamente, el volumen puede estar comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3,5 ml, preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3,5 ml. En caso de que se desee o sea útil un volumen residual, este volumen residual debería ser menor de 1 ml, más preferentemente menor de 0,5 ml y, más preferentemente, menor de 0,2 ml. El volumen nebulizado eficazmente está comprendido entonces preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 ml o entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 2,5 ml o, más preferentemente, en un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 ml o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 ml.

15 Para realizaciones específicas de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de la composición líquida acuosa definida anteriormente. El procedimiento comprende las etapas de (a) proporcionar los ingredientes de la composición; (b) combinar los ingredientes proporcionados en la etapa (a) para formar una composición líquida acuosa; (c) filtración estéril de la composición obtenida en la etapa (b); y (d) llenar la composición filtrada estéril obtenida en la etapa (c) en recipientes estériles bajo condiciones asépticas. Las etapas (a) a (d) se llevan a cabo en esta secuencia. Opcionalmente, el procedimiento puede incluir etapas adicionales, y cada una de las etapas (a) a (d) puede comprender una serie de sub-etapas.

20 Es aconsejable saturar todas las soluciones con un gas inerte tal como nitrógeno para expulsar el oxígeno para evitar la degeneración de la arbekacina que se asocia típicamente con una coloración de la solución.

25 Posteriormente, se lleva a cabo una filtración estéril de la solución acuosa resultante. La manera en la que debe seleccionarse un filtro adecuado y debe llevarse a cabo el procedimiento de filtración estéril es conocida de por sí por una persona con conocimientos en la técnica. Típicamente, se recomiendan una o dos filtraciones a través de filtros que tienen un tamaño de poro de 0,22 μm , opcionalmente con un filtro previo con un tamaño de poro de 0,45 μm .

30 El posterior relleno de la solución estéril en los recipientes finales se lleva a cabo bajo condiciones asépticas en una atmósfera saturada de gas inerte. Viales de vidrio previamente esterilizados pueden ser seleccionados como contenedores. Más preferentemente, se usan viales de plástico estériles que se fabrican en línea usando un diseño de procedimiento de soplado-llenado-sellado, en particular si el producto es envasado como unidades de dosis individuales con un volumen de dosis comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 ml. De manera alternativa, pueden usarse ampollas realizadas en aluminio o polímeros recubiertos de aluminio o de otras mezclas de materiales poliméricos adecuados como material de envasado para una aplicación de dosis unitaria que permite un llenado aséptico de la formulación de fármaco líquido.

35 Los viales soplado-llenado-sellado pueden ser conformados en un diseño con forma de botella con un cierre que puede ser retirado mediante torsión o flexión. La abertura formada de esta manera permite una dosificación gota a gota y un vaciado completo, cumpliendo con una uniformidad de distribución tal como se reivindica en las farmacopeas. La apertura puede estar diseñada además de manera que encaje en una conexión de tipo luer o una conexión de bloqueo de tipo luer. De esta manera, una jeringa común con conexión luer podría ser conectada firmemente al recipiente, por ejemplo, con el fin de recoger los contenidos del recipiente y transferirlos a un nebulizador.

40 Incluso más preferente, el vial de soplado-llenado-sellado puede ser diseñado de manera que pueda ser conectado de manera esencialmente firme con una pieza de conexión de un nebulizador adaptado correspondientemente, de manera que sea posible llenar la preparación directamente en el depósito del inhalador, tal como se describe en el documento EP 2 062 608. Un ejemplo de dicho un nebulizador adaptado es el nebulizador de membrana vibratoria perforada eFlow[®] Closed System, en investigación. El vial se coloca en la tapa de cubierta del depósito del nebulizador y es perforado montando de la tapa de cubierta en el nebulizador. Este sistema asegura que no se derrame fármaco cuando es llenado en el recipiente de medicación de un nebulizador y la dosis recomendada será dispensada según se indica en la etiqueta del medicamento.

45 Uno o más medios de envasado primario pueden ser envasados en un medio de envasado secundario, tal como una caja de cartón.

50 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, estos no deben entenderse como una restricción del ámbito de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Soluciones de 100 y 150 mg/ml de arbekacina basadas en sulfato de arbekacina (no según la invención)

5 Se preparó una solución de 100 mg/ml arbekacina (usada como su sal de sulfato) que contenía el 0,02% de Na-EDTA, como estabilizador. El pH se ajustó con ácido sulfúrico y su osmolalidad se ajustó mediante la adición de cloruro de sodio. Además, se preparó una formulación de arbekacina de 150 mg/ml (con la arbekacina usada como su sal de sulfato) que también contenía el 0,02% de Na-EDTA como estabilizador. Las formulaciones se filtraron en condiciones estériles y se llenaron en viales de vidrio. La concentración de arbekacina de ambas formulaciones se expresó como la concentración de la base. La composición de las formulaciones se muestra en la Tabla 1. La relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina se muestra también en la Tabla 1. Los parámetros fisicoquímicos se muestran en la Tabla 2. Este ejemplo es para la comparación.

Tabla 1. Composición de las soluciones de sulfato de arbekacina con relación de cantidad molar de iones cloruro a cantidad molar de arbekacina (Relación Cl:ABK)

	Arbekacina 100 mg/ml	Arbekacina 150 mg/ml
Sulfato de arbekacina	14 g	21 g
Na-EDTA	0,02 g	0,02 g
NaCl	0,27 g	0,20 g
H ₂ SO ₂ 1 N	c.s.p pH 7	c.s.p. pH 7
Agua purificada	para 100 ml	para 100 ml
Relación Cl:ABK	0,25:1	0,13:1

15 Tabla 2 Parámetros físico-químicos de las soluciones de sulfato de arbekacina

	Arbekacina 100 mg/ml	Arbekacina 150 mg/ml
pH (después del ajuste)	7,16	7,12
Osmolalidad (mOsmol/kg)	299	378
Viscosidad (mPa.s)	1,69	2,32
Densidad (g/cm ³)	1,0645	1,0961
Tensión superficial [mN/m]	72,27	72,49
Apariencia óptica	Solución transparente, libre de partículas	Solución transparente, libre de partículas

El rendimiento del aerosol de ambas formulaciones se evaluó con un sistema eFlow[®] Inline de investigación. Se midieron el diámetro medio en masa (MMD) y la distribución de tamaño de partícula (Desviación Estándar Geométrica, GSD) así como la Tasa Global de salida (TOR). El diámetro medio en masa (MMD) se midió mediante difracción láser. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Rendimiento del aerosol de soluciones de sulfato de arbekacina

Formulación de arbekacina	MMD [µm]	GSD	TOR [mg/min]	% < 5µm	% < 3,33 µm
100 mg/ml	2,96	1,48	396	89,70	59,93
150 mg/ml	2,86	1,42	319	94,59	66,42

Tabla 4. Asignación de espectro ¹H-RMN del clorhidrato de arbekacina

δ (ppm)	Intensidad	Multiplicidad	Asignación
1,61	1H	m	4'a
1,70	1H	ddd (J=12,7, 12,7, 12,7 Hz)	2a
1,91-2,07	4H	m	3', 3'''a, 4'b
2,13	1H	m	2b
2,18	1H	m	3'''b
3,10	1H	dd (J=7,7, 13,4 Hz)	6'a
3,19	2H	dd (J=7,3, 7,3 Hz)	4'''
3,25	1H	dd (J=3,3, 13,4 Hz)	6'b
3,28	1H	m	3
3,39	1H	dd (J=10,3, 10,3 Hz)	3''
3,54	1H	m	2'
3,67	1H	dd (J=10,3, 10,3 Hz)	4''
3,74-3,88	6H	m	2'', 4, 5, 6, 6''
4,03	1H	m	5''
4,09	1H	m	1
4,23	1H	m	5'
4,29	1H	dd (J=3,8, 9,3 Hz)	2'''
5,18	1H	d (J=3,8 Hz)	1''
5,73	1H	d (J=3,5 Hz)	1'

Tabla 5. Asignación del espectro ¹³C-RMN del clorhidrato de arbekacina

δ (ppm)	Asignación	δ (ppm)	Asignación	δ (ppm)	Asignación
20,9	3'	49,1	1	75,1	5
25,7	4'	55,0	3''	80,0	4
30,8	3'''	59,8	6''	80,6	6
32,2	2	65,7	5'	95,1	1''
37,0	4'''	65,9	4''	98,0	1'''
42,7	6'	68,3	2''	175,4	1''''
48,9	2'	69,6	2'''		
48,9	3	72,1	5''		

5

La rotación óptica [α]_D²⁰ se determinó según la Farmacopea Japonesa (Sección 2.49) (después del secado, 0,25 g/25 ml

de agua, 100 mm). Tal como se muestra en la Tabla 6, la rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ del clorhidrato de arbekacina era de +79,8

Tabla 6. Resultados de las mediciones de rotación óptica

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Valor indicado
Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	+80,2°	+79,6°	+79,6°	+79,8°	+80°

- 5 Se llevó a cabo un ensayo para cloruro mediante cromatografía iónica bajo las condiciones siguientes: Solución de muestra: 7 mg (después del secado)/200 ml; Solución estándar: Cl^- 8 mg/l y Cl^- 6 mg/l (para la curva de calibración mediante dos puntos de concentración); Detector: detección de conductividad eléctrica; Columna: AS12A (4 x 200 mm, DIONEX), AG12A (4 x 50 mm, DIONEX); Temperatura de columna: temperatura constante de aproximadamente 35°C; Fase móvil: DIONEX eluyente de intercambio aniónico AS12A (2,7 mmol/l Na_2CO_3 /0,3 mmol/l NaHCO_3), caudal de fase móvil: 1,5 ml por minuto; Volumen de inyección de la solución: 25 μl . Los resultados se muestran en la Tabla 7. El contenido de cloruro era del 19,66%.

Tabla 7. Resultado analítico del ensayo para cloruro

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Valor indicado
Contenido de cloruro	19,55%	19,70%	19,73%	19,66%	19,7%

- 15 En base al cálculo en la Tabla 8, se considera que el número de unidades clorhidrato en el clorhidrato de arbekacina es de 3,5 a 4,0.

Tabla 8. Valor teórico del contenido de clorhidrato en el clorhidrato de arbekacina

Nº (x) de unidades clorhidrato	Peso molecular del cloruro [g/mol]	Peso molecular total [g/mol]	Contenido de cloruro [%]
3,5	124,08550	680,23225	18,24
3,6	127,63080	683,87834	18,66
3,7	131,17610	687,52444	19,07
3,8	134,72140	691,17053	19,49
3,9	138,26670	694,81663	19,89
4,0	141,81200	698,46272	20,30

Fórmula molecular del clorhidrato de arbekacina: $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_{10} \times \text{HCl}$. Peso molecular de la base libre de arbekacina: 552,61896 g/mol, peso molecular de cloruro: 35,453 g/mol

Ejemplo 3

20 Comparación de las soluciones de sulfato de arbekacina y clorhidrato de arbekacina en un modelo de tos en cobaya

- Se usó un modelo de inducción de tos en cobaya para investigar las diferencias en la inducción de la tos entre las formas de sulfato y clorhidrato de arbekacina. Las sustancias ensayadas eran sulfato de arbekacina ($\text{ABK-H}_2\text{SO}_4$) y clorhidrato de arbekacina (ABK-HCl), disponibles comercialmente, que se prepararon a partir de base libre de arbekacina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. La concentración de las soluciones de dosificación se ajustó para que fuera de 25 mg/ml. Además, se usó solución salina fisiológica como un agente de control negativo mientras que se usó ácido cítrico (30 mg/ml) como un agente de control positivo.

Se usaron cobayas Hartley machos para el experimento, con 10 animales por grupo. Se introdujo una cobaya con una placa de caucho delgada flexible fijada al cuello dentro de una caja compuesta de dos cámaras, que estaban ventiladas mediante aspiración a un caudal constante usando una bomba de succión (PUL123-KS-650, M·I·P·S Corporation). La tos

se detectó en base a los siguientes indicadores: observación de los síntomas, análisis de un patrón de respiración en el lado del soma por un procedimiento pletismógrafo de doble flujo usando un dispositivo de medición de respiración multifuncional (Win Pulmos-I, M-I-P-S Corporation), y los cambios de presión en las cámaras del lado de cabeza y del lado del soma medidos por un transductor de presión (kit de supervisión de presión arterial, Japón Becton, Dickinson and Company). El caso en el que se observó un movimiento de tos en la observación de síntomas junto con cambios típicos en la presión en las cámaras del lado de la cabeza y del lado del soma y en el patrón de respiración del lado del soma al toser, se determinó que era un reflejo de tos. Las sustancias de ensayo se nebulizaron usando un nebulizador electrónico de membrana vibratoria (eFlow[®], PARI Pharma GmbH) y el aerosol se introdujo en la cámara del lado de cabeza de manera que una cobaya bajo respiración espontánea lo inhaló durante 10 minutos. A continuación, se llevó a cabo un recuento de la ocurrencia de reflejo de tos.

Los resultados se muestran en la Tabla 9. Cada valor representa la media \pm desviación estándar, n = 10.

Las concentraciones de arbekacina usadas en este ejemplo no son según la invención.

Tabla 9. Número de eventos de tos durante 10 minutos después de la exposición de las cobayas a las sustancias inhaladas

Sustancia	Dosis (mg/ml)	Reflejo de tos (recuento/10 min)
Solución salina	-	0,9 \pm 1,3
Ácido cítrico	30	20,1 \pm 6,3 ⁽¹⁾
Sulfato de arbekacina	25	8,7 \pm 6,3
Clorhidrato de arbekacina	25	3,5 \pm 2,0 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Ensayo de suma de rangos de Wilcoxon: solución salina vs ácido cítrico: P < 0,001

⁽²⁾ Ensayo de suma de rangos de Wilcoxon: sulfato de arbekacina vs clorhidrato de arbekacina: P < 0,05

15

En comparación con el grupo con solución salina fisiológica, el número de ocurrencias de reflejo de tos en el grupo de ácido cítrico fue significativamente mayor. Con respecto a la arbekacina, el número de ocurrencias de reflejo de tos fue significativamente menor en el grupo clorhidrato de que en el grupo sulfato.

De esta manera, se demostró que, con respecto a la arbekacina, la inducción de tos por la forma clorhidrato era más débil que por la forma sulfato.

20

Ejemplo 4

Solución de 150 mg/ml y 100 mg/ml de clorhidrato de arbekacina a partir de base de arbekacina

Se disolvieron 0,9 g de base de arbekacina en 4 g de una solución al 0,5% de cloruro de sodio (p/p), resultando en una solución muy alcalina con un pH de 10,96. El pH se ajustó a 6,77 usando ácido clorhídrico (solución de HCl al 32% (p/p)) y se añadió una solución al 0,5% (p/p) de cloruro sódico hasta un peso final de 6 g. La relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina era de aproximadamente 3,7:1.

25

La formulación se filtró bajo condiciones estériles y asépticas. La osmolalidad de la formulación era de 1.379 mOsmol/kg, que es bastante alta. Sin embargo, inesperadamente, tras la inhalación, la formulación fue tolerada mucho mejor en comparación con la formulación a base de sulfato de arbekacina descrita en el Ejemplo 1. La formulación a base de cloruro no indujo un reflejo de tos.

30

Se diluyó 1 ml de la formulación anterior de 150 mg/ml con 0,5 ml de una solución al 0,9% de cloruro de sodio (p/p), resultando en una formulación de arbekacina de 100 mg/ml basada en cloruro de arbekacina. La dilución con una solución al 0,9% (p/p) de cloruro de sodio conduce a una relación calculada de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina de aproximadamente 4:1.

Además, esta formulación fue mejor tolerada en comparación con la formulación de sulfato de arbekacina descrita en el Ejemplo 1 y no indujo un reflejo de tos.

35

Ejemplo 5

Evaluación de diferentes relaciones de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina

Se prepararon cuatro formulaciones con diferentes relaciones de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina (base libre) tal como se muestra en la Tabla 10. Todas las formulaciones contenían 150 mg/ml de base libre de arbekacina.

5

Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de formulaciones de arbekacina con diferentes relaciones de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina (Cl:ABK)

	Formulación A pH ajustado con HCl	Formulación B pH ajustado con HCl y 2,75% (p/v) de H ₂ SO ₄	Formulación C pH ajustado con HCl y 5,8% (p/v) de H ₂ SO ₄	Formulación D pH ajustado con H ₂ SO ₄
Base de arbekacina	15 g	15 g	15 g	
Sulfato de arbekacina ⁽³⁾				21 g
NaCl	0,25 g	0,25 g	0,25 g	0,25 g
HCl ⁽¹⁾	15,00 g	9,28 g	2,55 g	
H ₂ SO ₄ ⁽²⁾		2,75 g	5,80 g	0,86 g
NaOH 1N	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Agua pura	para 100 ml	para 100 ml	para 100 ml	para 100 ml
Relación Cl:ABK	5,17:1	3,16:1	0,98:1	0,16:1
Relación Sulfato:ABK	0:1	0,98:1	2,07:1	~2,5:1
pH	5,30	5,44	5,24	5,19
Osmolalidad [mOsmol/kg]	1.291	947	578	362
Aspecto óptico	Solución transparente, libre de partículas	Solución transparente, libre de partículas	Solución transparente, libre de partículas	Solución transparente, libre de partículas

⁽¹⁾ Concentración de la solución de HCl usada para el ajuste del pH: 32% (p/p)

⁽²⁾ Concentración de la solución de H₂SO₄ usada para el ajuste del pH: 95-98% (p/p)

⁽³⁾ La potencia del sulfato de arbekacina es 716 µg/mg. 21 g de sulfato de arbekacina corresponden a 15 g de base de arbekacina.

10

Tres voluntarios varones inhalaban las cuatro formulaciones con un nebulizador electrónico de membrana vibrante eFlow® (PARI Pharma GmbH) en un experimento ciego. Todos los voluntarios experimentaron tos inmediata tras la inhalación de Formulación D. Las Formulaciones A, B y C fueron mucho mejor toleradas que la Formulación D. Las personas en el ensayo no describieron en absoluto efectos adversos o sólo mencionaron tos leve y tolerable para estas tres formulaciones.

15

Los mismos voluntarios participaron en el experimento descrito en el Ejemplo 1 e informaron de que las Formulaciones A, B y C era más tolerables que la formulación del Ejemplo 1 que sólo contenía 100 mg/ml de arbekacina. La mejor tolerabilidad tras la inhalación de las Formulaciones A, B y C en comparación con la Formulación D estaba relacionada con la mayor relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina.

Ejemplo 6

Efecto terapéutico de la inhalación de arbekacina sobre la neumonía experimental causada por *Pseudomonas aeruginosa* en ratones neutropénicos

El efecto terapéutico de la inhalación de arbekacina sobre la neumonía experimental en ratones neutropénicos, causada

por *P. aeruginosa*, se comparó con el efecto terapéutico de la amikacina y la tobramicina.

La ciclofosfamida (Sigma-Aldrich Co.) se disolvió en solución salina fisiológica. Ratones machos Crlj:CD1 (ICR) de cuatro a cinco semanas de edad fueron inmunosuprimidos mediante inyección intraperitoneal de 150 y 100 mg/kg de solución de ciclofosfamida 4 días y 1 día antes de la infección, respectivamente. Posteriormente, se indujo una infección pulmonar mediante una inoculación intranasal de *P. aeruginosa* resistente a amikacina y tobramicina que tenía la región *aac(6)-lae* que codifica una enzima modificadora de aminoglucósido. Los antibióticos disueltos en solución salina se administraron a cada ratón usando un nebulizador electrónico de membrana vibratoria (eFlow[®], PARI Pharma GmbH, caudal de pulverización: aproximadamente 0,5 ml/min) dos horas después de la infección, y se llevó a cabo un recuento de las células viables por cada pulmón 20 horas después de la infección. En cuanto a las dosis de arbekacina, se establecieron tres niveles de 3, 10 y 30 mg/ml, y las respectivas dosis de amikacina y tobramicina estaban en tres niveles de 10, 30 y 100 mg/ml. La duración de la inhalación fue de cinco minutos. Mientras tanto, la solución salina fisiológica se administró a un grupo de control sin tratamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Los resultados muestran que arbekacina, amikacina y tobramicina redujeron significativamente los recuentos de células viables en el pulmón a todos los niveles de dosis en comparación con el grupo de control sin tratamiento. Además, el efecto terapéutico de la arbekacina fue significativamente superior a los de la amikacina y la tobramicina a la misma dosis (10 o 30 mg/ml).

Las concentraciones de arbekacina usadas en este ejemplo no son según la invención.

Tabla 11. Efecto terapéutico de diferentes antibióticos en un modelo de ratón⁽¹⁾ de infección respiratoria causada por una cepa de *P. aeruginosa*⁽²⁾ resistente a amikacina y tobramicina

Grupo de control	Nivel de fármaco (mg/ml)	Nº de células viables intrapulmonarmente (\log_{10} UFC/pulmón) ⁽³⁾	Resultado de ensayo (comparado con el grupo de control sin tratamiento ⁽⁴⁾)	Ensayo de resultado (comparado con amikacina ⁽⁴⁾)	Ensayo de resultado (comparado con tobramicina ⁽⁴⁾)
Grupo de control sin tratamiento	-	6,90 ± 0,41	n.a.	n.a.	n.a.
Arbekacina	3	4,07 ± 2,18	P ≤ 0,01	n.a.	n.a.
	10	2,20 ± 0,99	P ≤ 0,001	P ≤ 0,01	P ≤ 0,01
	30	1,98 ± 0,83	P ≤ 0,001	P ≤ 0,01	P = 0,10
Amikacina	10	5,65 ± 1,55	P ≤ 0,01	n.a.	n.a.
	30	4,46 ± 1,68	P ≤ 0,001	n.a.	n.a.
	100	2,65 ± 1,74	P ≤ 0,001	n.a.	n.a.
Tobramicina	10	5,74 ± 1,57	P ≤ 0,05	n.a.	n.a.
	30	3,48 ± 1,85	P ≤ 0,001	n.a.	n.a.
	100	3,53 ± 1,88	P ≤ 0,001	n.a.	n.a.

⁽¹⁾ Modelo de ratón: ratón macho Crlj: CD1 (ICR), 10 ratones por grupo

⁽²⁾ Cepa usada: *P. aeruginosa* MSC17707 (que tiene *aac(6)-lae* que codifica una enzima modificadora de aminoglucósidos y resistente a amikacina y tobramicina)

⁽³⁾ Valor medio ± desviación estándar

⁽⁴⁾ Ensayo Steel

20

Ejemplo 7

Soluciones de clorhidrato de arbekacina de 150, 125, y 100 mg/ml a partir de base de arbekacina

Se preparó una formulación de clorhidrato de arbekacina adicional que contenía 150 mg/ml como en el Ejemplo 4, pero se usó agua destilada en lugar de la solución de cloruro de sodio al 0,5% (p/p). El pH de la solución se ajustó a 7,15 con una solución de HCl al 32% (p/p). Aunque la formulación del Ejemplo 4 fue bien tolerada, la omisión de NaCl permite reducir algo la osmolalidad de las formulaciones, de manera que se mejora adicionalmente su tolerabilidad. La osmolalidad medida en la formulación final fue de 1.091 mOsmol/kg. La relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina era de aproximadamente 3,5:1.

Posteriormente, se prepararon dos diluciones de esta formulación con agua destilada. Esto resultó en una formulación con 125 mg/ml de arbekacina y una osmolalidad de 882 mOsmol/kg y una solución con 100 mg/ml de arbekacina y una osmolalidad de 680 mOsmol/kg. La relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina en estas formulaciones era también de aproximadamente 3,5:1.

Ejemplo 8

Formulaciones de clorhidrato de arbekacina para inhalación

Para una mejora de la dispensabilidad y la lubricación de superficies, las formulaciones de sal de clorhidrato de arbekacina pueden contener además un tensioactivo de naturaleza iónica o no iónica. Las composiciones que contienen además diferentes excipientes para reducir la tensión superficial se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 12. Formulaciones acuosas de clorhidrato de arbekacina para inhalación

Formulación	1	2	3
Base de arbekacina	12 g	12 g	12 g
Na-EDTA	0,02 g	0,02 g	0,02 g
Polisorbato 80	0,05 g	-	-
Lecitina	-	0,02 g	-
Vitamina E TPGS	-	-	0,03 g
NaCl	0,20 g	0,20 g	0,20 g
HCl	c.s. para pH 5,0	c.s. para pH 5,0	c.s. para pH 5,0
Agua purificada	para 100 ml	para 100 ml	para 100 ml

Ejemplo 9

Solución de 150 mg/ml de clorhidrato de arbekacina con pH 3

Se disolvieron 15,0 g base de arbekacina y 0,25 g de NaCl en aproximadamente 70 g agua purificada. El pH se ajustó a aproximadamente 3 usando ácido clorhídrico (32% p/p) y solución 1 N de hidróxido de sodio. Se añadió agua purificada hasta 100 ml después del ajuste del pH y la formulación se caracterizó fisicoquímicamente. El pH de la formulación resultante era de 3,1. La formulación tenía una osmolalidad de 1.288 mOsmol/kg, la tensión superficial era de 73,62 mN/m y se midió una viscosidad de 1,81 mPa·s. La formulación era una solución transparente, que estaba libre de partículas.

Ejemplo 10

Determinación de la osmolalidad

Para comparar la osmolalidad de la sal de clorhidrato y la sal sulfato de arbekacina, se prepararon soluciones acuosas de clorhidrato de arbekacina y sulfato de arbekacina con una concentración de base libre de arbekacina de 150 mg/ml. Mientras que se usó agua destilada para disolver la base libre de arbekacina en el ensayo A, se usó una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,25% (p/p) en el ensayo B. Las soluciones preparadas se dividieron en diferentes alícuotas cuyo pH se ajustó con cualquiera de entre ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (resultando en soluciones de clorhidrato de arbekacina y soluciones de sulfato de arbekacina, respectivamente) para obtener soluciones con un pH de aproximadamente 8,0, 7,0, 6,5 y 5,7. Se midió la osmolalidad de estas soluciones. Además, la osmolalidad se midió en una mezcla de estas soluciones de clorhidrato de arbekacina y sulfato de arbekacina (relación 9:1; se mezclaron soluciones con el mismo pH) para evaluar los cambios de la osmolalidad por la adición de solución de sulfato de

arbekacina a solución de clorhidrato de arbekacina.

Tabla 13. Osmolalidad y pH de las soluciones de arbekacina cuando se usa agua destilada para disolver la base libre de arbekacina (Ensayo A)

Relación de solución de clorhidrato de arbekacina a solución de sulfato de arbekacina					
100:0		90:10		0:100	
Osmolalidad	pH	Osmolalidad	pH	Osmolalidad	pH
918	7,95	862	8,04	359	8,09
1009	7,05	944	7,16	304	7,20
1073	6,51	986	6,49	281	6,67
1263	5,72	1160	5,72	280	5,86

5 Tabla 14. Osmolalidad y pH de las soluciones de arbekacina cuando se usa una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,25% (p/p) para disolver la base libre de arbekacina (Ensayo B)

Relación de solución de clorhidrato de arbekacina a solución de sulfato de arbekacina					
100:0		90:10		0:100	
Osmolalidad	pH	Osmolalidad	pH	Osmolalidad	pH
977	8,08	928	8,09	438	8,07
1101	7,16	1028	7,17	375	7,26
1150	6,47	1066	6,49	356	6,60
1171	5,75	1091	5,75	374	5,78

Ejemplo 11

Formulaciones de 100 mg/ml de arbekacina

10 Las formulaciones de 100 mg/ml arbekacina se prepararon usando una mezcla de ácido clorhídrico (HCl) y ácido sulfúrico (H₂SO₄) para ajustar el pH, tal como se muestra en la Tabla 15. La Formulación B contenía además el 0,25% de NaCl. Las formulaciones se caracterizaron con respecto a su osmolalidad, pH y aspecto visual.

Tabla 15. Formulaciones de 100 mg/ml de arbekacina

	Formulación A	Formulación B
Relación Cl : ABK	0,85	1,09
Base de arbekacina	10 g	10 g
NaCl	-	0,25
HCl (32% p/p)	1,76	1,76
H ₂ SO ₄ (95-98% p/p)	3,94	3,94
NaOH 1N	c.s.	c.s.
Agua purificada	para 100 ml	para 100 ml

ES 2 532 667 T3

(Cont.)

pH (después de ajuste)	5,29	5,29
Osmolalidad (mOsmol/kg)	336	411
Aspecto óptico	Solución transparente, libre de partículas	Solución transparente, libre de partículas

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida acuosa que comprende iones de cloruro y arbekacina, en la que la concentración de arbekacina, calculada como base libre, es de al menos 100 mg/ml y la relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina es de al menos 0,9:1.
- 5 2. Composición farmacéutica líquida acuosa según la reivindicación 1, en la que la cantidad molar de iones sulfato en la composición no es mayor del 200% en moles de la cantidad molar de arbekacina.
3. Composición farmacéutica líquida acuosa según la reivindicación 1 o 2, en la que la relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina es de al menos 3:1.
- 10 4. Composición farmacéutica líquida acuosa según la reivindicación 3, en la que la relación de la cantidad molar de iones cloruro a la cantidad molar de arbekacina es de al menos 5:1.
5. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición está sustancialmente libre de iones sulfato.
6. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición tiene una osmolalidad de al menos 350 mOsmol/kg.
- 15 7. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición tiene una osmolalidad de 550 a 1.500 mOsmol/kg.
8. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición tiene un pH de 3 a 7.
- 20 9. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición tiene un pH de 5 a 7.
10. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la arbekacina está disuelta molecular o coloidalmente.
- 25 11. Composición farmacéutica líquida acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o inferiores, en la que el procedimiento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad comprende la etapa de aerosolizar la composición y dejar que un paciente inhale el aerosol producido de esta manera.
12. Clorhidrato de arbekacina.

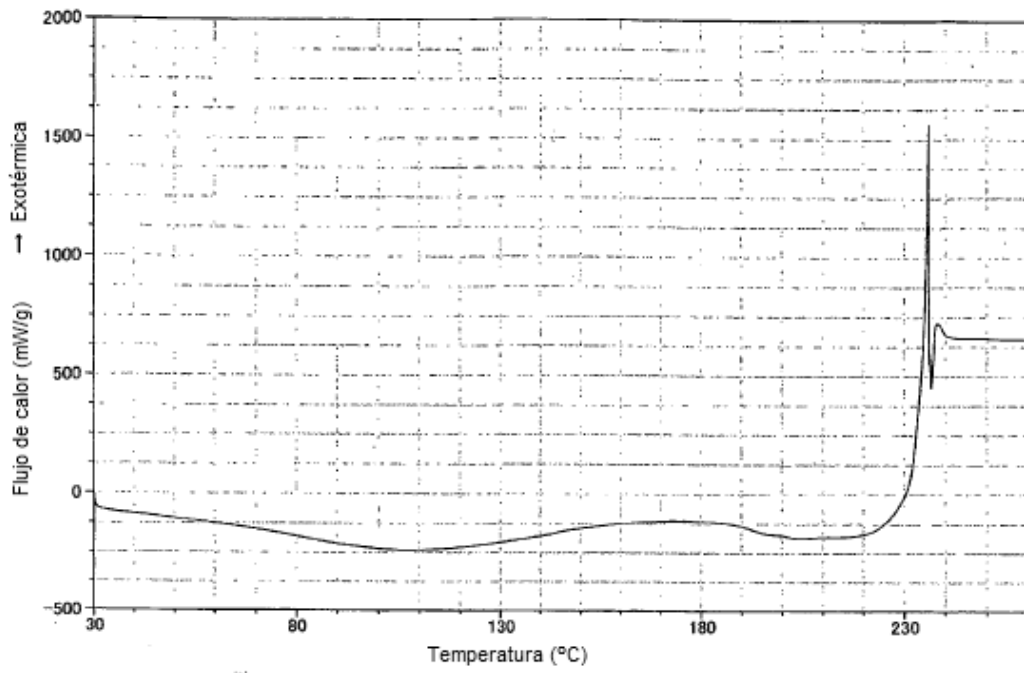


Fig. 1.

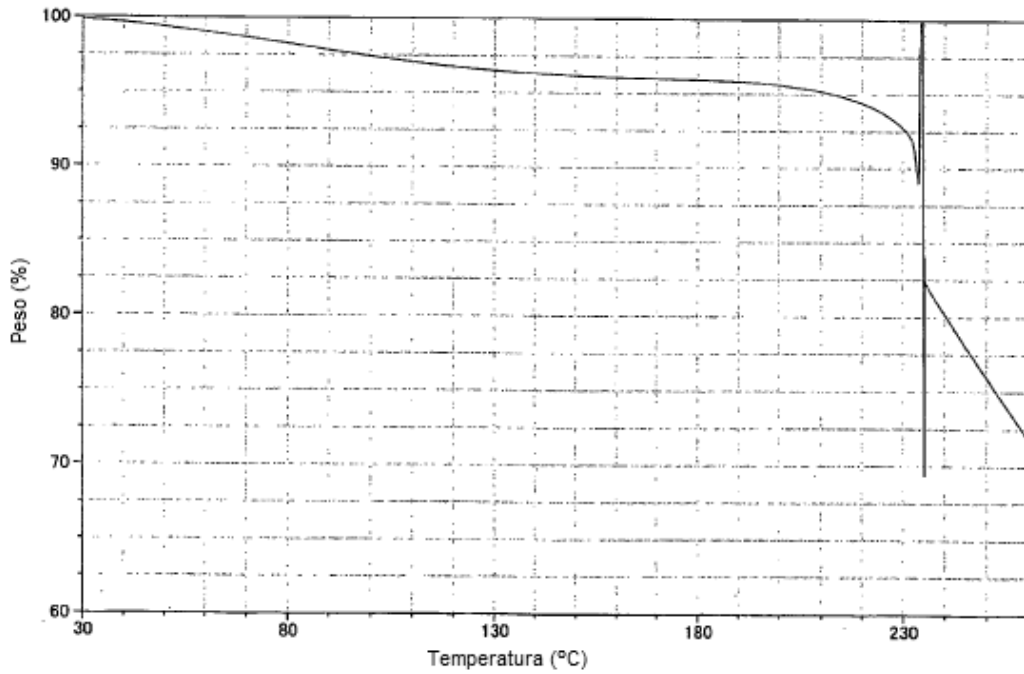


Fig. 2.