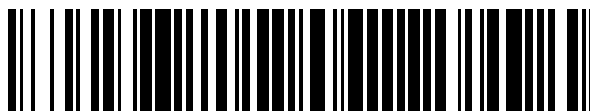


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 857**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2006 E 06724092 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1874270**

54 Título: **Composición farmacéutica en aerosol**

30 Prioridad:

15.04.2005 EP 05008322

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

21.10.2015

73 Titular/es:

**PARI PHARMA GMBH (100.0%)
MOOSSTRASSE 3
82319 STARNBERG, DE**

72 Inventor/es:

**KELLER, MANFRED;
FRIEDRICH, INGO;
JAUERNIG, JÜRGEN y
LINTZ, FRANK-CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 548 857 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

Composición farmacéutica en aerosol

Campo técnico de la invención

La invención se refiere a composiciones, que son útiles como medicamentos, o componentes de medicamentos, para inhalación en forma de aerosol. Las composiciones contienen un agente activo y pueden ser usadas farmacéuticamente o para promover bienestar general. En particular, la invención se refiere a preparaciones acuosas estériles para inhalación usando una bomba de rocío, un nebulizador, tal como un nebulizador de chorro, ultrasónico o de membrana vibrante, u otro sistema de generación de aerosol adecuado para líquidos acuosos. Además se refiere a la administración nasal o pulmonar de agentes activos fisicoquímica, organoléptica o fisiológicamente problemáticos. De conformidad con realizaciones adicionales, la invención se refiere a métodos para la fabricación de tales composiciones y sus usos.

Antecedentes de la invención

El tratamiento de enfermedades pulmonares por medio de aerosoles permite una terapia farmacéutica selectiva, porque el agente activo puede ser suministrado directamente al sitio diana farmacológico por medio de dispositivos de inhalación [D. Köhler y W. Fleischer: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie, Arcis Verlag GmbH, München, 2000, ISBN 3-89075-140-7]. Esto requiere que las gotas o partículas inhaladas alcancen el tejido diana y se depositen allí. Cuanto menor es el diámetro de las partículas de aerosol, mayor es la probabilidad de que los agentes activos alcancen las partes periféricas de los pulmones. Dependiendo del tipo y extensión de la deposición, se pueden tratar enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o enfisema pulmonar, casi tópicamente por inhalación. Además, agentes sistémicamente activos tales como insulina pueden ser administrados al pulmón y absorbidos en la circulación sanguínea por absorción predominante alveolar. En la actualidad, para la administración de agentes activos por inhalación se usan inhaladores de dosis medida impulsados principalmente por gas propulsor, inhaladores en polvo y nebulizadores. El tipo y extensión de la deposición en el sitio diana depende del tamaño de partícula o gota, la anatomía del aparato respiratorio de seres humanos o animales, y del patrón de respiración. Para la deposición de aerosoles en los pulmones de roedores tales como ratas, debido a las menores dimensiones del aparato respiratorio, se requieren gotas mucho más pequeñas que, por ejemplo, para caballos.

Para deposición pulmonar en adultos, las gotas o partículas en aerosol deben tener un diámetro aerodinámico menor que 5 – 6 μm , y para lactantes, menor que 2 – 3 μm . Además, los lactantes respiran a través de la nariz; esta es la razón por la que deben ser usados sistemas de nebulización con una máscara nasal para la administración de agentes activos por inhalación. Esta restricción también se aplica en el caso de otras especies tal como roedores. Las influencias en la generación y deposición de aerosol están influidas principalmente por 3 factores, los cuales pueden ser categorizados como sigue:

(1) factores bio-fisiológicos, los cuales se caracterizan por:

- el tipo de maniobra de respiración, tal como frecuencia de respiración, flujo, caudal y volumen,
- la anatomía del aparato respiratorio, en particular la región glotal;
- la edad y el estado de salud del paciente;

(2) el espectro de gota o partícula, el cual está, a su vez, influido por:

- el tipo y construcción del dispositivo de inhalación,
- el intervalo de tiempo entre generación e inhalación (propiedades de secado),
- la modificación del espectro de gota o partícula por el flujo respiratorio,
- la estabilidad o integridad de la nube de aerosol generada;

(3) el agente activo o preparación del agente activo, cuyas propiedades están influidas por:

- el tamaño de partícula
- la forma de dosificación (por ejemplo, disolución, suspensión, emulsión, dispersión de liposoma),
- las propiedades de forma y superficie de las partículas del agente activo o las partículas portadoras (esferas lisas o estructuras porosas plegadas) en el caso de aerosoles en polvo,
- la higroscopia (influencia del crecimiento de las partículas),
- las propiedades interfaciales tales como humectabilidad y capacidad de dispersión,

- las propiedades de evaporación del medio portador.

Las ventajas y desventajas de los diversos dispositivos inhaladores y las posibilidades para compensar las desventajas inherentes se han discutido por M. Keller [Development and Trends in Pulmonary Drug Delivery, Chimica Oggi, Chemistry today, NO. 11/12, 1998].

- 5 La cuestión sobre dónde se depositan las partículas en aerosol en el árbol bronquial ha sido el sujeto de numerosas investigaciones durante varios años. Estas investigaciones son complementadas por modelos computacionales constantemente mejorados de deposición pulmonar. El patrón de deposición regional en la respiración a través de la boca muestra un alto grado de variabilidad debido a la maniobra de respiración y la anatomía variable del árbol bronquial. El intervalo de tamaño respirable de 0,5-0,6 μm , el cual es frecuentemente mencionado en la bibliografía, no toma en cuenta las regiones de solapamiento de deposición ni las velocidades de deposición cuantitativas o relativas.

- 10 En un adulto saludable que respira a través de la boca, alrededor de 40-60% de las partículas en el intervalo de 2,5–4,5 μm son depositadas preferiblemente en la región alveolar. Una deposición bronquial del orden de magnitud de alrededor de 5 – 28% es exhibida por partículas de 2 a 8 μm , mientras que la deposición orofaríngea se incrementa en paralelo. Para partículas de 6 μm , la deposición en el orofaringe ya asciende a 25-45% y aumenta hasta 60-80% para partículas con un diámetro de 10 μm . Se concluye a partir de esto que, para una deposición alveolar cuantitativa y cualitativa óptima en adulto, son ventajosos tamaños de partícula de 1,5 – 3 μm si la deposición orofaríngea y bronquial ha de ser la mas baja posible. La deposición bronquial de alrededor de 18-28% para partículas en el intervalo de tamaños de 6-9 μm , es relativamente baja y siempre está acompañada de una deposición orofaríngea correspondientemente mayor. Dependiendo del estado de salud, la geometría del sistema bronquial y la edad del paciente, el orden de magnitud señalado anteriormente cambia hacia tamaños de partículas más pequeños, en particular en niños y bebés. En el caso de lactantes de menos de 1 año de edad, se supone que únicamente gotas o partículas con un diámetro aerodinámico menor que 2-3 μm alcanzan las regiones más profundas de los pulmones en un grado significativo.

- 25 Para el tratamiento de sinusitis, también se conoce que solamente las gotas en aerosol más pequeñas alcanzan los senos paranasales a través de las aberturas de ostia pequeñas, de manera tal que más agente activo puede ser depositado en el sitio diana por medio de un pulso de aerosol que con nebulización continua.

La deposición de partículas en aerosol en el aparato respiratorio está determinada esencialmente por los siguientes cuatro parámetros:

- 30 - el tamaño de las partículas,
- la velocidad de las partículas,
- la geometría del aparato respiratorio, y
- la técnica de inhalación o maniobra de respiración.

- 35 Se puede derivar de las leyes de Stokes que la velocidad y densidad de flujo de partículas de aerosol son relevantes; esta es la razón por la que se usa el diámetro aerodinámico y no el diámetro geométrico de partículas como la cantidad a medir para el comportamiento de la deposición en el aparato respiratorio. Se conoce de diversas investigaciones que solamente se pueden emplear para terapia pulmonar tamaños de gota o partícula con un diámetro aerodinámico de alrededor de 0,6 – 6 μm . Las partículas con un diámetro aerodinámico mayor que alrededor de 6 μm impactan en las vías respiratorias altas, mientras que aquellas que son menores que 1 μm son exhaladas tras la inhalación. Esto implica que, por ejemplo, polvos con densidad muy baja y un diámetro aerodinámico de alrededor de 3 μm pueden tener un diámetro geométrico de, por ejemplo, mayor que 10 μm . Por el contrario, en sistemas acuosos con una densidad de alrededor de 1 mg/cm^3 , los diámetros geométricos y aerodinámicos son aproximadamente iguales.

- 45 Las composiciones y forma de gota de aerosoles son muy diversas. Dependiendo en la composición, los aerosoles pueden tener un tiempo de vida corto o largo; su tamaño de gota o partícula está sometido a cambios, lo cual está influido por las propiedades fisicoquímicas de los componentes de la formulación. Dependiendo de la humedad atmosférica, las gotas acuosas pequeñas se evaporan rápidamente para dar un núcleo sólido, de manera que la concentración de la sustancia o sustancias disueltas después de la evaporación completa es 100%. El diámetro resultante (d_2), partiendo del diámetro original (d_1), corresponde a la raíz cúbica de la relación de concentraciones antes (c_1) y después (c_2) de la contracción (suponiendo una densidad de 1 g/cm^3 para la sustancia disuelta), de conformidad con la fórmula: $d_2 = d_1 \sqrt[3]{(c_1/c_2)}$. Así, por ejemplo, el secado de aerosoles formados por ondas costeras por el viento, en el caso de una gota de agua de mar ($c_1 = 3,6\%$) de 20 μm , da como resultado una partícula de sal con un diámetro de alrededor de 6,7 μm , el cual se hace así respirable. Este efecto es empleado, por ejemplo, en nebulizadores de líquidos para reducir el tamaño de partículas a través de efectos de secado (por ejemplo, calentando por medio de Therm PARI) o mezclado de aire seco.

Por el contrario, en un ambiente húmedo, las partículas pueden crecer, y este crecimiento es particularmente dependiente de la hidroscofia del agente activo y/o auxiliar. Por ejemplo, una partícula seca de cloruro de sodio de 0,5 µm requiere alrededor de 1 segundo para el crecimiento completo, mientras que en el caso de una partícula de 5 µm esto tarda alrededor de 10 segundos, lo que demuestra que la velocidad con respecto al crecimiento de partículas también depende del tamaño. Partículas sólidas de nebulizadores de polvo e inhaladores de dosis medida pueden crecer hasta 4-5 veces su tamaño inicial puesto que la humedad en el árbol bronquial es 95-100% . (D. Köhler y W. Fleischer: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie, Arcies Verlag GmbH, München 2000, ISBN 3-89075-1407.)

Para investigaciones toxicológicas, se usan frecuentemente roedores y perros. Como los lactantes, los roedores respiran a través de la nariz; esta es la razón por la que en este caso el aerosol debe ser aplicado por medio de una máscara nasal para lograr una alta deposición pulmonar.

Para el tratamiento de algunas enfermedades pulmonares tal como asma, se usa principalmente corticoesteroides, beta-agonistas y agentes anticolinérgicos los cuales son transportados directamente al sitio de acción por medio de inhaladores de dosis medida, inhaladores en polvo y nebulizadores de chorro o ultrasónicos. La aplicación pulmonar de corticoesteroides para el tratamiento de asma ha demostrado ser particularmente ventajosa, comparada con la terapia oral, porque el proceso inflamatorio subyacente puede ser inhibido efectivamente con dosis del agente activo sustancialmente menores con reducción marcada de efectos secundarios adversos. Agentes activos, tales como dipropionato de beclometasona (BDF), budesonida (Bud) y propionato de fluticasona (FP), son principalmente usados como bombas de rocío para el tratamiento de enfermedades alérgicas en la región nasal, mientras que los inhaladores de dosis medida (MDI), inhaladores de polvo seco (DPI) y nebulizadores de chorro son usados para aplicación pulmonar.

Para la terapia de niños por debajo de 5 años de edad, los inhaladores de polvo son usualmente no adecuados porque el niño no es capaz de generar flujos de respiración con los que los polvos pueden ser desaglomerados de forma reproducible para dar partículas respirables y ser depositados en los pulmones con suficiente precisión de dosificación. Los inhaladores de dosis medida, por otro lado, tienen la desventaja de que el aerosol es liberado con una velocidad de hasta 100 km/h después de la operación de la válvula. Debido a la coordinación insuficiente entre el disparo del pulso de rocío y la inhalación, más de 90% del agente activo impacta en la faringe, que puede dar como resultado un efecto secundario inesperado (ronquera, cambios de la voz, candidiasis, etc.). Además, la evaporación del gas impulsor puede causar una irritación refrescante, la cual, en pacientes hiperreactivos, puede dar como resultado una degeneración de la epiglotis o un ataque asmático, razón por la cual la inhalación de esteroides debe siempre de tener lugar con los denominados espaciadores, con un volumen de alrededor de 250-750 ml. Para la aplicación de esteroides a lactantes, los cuales no pueden respirar a través de la boca, existen tipos especiales de espaciadores (por ejemplo Babyhaleer®) para respiración nasal. Sin embargo, el uso de MDI y espaciadores es muy complejo, porque el sedimento de agentes activos se absorbe a las paredes del espaciador o llega a estar cargado eléctricamente. Esto puede dar como resultado una precisión de dosificación insuficiente y una terapia farmacéutica no reproducible. Esta es la razón por la que la nebulización de las preparaciones acuosas por medio de nebulizadores de chorro, de membrana o ultrasónicos para la aplicación pulmonar de agentes activos en niños y lactantes es ventajosa comparada con inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo si se generan gotas o partículas suficientemente pequeñas.

La situación ideal para una terapia por medio de nebulización de una preparación acuosa es una sustancia farmacéutica que es suficientemente soluble y estable en agua o disolución salina isotónica y cuyas características fisicoquímicas no cambian durante la fabricación y almacenamiento. Sin embargo, si la solubilidad de la sustancia farmacéutica es demasiado baja para preparar una disolución acuosa de concentración suficiente, puede considerarse la nebulización en forma de una suspensión. Por medio de un estimulador de respiración se pueden detectar diversas eficiencias de nebulización (dosis depositada, fracción de la sustancia farmacéutica que permanece en el nebulizador, etc.) para la forma farmacéutica seleccionada (suspensión o disolución). La fracción respirable del aerosol generado puede ser determinada midiendo la proporción relativa de las gotas que contienen agente activo que tienen un diámetro geométrico o aerodinámico menor que 5 o 3 µm por medio de difracción por láser o medida del impactador [N. Luangkhot et al.; Characterisation of salbutamol solution compared to budesonide suspensions consisting of submicron and micrometer particles in the PARI LC STAR and a new PARI Electronic Nebuliser (eFlow™). Drug delivery to the Lungs XI, 11 & 12. 12.2000, p. 14-17].

En la investigación antes mencionada se dio a conocer que, a diferencia de una microsuspensión, se pueden nebulizar suspensiones que contienen budesonida en las cuales el tamaño de partículas de la sustancia farmacéutica suspendida es marcadamente menor que 1 µm, con una eficiencia similar a la de una disolución de sulfato de salbutamol. Este hallazgo es confirmado por Keller et al. [Nebulizer Nanosuspensions. Important device and formulation interactions, Resp. Drug Delivery VIII, 2002, p. 197-206]. Además, se señala que las microsuspensiones no deberían de ser nebulizadas con un nebulizador ultrasónico. En el caso de la nebulización de una suspensión de budesonida (Pulmicort®), se podría mostrar por ultracentrifugación que alrededor de 4,6% de la budesonida en Pulmicort® se disuelve o solubiliza en forma molecularmente dispersada, y que únicamente esta fracción puede ser aerosolizada por un nebulizador ultrasónico.

Las preparaciones acuosas de corticosteroides que están actualmente disponibles comercialmente son microsuspensiones de dipropionato de beclometasona (Clenil®), budesonida (Pulmicort®) y propionato de fluticasona (Flixotide®), es decir, el agente activo micronizado (alrededor de 90% de las partículas de la sustancia farmacéutica suspendidas son menores que 5 µm) está presente en forma finamente dispersa y estabilizada en agua. Cuanto menor es el tamaño de partículas del agente activo y menor es la diferencia de densidad entre el agente activo y el medio de dispersión, más tiempo permanece el agente activo en la suspensión, es decir, habitualmente tiene lugar una menor sedimentación. Antes de la aplicación, las partículas o aglomerados sedimentados se deben de dispersar nuevamente en forma fina agitando el medio de envasado a fin de asegurarse de que permanezca en el recipiente una cantidad tan pequeña como sea posible del agente activo y el nebulizador se pueda llenar con la dosis nominal. Para este fin y para la humectación mejorada de la superficie del agente activo lipófilo con agua, se añade un tensioactivo o agente humectante, que, sin embargo, debe de ser seguro toxicológicamente para la inhalación a fin de evitar efectos secundarios indeseados. Como ejemplo, se hará referencia a Pulmicort®, que está comercialmente disponible en tres concentraciones 0,25, 0,5 mg y 1 mg de budesonida por 2 ml. La budesonida se suspende en disolución salina que está tamponada con ácido cítrico y citrato de sodio y contiene polisorbato 80 (= Tween® 20) como agente humectante. El tamaño medio de partículas de 3 lotes ensayados de Pulmicort® fue mayor que el especificado (alrededor de 2,8-3,2 µm), y se dispersó entre 3,7 y 4,4 µm. Este hallazgo discrepante puede ser posible debido al método de medida (difracción por láser), pero también puede ser debido al crecimiento de partículas o a la aglomeración de partículas. En una publicación de Vaghi et al. [In-vitro comparison of Pulmicort Respules with Clenil® per aerosol in combination with three nebulizers, ERS, Annual Congress Stockholm, Sept. 14-18, 2002], se mostraron fotografías de microscopio electrónico de Pulmicort® y Clenil®, a partir de lo cual se concluye que las partículas en Clenil® tienen forma de aguja y son principalmente mayores que 10 µm, mientras que las partículas de Pulmicort® son más redondeadas y tienen un diámetro en el intervalo de alrededor de 1-6 µm. Una desventaja adicional es que las características del aerosol de tal microsuspensión pueden cambiar durante la nebulización. Esto se puede deducir, por ejemplo, a partir del incremento de la concentración de budesonida en la suspensión de Pulmicort® no nebulizada residual. La explicación para este efecto es, entre otras, que no se pueden transportar partículas más grandes por gotas de aerosol que tienen un diámetro más pequeño, y, por lo tanto, permanecen como un residuo en el nebulizador. En nebulizadores de membrana, las partículas gruesas son retenidas por el efecto de tamiz de la membrana que genera el aerosol. Desde el punto de vista económico, esto es desventajoso.

Las investigaciones in vitro que usan un modelo SAINT (Sophia Anatomical Infant Nose Throat) de molde de recién nacido han mostrado que, con el uso de Pulmicort® y un nebulizador de chorro, solo se pudo detectar alrededor de 1% de la cantidad nominal del agente activo como la dosis pulmonar. [Using Infant Deposition Models To Improve Inhaler System Design. Resp. Drug Delivery IX, 2004, p. 221-231]. Estos hallazgos están parcialmente de acuerdo con los hallazgos clínicos por pediatras que dan a conocer una eficacia insuficiente de la terapia de nebulización con Pulmicort® en lactantes y encuentran que la explicación para esto es que no se puede transportar suficiente agente activo a los pulmones debido a que tanto las partículas como las gotas son demasiado grandes para los lactantes.

La terapia de la mucosa nasal parece en cierto modo más simple de manipular. Aquí, habitualmente es posible incluso con dispositivos simples para la generación de aerosol, tales como atomizadores mecánicos, rociar la mucosa con una preparación que contiene un agente activo. Sin embargo, en este caso, también, los agentes activos muy poco solubles representan un reto. La eficacia de suspensiones de agente activo empleadas en la práctica es más bien baja y muy poco fiable en comparación con la cantidad de agente activo usada, lo que es debido probablemente a la disolución particularmente lenta del agente activo en los volúmenes de líquido pequeños que están disponibles en la mucosa nasal.

Por el contrario, la terapia de la mucosa en las cavidades muy mal ventiladas de las vías respiratorias superiores es particularmente difícil incluso con agentes activos manipulados fácilmente, y de manera especial con agentes activos muy poco solubles. Habitualmente, solo una fracción muy pequeña de la dosis de un agente activo suspendido en forma aerosolizada alcanza el tejido diana.

Estado de la técnica

Existen varias sugerencias en la técnica anterior en cuanto a cómo se pueden solubilizar o disolver agentes activos insolubles en agua. En particular, se ha intentado preparar sistemas en partículas con tamaños de partículas en el intervalo nanométrico.

El documento DE 10145361 A1 describe métodos para la preparación de sistemas de nanopartículas y un método para la preparación de una suspensión submicrométrica estéril. Aunque tales suspensiones submicrométricas representan una mejora con respecto a las microsuspensiones convencionales con diámetros de partículas de alrededor de 1-6 µm por las razones explicadas anteriormente, no obstante tienen ciertas desventajas debido a que, incluso en presencia de un agente humectante estabilizante, no se puede suprimir completamente el crecimiento de partículas debido a la "maduración de Ostwald" durante el almacenamiento. Además, en ciertas condiciones de almacenamiento, las partículas disueltas pueden precipitar y, como si lo fueran, actúan como cristales de siembra para promover el crecimiento de las partículas. Sin embargo, puesto que el tamaño de las partículas es de importancia fundamental para la eficiencia terapéutica, los productos cuyo tamaño de partículas no se pueden

mantener constantes durante tiempos de almacenamiento farmacéuticos habituales de 2-3 años se deben de caracterizar como críticos.

5 El documento WO 00/27376 describe preparaciones de agentes activos acuosas en nanopartículas para la preparación de aerosoles, mostrando las partículas del agente activo tamaños menores que 1000 nm, preferiblemente menores que 50 nm. Estas preparaciones se preparan usando agentes modificadores de la superficie que se adsorben a la superficie de las partículas del agente activo. Como uno de tales agentes, se propone la vitamina E-TPGS.

10 El documento RU 2180217 describe una mezcla que contiene propilenglicol como agente solubilizante para la preparación de preparaciones acuosas que contienen budesonida. Sin embargo, estas preparaciones tienen una viscosidad elevada y son hiperosmolares, razón por la cual no es posible un tratamiento no irritante mediante inhalación, especialmente puesto que los agentes auxiliares usados no se pueden caracterizar actualmente como seguros toxicológicamente para la inhalación. El uso de propilenglicol, incluso a una concentración de alrededor de 1%, da disoluciones hiperosmolares que, con la inhalación, estimulan la tos. Además, muestran viscosidades elevadas, razón por la cual las formulaciones preparadas usando estos agentes auxiliares son menos adecuadas para la terapia de inhalación y, a causa de sus propiedades físicas solas, no se pueden usar con un nebulizador de membrana vibrante.

El documento US 2003/0073676 A1 describe una formulación farmacéutica que comprende un líquido portador acuoso que tiene disuelto en él (a) un éster de fluticasona o un solvato del mismo como medicamento y (b) un agente solubilizante para ayudar a solubilización del medicamento en el líquido portador acuoso.

20 El documento DE 42 03 306 A1 describe una preparación de aerosol que, además de las sustancias activas antiasmáticas habituales, contiene lecitinas o fosfolípidos como aditivos, así como un método para producir botes para aerosol que contienen tales preparaciones, y el uso de estos aerosoles.

25 En resumen, se puede afirmar que el problema de la administración de agentes activos muy poco solubles mediante aerosoles para la aplicación nasal o pulmonar no se ha resuelto satisfactoriamente hasta ahora. En particular, la administración pulmonar de tales sustancias a pacientes pediátricos según el estado de la técnica es todavía extremadamente problemática.

30 Otros tipos de agentes activos cuya administración mediante inhalación no es todavía satisfactoria son sustancias que los pacientes consideran irritantes a causa de sus propiedades organolépticas, especialmente su mal sabor, o a causa de su efecto irritante sobre la mucosa o la estimulación de la tos o broncoconstricción, lo que puede ser un obstáculo al cumplimiento suficiente con una terapia prescrita, y de este modo al éxito terapéutico.

35 Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar preparaciones mejoradas para la aplicación como un aerosol que no tengan las desventajas de las preparaciones conocidas. En particular, es un objeto de la invención hacer posible administrar mediante inhalación tales agentes activos que, a causa de su mala solubilidad en agua, su mal sabor o su efecto irritante sobre la mucosa, se podrían administrar mediante inhalación solamente de una forma insatisfactoria. Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para la fabricación de tales preparaciones utilizando filtración estéril estándar (filtros que tienen tamaños de poros por debajo de 222 nm) que no se pueden aplicar para suspensiones que contienen partículas por encima de 220 nm. Otros objetos de la invención serán claros en base a la siguiente descripción y a las reivindicaciones de la patente.

Sumario de la invención

40 En un primer aspecto, la invención proporciona una composición estéril para la administración como aerosol que comprende un agente activo muy poco soluble en agua que no es un tensioactivo; un componente tensioactivo no iónico, y un componente fosfolípido, en la que la relación en peso entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolípido es de 1:5 a 1:20, y en la que la composición está en forma de un líquido acuoso que es una disolución coloidal o dispersión isotrópica o anisotrópica que comprende estructuras coloidales que son liposomas. Preferiblemente, el agente activo muy poco soluble en agua es un inmunomodulador, tal como ciclosporina, o un corticosteroide tal como budesonida, ciclesonida o fluticasona, o un derivado o combinación de los mismos. También, se proporcionan composiciones en forma de un material sólido seco diseñado para producir la composición líquida acuosa anterior al combinarla con un portador líquido acuoso, y composiciones obtenibles liofilizando la composición anterior.

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona medicamentos que comprenden una composición como se describe anteriormente como producto farmacéutico individual o de combinación. Tales medicamentos son útiles en diagnóstico, profilaxis, y terapia. Son particularmente útiles para ser nebulizados con nebulizadores modernos, muy eficientes, tales como con los dispositivos que comprenden una membrana vibrante.

55 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la composición descrita anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto humano que sufre una enfermedad inflamatoria que se origina en las vías respiratorias superior e inferior, incluyendo sinusitis, asma, asma pediátrica, bronquitis obstructiva crónica, bronquiectasia, enfisema pulmonar, neumopatía parenquimatosa y vascular, sarcoidosis, fibrosis pulmonar y/o

cística, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón. El tratamiento implica la administración repetida de una composición acuosa estéril que comprende un corticosteroide muy poco soluble en agua, un componente tensioactivo no iónico y un componente fosfolipídico. La administración se logra nebulizando la composición por medio de un nebulizador que tiene una membrana vibrante con poros de tamaño definido. El medicamento se suministra desde el nebulizador en forma de aerosol a una velocidad de salida total de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,8 ml por minuto, que corresponde a alrededor de 200 a alrededor de 800 mg por minuto.

Se ha encontrado que una combinación de un componente tensioactivo no iónico y un componente fosfolipídico en preparaciones acuosas, especialmente en relación con agentes activos fisiológicamente o fisicoquímicamente problemáticos puede proporcionar propiedades farmacéuticas deseables en un grado que no es de esperar a partir del conocimiento del modo de acción de los tensioactivos individuales; estas propiedades farmacéuticas se expondrán con más detalle más abajo.

Descripción detallada de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición estéril para administración como un aerosol, que comprende un agente activo muy poco soluble en agua, un componente tensioactivo no iónico, y un componente fosfolipídico, en la que la relación en peso entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico es de 1:5 a 1:20, y en la que la composición está en forma de un líquido acuoso que es una disolución coloidal o dispersión isotrópica o anisotrópica que comprende estructuras coloidales que son liposomas. El agente activo no es un tensioactivo.

Se encontró sorprendentemente por los inventores que los compuestos activos muy poco solubles en agua se pudieron solubilizar hasta un grado sustancial incorporando tanto un componente tensioactivo no iónico como un componente fosfolipídico junto con el ingrediente activo en composiciones para inhalación, pero también que las composiciones resultantes tienen propiedades ventajosas adicionales que las hacen particularmente adecuadas para nebulización y terapias de inhalación mejoradas. Por ejemplo, las composiciones de la invención tienen un potencial enmascarante del sabor para algunos compuestos activos que tienen un mal sabor, y son estables y compatibles con nebulizadores modernos, muy eficientes, tales como dispositivos de membrana vibrante.

Como se usa aquí, el término "esterilidad" se ha de entender en el sentido farmacéutico habitual. Se entiende como la ausencia de gérmenes que son capaces de reproducirse. La esterilidad se determina con ensayos adecuados que se definen en las farmacopeas pertinentes. Según patrones científicos actuales, un nivel de seguridad de esterilidad de 10^{-6} se considera generalmente aceptable para preparaciones estériles, es decir, puede estar contaminada una unidad en un millón.

En la práctica, sin embargo, las tasas de contaminación pueden ser mayores. Por ejemplo, se supone generalmente que la tasa de contaminación para preparaciones fabricadas asépticamente puede ascender hasta alrededor de 10^{-3} . Puesto que, por un lado, el grado de ensayos de esterilidad para el control de calidad de lotes según las farmacopeas es limitado y, por otro lado, las contaminaciones pueden ser provocadas como artefactos mientras se lleva a cabo el propio ensayo, es difícil de exigir esterilidad en un sentido absoluto, o ensayar un producto particular para la misma. Por lo tanto, la esterilidad de la composición se debería de entender aquí de manera que la composición satisface los requisitos con respecto a la esterilidad de la farmacopea pertinente.

Un agente activo es una sustancia o mezcla de sustancias que se puede usar para fines terapéuticos, de diagnóstico, o profilácticos, o para lograr o mantener la salud y el bienestar general. El agente activo puede ser una molécula ("pequeña") sintética químicamente definida, un péptido sintético o derivado de forma natural, una proteína, un polisacárido, o un ácido nucleico tal como ARN o ADN. El agente activo también se puede denominar como compuesto activo, fármaco, sustancia farmacéutica, sustancia medicinal, agente terapéutico, y similar.

Según la invención, el agente activo no es un tensioactivo, tal como un tensioactivo pulmonar, o un tensioactivo para sustituir a un tensioactivo pulmonar. Preferiblemente, el agente activo tampoco es una sustancia que se usa también habitualmente como adyuvante farmacéutico y cuyo efecto sobre el organismo es debido predominantemente a sus propiedades físicas.

El agente activo es muy poco soluble en agua. En este contexto, una solubilidad pobre significa que el compuesto activo es muy poco soluble en medios acuosos a temperatura ambiente y pH relativamente neutro, por ejemplo a pH 4 a 10, y en particular a pH 4 a 8. Además, muy poco soluble en agua significa que se requieren al menos 30 partes de agua o de disolvente acuoso para disolver una parte de agente activo. Esto corresponde a sustancias que se caracterizan por las expresiones usadas habitualmente "apenas soluble", "ligeramente soluble", "muy ligeramente soluble", "prácticamente insoluble" e "insoluble". Como se usa aquí, muy poco soluble en agua y muy poco soluble se refieren a la misma propiedad.

Los agentes activos muy poco solubles también comprenden derivados o sales muy poco solubles de los agentes activos, de los que pueden existir más sales o derivados solubles. La invención es particularmente ventajosa para la formulación de agentes activos que tienen una solubilidad de saturación en agua a temperatura ambiente no mayor que alrededor de 0,1% en peso. Además, se prefieren particularmente los agentes activos de las categorías "muy ligeramente soluble", "prácticamente insoluble" e "insoluble".

La composición de la invención comprende un componente tensioactivo no iónico. Como se usa aquí, un componente de la composición se refiere a una sustancia individual o a una mezcla de sustancias. Los tensioactivos son materiales anfífilos, activos superficialmente o activos en la interfaz. Tales compuestos tienen al menos una región molecular relativamente hidrófila y al menos una región molecular relativamente hidrófoba o lipófila. Se acumulan en las interfaces de las fases y reducen la tensión superficial. Los tensioactivos se usan a menudo, entre otros, a fin de estabilizar sistemas multifásicos. Los tensioactivos no iónicos son tensioactivos que no tienen carga iónica real en medios acuosos a pH sustancialmente neutro (por ejemplo, entre pH 4 y 10), sino, como mucho, cargas parciales. Un tensioactivo también se puede denominar como un detergente o tensido, o, para señalar su función particular en una composición, como emulsionante o agente humectante.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, en particular, aquellos que se han de considerar seguros para la inhalación oral o nasal o la administración oromucosa. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos que parecen tener una compatibilidad fisiológica particularmente buena son tiloxapol, polisorbato 80, vitamina E-TPGS, e hidroxistearatos de macrogol tal como hidroxistearato de macrogol-15. Si se pretende el suministro mediante inhalación y pulmonar, actualmente se prefiere que la composición de la invención comprenda al menos uno de estos tensioactivos.

Como se menciona anteriormente, el componente tensioactivo no iónico también puede comprender dos o incluso más tensioactivos, tales como polisorbato 80 en combinación con vitamina E-TPGS. Se ha observado que el efecto de tensioactivos no iónicos sobre las propiedades de la composición, en particular el efecto solubilizante sobre agentes activos muy poco solubles, puede ser aditivo. Esto significa que la incorporación de dos tensioactivos no iónicos en lugar de solamente uno en el componente tensioactivo no iónico puede lograr un efecto deseado sobre la formulación a una menor concentración de cada uno de los tensioactivos, lo que puede ser útil para evitar la aparición de efectos adversos provocados por un mayor contenido de solamente un tensioactivo particular.

Los fosfolípidos se definen como lípidos anfífilos que contienen fósforo. También conocidos como fosfátidos, desempeñan un papel importante en la naturaleza, en particular como constituyentes formadores de bicapas de las membranas biológicas. Los fosfolípidos que derivan químicamente del ácido fosfatídico aparecen ampliamente y también se usan habitualmente para fines farmacéuticos. Este ácido es un glicerol-3-fosfato habitualmente (doblemente) acetilado en el que los restos de ácido graso pueden ser de longitud diferente. Los derivados de ácido fosfatídico incluyen, por ejemplo, las fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en las que el grupo fosfato está esterificado adicionalmente con colina, adicionalmente fosfatidil etanolaminas, fosfatidil inosítoles, etc. Las lecitinas son mezclas naturales de diversos fosfolípidos que tienen habitualmente una proporción elevada de fosfatidilcolinas. Dependiendo de la fuente de una lecitina particular y su método de extracción y/o enriquecimiento, estas mezclas también pueden comprender cantidades significativas de esteroides, ácidos grasos, triglicéridos y otras sustancias.

Los fosfolípidos adecuados son también aquellos que son adecuados para la administración mediante inhalación debido a sus propiedades fisiológicas. Estos comprenden, en particular, mezclas de fosfolípidos que se extraen en forma de lecitina a partir de fuentes naturales tales como habas de soja o yema de huevo de los pollos, preferiblemente en forma hidrogenada y/o libres de lisolecitinas, así como fosfolípidos purificados, enriquecidos o parcialmente preparados de forma sintética, preferiblemente con ésteres de ácidos grasos saturados. Se prefieren particularmente fosfolípidos dipolares de cadena media a larga purificados, enriquecidos o parcialmente preparados de forma sintética que están principalmente libres de insaturaciones en las cadenas acíclicas y libres de lisolecitinas y peróxidos. De las mezclas de fosfolípidos, se prefiere particularmente la lecitina. Los ejemplos para compuestos enriquecidos o puros son dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). De éstos, actualmente es más preferida DMPC. Como alternativa, los fosfolípidos con restos oleílicos y fosfatidilglicerol sin resto de colina son adecuados para algunas realizaciones y aplicaciones de la invención.

Dependiendo de qué estructuras se van a formar y cuáles efectos farmacéuticos adicionales se van a lograr, la relación en peso entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico se debe de determinar u optimizar con respecto a la selección de los tensioactivos. Según la invención, se usa una relación en peso de 1:5 a 1:20. Con muchas combinaciones de tensioactivo-fosfolípido, se logra una solubilización particularmente buena a una relación de alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10. Por ejemplo, si la lecitina se selecciona como componente fosfolipídico y el polisorbato 80 o vitamina E TPGS, o una combinación de ambos, se selecciona como componente tensioactivo no iónico, una relación en peso particularmente adecuada es en esta región de alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10. En el caso de una combinación de dos tensioactivos que forman el componente tensioactivo no iónico, la relación se debe calcular obviamente en base a la suma de los dos tensioactivos. Especialmente, de esta manera se pueden solubilizar sorprendentemente bien corticoides muy poco solubles tales como budesonida.

La composición de la invención puede comprender por supuesto excipientes adicionales, tales como uno o más disolventes, codisolventes, ácidos, bases, agentes tamponantes, agentes osmóticos, estabilizantes, antioxidantes, agentes que enmascaran el sabor, sabores, agentes edulcorantes, tensioactivos iónicos, espesantes, agentes colorantes, cargas, y agentes para dar volumen.

Si es posible, los disolventes y codisolventes, distintos del agua, se deberían de evitar si la composición está destinada para la inhalación. Si no se puede evitar la incorporación de un disolvente, el excipiente se debería de

seleccionar cuidadosamente y en consideración de su aceptabilidad fisiológica. Por ejemplo, si la composición se diseña para el tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal, puede ser aceptable el uso de cierta cantidad limitada de etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol como disolvente no acuoso. Según las realizaciones actualmente más preferidas, sin embargo, la composición de la invención está sustancialmente libre de estos disolventes, y en particular de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol, al menos si se usa para fines de inhalación. Por otro lado, algunos disolventes orgánicos pueden ser aceptables si la composición se usa como un aerosol que se pulveriza sobre la mucosa oral, tal como para tratar aftas.

A fin de proporcionar un aerosol bien tolerado, la preparación según la invención se debería de ajustar a un valor de pH eurihídrico. El término "eurihídrico" ya implica que puede haber nuevamente una contradicción entre los requisitos farmacéuticos y fisiológicos de manera que se ha de encontrar un compromiso que, por ejemplo, garantice que la preparación es, desde un punto de vista económico, justo suficientemente estable durante el almacenamiento pero, por otro lado, muy bien tolerada. Preferiblemente, el valor de pH cae en la región ligeramente ácida a neutra, es decir, entre valores de pH de alrededor de 4 a 8. Se ha de señalar que se pueden tolerar desviaciones con respecto a un entorno débilmente ácido mejor que desplazamientos del valor de pH a la región alcalina. Se prefiere particularmente un valor de pH en el intervalo de alrededor de 4,5 a alrededor de 7,5.

Para ajustar y, opcionalmente tamponar el valor de pH, se pueden usar ácidos, bases, sales fisiológicamente aceptables, y combinaciones de estos. Los excipientes adecuados para reducir el valor de pH o como componentes ácidos de un sistema tampón son ácidos minerales fuertes, en particular ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Además, se pueden usar ácidos inorgánicos y orgánicos de fuerza media, así como sales ácidas, por ejemplo ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrogenofosfatos ácidos con sodio o potasio, ácido láctico, ácido glucurónico, etc. Sin embargo, los más preferidos son ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Adecuados para elevar el valor de pH o como componente básico para sistemas tampón son, en particular, bases minerales tales como hidróxido de sodio u otros hidróxidos y óxidos alcalinos y alcalino-térreos tales como, en particular, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio y sales de amonio básicas tales como acetato de amonio, así como aminoácidos básicos tales como lisina, carbonatos tales como carbonato de sodio o de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, citratos tales como citrato de sodio, etc.

En una de las realizaciones preferidas, la composición de la invención contiene un sistema tampón que consiste en dos componentes, y uno de los sistemas tampón particularmente preferidos contiene ácido cítrico y citrato de sodio. No obstante, también pueden ser adecuados otros sistemas tamponantes.

No principalmente por razones fisiológicas sino por razones farmacéuticas, se puede indicar la estabilización química de la composición mediante aditivos adicionales. Esto depende principalmente del tipo del agente activo contenido en ella. Las reacciones de degradación más habituales de agentes activos químicamente definidos en preparaciones acuosas comprenden, en particular, reacciones de hidrólisis, que se pueden limitar, principalmente, mediante ajuste óptimo del pH, así como reacciones de oxidación. Los ejemplos de agentes activos que pueden someterse a ataque oxidativo son aquellos agentes que tienen grupos olefinicos, aldehídicos, hidroxílicos primarios o secundarios, éter, tioéter, endiol, ceto o amino. Por lo tanto, en el caso de tales agentes activos sensibles a la oxidación, puede ser aconsejable o necesaria la adición de un antioxidante, opcionalmente en combinación con un sinérgico.

Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que evitan o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Estos son principalmente adyuvantes que son oxidables en sí mismos o actúan como agentes reductores, tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, glutatión reducida, catalasa, peróxido dismutasa. Las sustancias sinérgicas son, por ejemplo, aquellas que no actúan directamente como agentes reaccionantes en procesos de oxidación, sino que contrarrestan la oxidación mediante un mecanismo indirecto tal como la complejación de iones metálicos que actúa catalíticamente en la oxidación, lo cual es el caso, por ejemplo, de derivados de EDTA (EDTA: ácido etilendiaminotetraacético). Otros antioxidantes adecuados son ácido ascorbínico, ascorbato de sodio y otras sales y ésteres de ácido ascorbínico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo), ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, butilhidroxianisol, galato de propilo, así como sulfitos tales como metabisulfito de sodio. Aparte de EDTA y sus sales, el ácido cítrico y los citratos, el ácido maleico y sus sales y maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona) también pueden actuar como agentes quelantes.

En una de las realizaciones preferidas, la composición contiene al menos un antioxidante. En una realización adicional, contiene tanto un antioxidante como un agente quelante. Se prefiere particularmente la combinación de un derivado de vitamina E, en particular acetato de vitamina E, con un derivado de EDTA, en particular la sal disódica de EDTA. En el caso de ciertos agentes activos, esta combinación ha demostrado ser particularmente ventajosa para obtener estabilidad química y durabilidad elevadas de la composición. En particular, esta combinación de excipientes es la preferida en combinación con el agente activo budesonida.

A fin de ser bien tolerado, un aerosol debería de tener, tanto como sea posible, una tonicidad u osmolalidad fisiológica. De este modo, puede ser deseable incorporar en la composición de la invención un excipiente osmóticamente activo para controlar la osmolalidad del aerosol. El contenido de este excipiente (o excipientes, si se usa una combinación de sustancias) se debería de seleccionar para producir una osmolalidad del aerosol que no se desvíe demasiado de la de los fluidos fisiológicos, es decir, de alrededor de 290 mOsmol/kg. Sin embargo, en casos

individuales, nuevamente se ha de encontrar un compromiso entre las necesidades fisicoquímicas o farmacéuticas por un lado y los requisitos fisiológicos por otro lado. En general, se puede considerar aceptable una osmolalidad en el intervalo de alrededor de 200 a 550 mOsmol/kg, y, en particular, en el intervalo de alrededor de 220 o 230 hasta alrededor de 350 mOsmol/kg.

- 5 Si el agente activo y los tensioactivos contenidos en la composición dan una osmolalidad por debajo del valor requerido o deseado, se puede ajustar hasta el valor deseado mediante la adición de uno o más excipientes adecuados osmóticamente activos. Tales compuestos son, en particular, sales minerales inocuas que reaccionan en gran medida de forma neutra (excepto que tales adyuvantes sirvan al mismo tiempo para ajustar o tamponar el valor de pH), tales como cloruro, sulfato o fosfato de sodio, de calcio o de magnesio. Uno de los miembros particularmente
10 preferidos de estas es el cloruro de sodio. Se demostró que se consideró ventajosa una concentración mínima de cloruro de 31 mmoles [Weber et al.: Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performance. Pediatric Pulmonology (1997), 23, 249-260].

- Otros excipientes preferidos para este fin son sulfato y cloruro de magnesio y de calcio. Se sabe que estas sales de calcio y de magnesio pueden tener una influencia positiva o auxiliar en la inhalación de disoluciones de agentes
15 activos, posiblemente debido a que ellas mismas contrarrestan las irritaciones locales provocadas por la administración y ejercen un efecto broncodilatador que está actualmente postulado en la bibliografía clínica (por ejemplo, R. Hughes et al., Lancet, 2003; 361 (9375): 2114-7). Especialmente el sulfato de magnesio muestra una tolerancia pulmonar excelente.

- Como una alternativa a las sales minerales neutras, como agentes para dar isotonicidad, se pueden usar
20 compuestos orgánicos fisiológicamente seguros. Particularmente adecuadas son las sustancias solubles en agua con un peso molecular relativamente bajo, por ejemplo con un peso molecular menor que 300, o, incluso mejor, menor que 200, y con una actividad osmótica correspondientemente elevada. Los ejemplos de tales excipientes son azúcares y alcoholes de azúcares, en particular trehalosa, manitol, sorbitol e isomaltá.

- Entre los excipientes menos preferidos están los conservantes, al menos si el uso diseñado de la composición es la
25 inhalación. Por lo tanto, en una de las realizaciones, la composición está sustancialmente libre de conservantes. Sin embargo, si el uso pretendido es para administración tópica, nasal u oromucosa, un conservante puede ser considerado aceptable. Pero también si la composición, o un medicamento que comprende la composición, es para inhalación y se va a envasar en recipientes de múltiples dosis unitarias, puede ser necesario que se use un conservante a fin de mantener la esterilidad.

- 30 La composición de la invención se proporciona en forma líquida acuosa.

- Como alternativa, se puede proporcionar en forma de un material sólido seco que se adapta para preparar el líquido
acuoso que se puede administrar como un aerosol. Si lo permite la estabilidad química y física del agente activo y de la composición, se prefiere que la composición se proporcione en forma líquida. Si no se puede lograr un período de
35 caducidad aceptable, la composición se debe formular como un sólido seco, tal como un polvo o liofilizado para la reconstitución.

- Como se usa aquí, los líquidos acuosos son composiciones líquidas en las que el portador líquido o disolvente
consiste predominantemente en agua, y que contiene, aparte del portador, al menos una sustancia adicional que sirve como agente activo o auxiliar. El estado líquido significa que la preparación es un sistema monofásico líquido o
40 un sistema multifásico pero que tiene una fase líquida coherente. El líquido acuoso según la invención representa una disolución coloidal.

- Incluso aunque el portador líquido sea predominantemente agua, en casos individuales puede contener uno o más
líquidos que son al menos parcialmente miscibles con agua, tales como etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol. Por ejemplo, si la composición se diseña para ser pulverizada – como un aerosol – sobre la mucosa
45 oral para tratar una afección que afecta a la mucosa, puede ser aceptable la incorporación de cierto disolvente o codisolvente no acuoso. Si el uso diseñado es la inhalación oral o nasal, sin embargo, se prefiere que la composición esté sustancialmente libre de líquidos no acuosos.

- Incluso aunque es posible la aerosolización de emulsiones y suspensiones, el líquido acuoso es una disolución
coloidal o dispersión, según la invención. De hecho, es la ventaja particular de la combinación de un componente
50 tensioactivo no iónico y un componente fosfolipídico que se ha encontrado muy útil para crear sistemas monofásicos coloidales estables en los que se puede solubilizar un compuesto muy poco soluble en agua.

- Las disoluciones coloidales, o dispersiones, se definen aquí como sistemas monofásicos, a diferencia de por
ejemplo suspensiones que contienen una fase sólida dispersa. La razón detrás de esto es que el material coloidal
disperso en una disolución coloidal o dispersión (como se usa aquí, estos son intercambiables) no tiene las
55 propiedades físicas medibles asociadas habitualmente con un material sólido; además, no proporciona una interfase sólido-líquido verdadera.

En un sistema coloidal, no todos los componentes están molecularmente dispersos; al menos uno de ellos está coloidalmente disperso. Habitualmente, se entiende que las estructuras coloidales están en un intervalo de tamaños

por debajo de alrededor de 1 μm , como se entiende habitualmente, o entre 1 y alrededor de 500 nm como se define en otras fuentes (H. Stricker, *Physikalische Pharmazie*, 3ª Edición, página 440). Por lo tanto, las estructuras coloidales son prácticamente invisibles con un microscopio óptico, y no dan como resultado una turbidez notable de la disolución, sino más bien una opalescencia. Sin embargo, los límites de los tamaños dados anteriormente no son rígidos puesto que dependerán en cierto grado de las propiedades consideradas. Esta nomenclatura se puede aplicar a sistemas más gruesos, especialmente cuando se considera una transición gradual de propiedades.

Según una de las realizaciones de la invención, la composición comprende estructuras coloidales liposómicas con un tamaño medio de hasta alrededor de 1 μm (según se mide mediante espectroscopía de correlación fotónica). En una realización más preferida, el diámetro medio es de alrededor de 10 nm a alrededor de 200 nm. En una realización preferida adicional, es de alrededor de 10 nm a alrededor de 100 nm.

Las estructuras coloidales liposómicas deberían de tener preferiblemente una distribución relativamente estrecha de tamaños. Por ejemplo, si se pretende incluir una etapa de filtración estéril en la fabricación de la composición, el diámetro medio de los liposomas debería de estar preferiblemente por debajo de alrededor de 200 nm, pero también debería de estar estrechamente distribuido a fin de permitir el procedimiento de filtración estéril sin problemas tales como pérdida de fármaco o cambios en la composición debido a la retención de una fracción sustancial de liposomas más grandes. Un parámetro adecuado que describe la distribución del diámetro de las estructuras coloidales es el índice de polidispersidad. Se prefiere que el índice de polidispersidad esté por debajo de alrededor de 0,5. Más preferiblemente, el índice de polidispersidad está por debajo de alrededor de 0,3. En una realización adicional, está por debajo de 0,2, tal como alrededor de 0,1 a alrededor de 0,1, o incluso por debajo de 0,1.

Un índice de polidispersidad relativamente bajo, que refleja una distribución estrecha de tamaños, se puede lograr mediante métodos generalmente conocidos para las personas técnicamente cualificadas. Por ejemplo, la disolución liposómica se puede someter a ultrasonidos, se puede homogeneizar (opcionalmente con el uso de presión elevada), o se puede extraer a través de membranas bajo presión moderada. Como métodos para aislar fracciones más estrechas de estructuras coloidales, se puede usar la diálisis o la centrifugación.

Las composiciones respectivas no se caracterizan solamente por la presencia de estructuras coloidales, sino también por el contenido bajo o incluso ausencia de partículas más grandes. En particular, deberían de estar ausentes preferiblemente partículas más grandes capaces de sedimentar, o partículas de material sólido.

Se sabe que las estructuras coloidales de diversos tipos existen en diferentes tipos de líquidos coloidales. En disoluciones coloidales isotrópicas, las propiedades de la disolución son las mismas independientemente de la dirección de medida. En otras palabras, en el estado isotrópico, todas las direcciones son indistinguibles entre sí. Por ejemplo, una disolución micelar puede ser isotrópica. En disoluciones coloidales anisotrópicas, existe orientación y/o alineamiento de moléculas que provoca que las propiedades físicas de la disolución varíen para las diferentes direcciones de medida. Tales disoluciones anisotrópicas se denominan cristales líquidos, o fases cristalinas líquidas, o mesofases.

Si se formulan con un contenido relativamente elevado del componente fosfolípido, y/o si la composición tiene una relación en peso relativamente baja entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolípido, tal como por ejemplo 1:1 o 1:10, las estructuras coloidales que forman representan liposomas en lugar de micelas. Los liposomas son habitualmente en cierto modo mayores que las micelas, pero la diferencia principal es que sus constituyentes anfífilos (que son lípidos predominantemente anfífilos tales como fosfolípidos) se asocian en forma de membranas de bicapas concéntricas, vesiculares. Los liposomas pueden comprender solamente una bicapa, o pueden contener varias membranas de bicapa con diferentes diámetros.

Los métodos para las preparaciones y caracterización de liposomas y preparaciones liposómicas son conocidos como tales por la persona experta. A menudo, las vesículas multilaminares se formarán espontáneamente cuando se hidratan los lípidos anfífilos, mientras que la formación de vesículas unilaminares pequeñas requiere habitualmente un proceso que implica aporte energético sustancial, tal como tratamiento con ultrasonidos u homogeneización a alta presión. Otros métodos para preparar y caracterizar liposomas han sido descritos, por ejemplo, por S. Vemuri et al. [Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. *Pharm Acta Helv.* 1995, 70(2):95-111].

De los liposomas conocidos, se prefieren aquellos según la invención que tienen un tamaño predominantemente coloidal, es decir, aquellos cuyo tamaño medio de partículas está por debajo de alrededor de 1 μm , y todavía mejor como máximo alrededor de 500 nm. Se prefiere enormemente un diámetro de hasta alrededor de 200 nm. Tal tamaño medio de partículas permitirá habitualmente la filtración estéril a través de un filtro con un tamaño de poros de 0,22 μm , lo que es una ventaja significativa en el caso de que la composición no sea suficientemente estable para soportar la esterilización por calor.

Como se menciona anteriormente, también se prefiere que el índice de polidispersidad sea relativamente bajo, tal como por debajo de alrededor de 0,5, y más preferiblemente por debajo de alrededor de 0,3. Esto es generalmente cierto para liposomas presentes en la composición.

Las propiedades ventajosas de la composición de la invención, por ejemplo la capacidad de solubilización superior para fármacos muy poco solubles y la capacidad para enmascarar el sabor, están estrechamente relacionadas con la combinación del componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico. El contenido de tensioactivo de la composición, tanto el de los tensioactivos individuales, es decir, el tensioactivo o tensioactivos no iónicos individuales y el fosfolípido o fosfolípidos, así como los tensioactivos totales, se debería de optimizar con respecto a los efectos farmacéuticos pretendidos, pero también tiene en cuenta la tolerabilidad fisiológica que debería de tener la composición.

Los tensioactivos no iónicos y el fosfolípido usados según la invención pueden satisfacer diferentes funciones. Uno de los efectos extraordinarios de la combinación es, sin embargo, su capacidad para solubilizar agentes activos muy poco solubles en forma coloidal, y hacerlo mejor que lo que se podría lograr mediante un tensioactivo individual, incluso a una concentración correspondientemente incrementada dentro de los límites fisiológicamente aceptables (véase también el Ejemplo 1).

El hecho de que la combinación de un tensioactivo no iónico con un fosfolípido pueda ser farmacéutica y fisiológicamente aceptable resulta, entre otros, del hecho de que tanto tiloxapol como un fosfolípido están contenidos en el producto de inhalación Exosurf Neonatal®. El producto se usa para la sustitución de tensioactivo pulmonar en el tratamiento de síndrome disneico (RDS) neonatal agudo. A diferencia de las preparaciones según la invención, Exosurf Neonatal® no contiene ningún agente activo adicional en el sentido habitual, aparte de tensioactivos.

En la forma líquida acuosa de la composición de la invención, el contenido total de tensioactivo en la preparación se debería de limitar a un valor máximo de alrededor de 5% en peso cuando se concibe una aplicación pulmonar. Si la composición se proporciona como material sólido para reconstitución, las preferencias dadas aquí se deberían de recalcular y aplicar a la forma reconstituida respectiva de la composición sólida. Para la administración tópica, oromucosal o nasal, se puede considerar un mayor contenido de tensioactivo, por ejemplo hasta alrededor de 10% en peso, o incluso más que eso. Para evitar irritaciones mucosales, sería ventajoso limitar el contenido de tensioactivo a no más de alrededor de 5% en peso.

En el caso de aplicación pulmonar, la composición líquida contiene preferiblemente una concentración total de tensioactivo de alrededor de 0,01 a 5,0% en peso. Se prefieren particularmente las concentraciones de alrededor de 0,05 a 2,0% en peso. Sin embargo, la cantidad óptima de tensioactivos también depende del agente activo, es decir, sus propiedades fisicoquímicas y su concentración en la preparación, así como de la selección de los tensioactivos individuales y los efectos pretendidos y propiedades del producto. Por ejemplo, si se pretende solubilizar un agente activo muy poco soluble tal como budesonida, y si se selecciona uno de los componentes tensioactivos no iónicos preferidos y componentes fosfolipídicos como se mencionan anteriormente, el contenido total de tensioactivos particularmente preferido está en el intervalo de alrededor de 1 a 5% en peso, especialmente a alrededor de 1 a 3% en peso.

Nuevamente, si la composición es un sólido para reconstitución con un portador acuoso, estos valores se deberían de aplicar a la composición líquida reconstituida y se deberían de recalcular en consecuencia. Este principio también se debería de aplicar a todas las otras guías cuantitativas dadas aquí con respecto a la composición de la invención en forma líquida.

El contenido del componente tensioactivo no iónico en la composición líquida está también preferiblemente en el intervalo de 0,01 a alrededor de 5% en peso. En una realización adicional, está en la región de alrededor de 0,05 a alrededor de 2% en peso. Esta realización adicional es particularmente preferida si la composición está destinada a la inhalación oral o nasal. Otro contenido muy preferido es de alrededor de 0,1 a alrededor de 1% en peso. Este intervalo es particularmente preferido para composiciones en las que el agente activo es un inmunomodulador, tal como ciclosporina o tacrolimus, y/o un corticosteroide tal como budesonida o ciclesonida, y el componente tensioactivo no iónico comprende al menos uno del grupo que consiste en tiloxapol, polisorbatos (especialmente polisorbato 80), vitamina E TPGS, e hidroxistearatos de macrogol. Si el componente tensioactivo no iónico comprende más de un tensioactivo, estas cifras se refieren al contenido de los tensioactivos no iónicos totales.

El componente fosfolipídico se incorpora preferiblemente en la composición (líquida) de la invención a un contenido en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 5% en peso. En otra realización, el contenido es de alrededor de 0,5 a alrededor de 3% en peso. Nuevamente, si el uso diseñado no es la inhalación, sino por ejemplo la administración tópica u oromucosal, el contenido fosfolipídico puede ser mayor que esto. En el caso de composiciones para la administración pulmonar de un corticosteroide muy poco soluble tal como budesonida, un intervalo de contenido particularmente adecuado es de alrededor de 1 a alrededor de 3% en peso. Esto es especialmente cierto si se selecciona una lecitina como fosfolípido.

La relación en peso entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico es de 1:5 a 1:20. Si el agente activo es un corticosteroide muy poco soluble tal como budesonida, si el componente tensioactivo no iónico comprende al menos uno del grupo que consiste en tiloxapol, polisorbatos (especialmente polisorbato 80), vitamina E TPGS, e hidroxistearatos de macrogol, y si el componente fosfolipídico comprende al menos una lecitina, una relación particularmente preferida está en el intervalo de alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10.

A la hora de seleccionar los tensioactivos, se ha de tener en cuenta el contenido de tensioactivos y su relación con respecto al contenido de agente activo, los efectos sobre las propiedades fisicoquímicas de la preparación, que son importantes para la nebulización para dar un aerosol que se puede administrar mediante inhalación. Estas comprenden, en particular, la tensión superficial y la viscosidad dinámica.

- 5 Especialmente para la aplicación pulmonar, la tensión superficial de la composición de la invención se debería de ajustar al intervalo de alrededor de 25 a 80 mN/m, y preferiblemente al intervalo de alrededor de 30 a 75 mN/m. A este respecto se ha de tener en cuenta que, en la parte más baja de este intervalo, se ha de esperar una capacidad de extensión de la preparación particularmente buena en el aparato respiratorio, pero que la calidad del aerosol y la eficiencia de la nebulización pueden verse afectadas adversamente. Por otro lado, al contenido de tensioactivo
- 10 requerido para la solubilización coloidal de un agente activo muy poco soluble, apenas se puede evitar que la tensión superficial se reduzca bastante notablemente por debajo de la del agua o de la disolución tampón fisiológica. De este modo, se ha de encontrar un compromiso en cada caso, dependiendo del agente activo y de la aplicación pretendida. Especialmente para la solubilización de agentes activos muy poco solubles, se prefiere una tensión superficial en el intervalo de alrededor de 40 a 70 mN/m, o, si se puede lograr, incluso 30 a 50 mN/m.
- 15 La viscosidad dinámica también tiene una clara influencia sobre la distribución de tamaños de partículas del aerosol formado por nebulización, y sobre la eficiencia de la nebulización. Se debería de ajustar un intervalo de alrededor de 0,8 a alrededor de 3 mPas. Se prefiere particularmente una viscosidad dinámica en el intervalo de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,0 mPas.

- 20 Como se discute además anteriormente, la composición de la invención, provista en forma líquida acuosa, debería de tener un valor de pH fisiológicamente aceptable, es decir, eurihídrico. Si se proporciona como un sólido para reconstitución, se debería de diseñar para producir tal valor de pH eurihídrico con la reconstitución. El término "eurihídrico" ya implica que puede haber nuevamente una contradicción entre los requisitos farmacéuticos y fisiológicos de manera que se ha de encontrar un compromiso que, por ejemplo, garantice que la preparación es, desde un punto de vista económico, justo suficientemente estable durante el almacenamiento pero, por otro lado,
- 25 muy bien tolerada. Preferiblemente, el valor de pH se encuentra en la región ligeramente ácida a neutra, es decir, entre valores de pH de alrededor de 4 a 8. Se ha de observar que las desviaciones con respecto a un entorno débilmente ácido pueden ser mejor toleradas que los desplazamientos del valor de pH a la región alcalina. Se prefiere particularmente un valor de pH en el intervalo de alrededor de 4,5 a alrededor de 7,5. Como alternativa, se prefiere un valor de pH en el intervalo de alrededor de 4 a alrededor de 6 para composiciones que comprenden
- 30 ciertos agentes activos que son más solubles o estables a un pH más bien ácido. Por ejemplo, en el caso de composiciones que comprenden budesonida, se encontró que la composiciones útiles tuvieron un pH en la región ácida, tal como alrededor de pH 4,5.

- Si el uso diseñado es la administración pulmonar, la osmolalidad de la composición en forma líquida acuosa no se debería de desviar demasiado de la de los fluidos fisiológicos, es decir, de alrededor de 290 mOsmol/kg. Sin embargo, en casos individuales, puede ser deseable un compromiso para conciliar las necesidades farmacéuticas por un lado y los requisitos fisiológicos por otro lado. En general, parece útil una osmolalidad en el intervalo de por encima de alrededor de 200 y por debajo de alrededor de 500 o 550 mOsmol/kg, y, en particular, puede ser considerado aceptable en el intervalo de alrededor de 220 o 230 hasta alrededor de 350 mOsmol/kg.
- 35

- 40 Como se menciona anteriormente, por supuesto también se debe de tener en cuenta la concentración del agente activo. Los agentes activos dosificados de forma muy baja se pueden solubilizar generalmente y su sabor se puede enmascarar con concentraciones de tensioactivo más bajas. Además, menores cantidades de tensioactivo son suficientes a fin de atenuar los efectos irritantes sobre la mucosa, y las propiedades que provocan tos y espasmos bronquiales.

- 45 Una relación en peso preferida entre el contenido de tensioactivos (es decir, el contenido total de tensioactivo y fosfolípido) y el contenido de agente activo es al menos alrededor de 1:1, particularmente preferido al menos alrededor de 5:1. Para la solubilización de algunos agentes activos muy poco solubles, pueden ser necesarias relaciones de más de 10:1. De este modo, en una realización preferida, para la solubilización del agente activo muy poco soluble budesonida, se ha de seleccionar una relación de alrededor de 10:1 a 100:1.

- 50 Correspondientemente, la composición de la invención, provista en forma líquida o tras la reconstitución a partir de una forma sólida, comprende habitualmente un agente activo muy poco soluble a un contenido de alrededor de 0,001 a alrededor de 1,0% en peso, y más preferiblemente a un contenido de alrededor de 0,01 a alrededor de 1,0% en peso.

- 55 En una realización preferida adicional, el agente activo muy poco soluble se selecciona del grupo de corticoides (sinónimo: corticosteroides), betamiméticos, anticolinérgicos, inmunomoduladores, antiinfecciosos (incluyendo antibióticos, virustáticos y antimicóticos), y citostáticos. Se prefieren enormemente los agentes activos del grupo de corticosteroides muy poco solubles en agua. Estos incluyen, por ejemplo, budesonida, fluticasona, mometasona, beclometasona, ciclesonida, y flunisolida, o las sales, profármacos, o derivados muy poco solubles de los restos activos respectivos. Un corticosteroide particularmente preferido es budesonida.

En el caso de budesonida, se prefiere particularmente una disolución coloidal con un contenido de agente activo de alrededor de 0,05 a 0,5 mg/ml, e incluso es más preferido un contenido de alrededor de 0,1 mg/ml a alrededor de 0,5 mg/ml. En otra realización, el contenido de budesonida es alrededor de 0,2 mg/ml a alrededor de 0,4 mg/ml, tal como alrededor de 0,3 mg/ml. Como se ha mencionado, la budesonida está presente en tal composición en un estado coloidalmente disuelto o disperso. En esta realización, se proporciona una composición fisiológicamente bien tolerada, que, a diferencia de preparaciones de budesonida conocidas para inhalación, se puede nebulizar rápidamente, eficientemente y sin pérdidas importantes de agente activo por medio de nebulizadores modernos que incluyen nebulizadores que operan con una membrana vibrante, perforada, para dar aerosoles finos, de alta calidad, que también son adecuados para la aplicación pediátrica.

Además de las ventajas mencionadas anteriormente o la formulación de agentes activos muy poco solubles, las preparaciones según la invención proporcionan ventajas y posibilidades de aplicación adicionales. Se ha encontrado en ensayos sobre probandos que las preparaciones con una combinación de un tensioactivo no iónico y un fosfolípido son capaces, sorprendentemente, de enmascarar el mal sabor de agentes activos en inhalación. Un sabor claramente malo es extremadamente desagradable e irritante en la inhalación, y puede dar como resultado el incumplimiento y, de este modo, el fracaso de la terapia. El mal sabor se percibe por el paciente a través de la parte del aerosol que precipita en la región oral y faríngea durante la inhalación. Incluso si se puede lograr optimizando el tamaño de partículas del aerosol que precipite allí una fracción tan baja de la preparación (esta fracción también se pierde para la terapia, excepto que la mucosa orofaríngea o nasal sea el tejido a tratar), actualmente es casi imposible reducir esta fracción hasta un grado tal que el mal sabor de un agente activo ya no se percibiese. Por lo tanto, el enmascaramiento del sabor proporcionado por la combinación de adyuvantes en la preparación es particularmente ventajoso.

En consecuencia, en una realización preferida adicional, la preparación según la invención contiene un agente activo que sabe mal. Un mal sabor puede ser de diferentes características que están todas ellas comprendidas aquí, por ejemplo amargo, caliente, metálico, agrio, desagradable, podrido, anestésico, etc. Preferiblemente, el agente activo pertenece al grupo de corticoides, betamiméticos, anticolinérgicos, anestésicos y antiinfecciosos.

Algunas veces, pero no necesariamente, el mal sabor está acompañado de irritaciones mucosales provocadas por la sustancia. Esto se produce en diversos grados que, en el caso de la aplicación por inhalación, pueden oscilar desde una ligera irritación de la faringe y/o vías respiratorias hasta tos, accesos de tos, broncoconstricciones y broncoespasmos. Los experimentos de inhalación llevados a cabo por los inventores con tales sustancias indican, sorprendentemente, que estos efectos indeseables se pueden atenuar o enmascarar también por la realización de la preparación según la invención. En una realización adicional de la invención, la preparación contiene en consecuencia un agente activo que es irritante para la mucosa o provoca tos o broncoconstricciones. A este respecto, nuevamente se prefieren agentes activos del grupo de corticoides, betamiméticos, anticolinérgicos, anestésicos y antiinfecciosos.

En una realización adicional, la composición contiene al menos un agente activo adicional. Esto puede ser ventajoso, por ejemplo, en terapia del asma cuando se debe de inhalar por razones terapéuticas más de un agente activo, y ha de ser posible la aplicación por el paciente en un tiempo corto. Las combinaciones importantes de agentes activos a este respecto son, por ejemplo, (a) un betamimético y un parasimpático, (b) un betamimético y un corticoide, y (c) un parasimpático y un corticoide. Otras combinaciones pueden ser ofrecidas por estabilizadores de mastocitos, tales como ácido cromoglicínico o nedocromilo, incluyendo sus sales terapéuticamente útiles. También pueden ser útiles las combinaciones de antibióticos y broncodilatadores, así como mucolíticos. La adición de antioxidantes fisiológicamente seguros y bien tolerados, tales como tocoferoles, catalasa, peróxido dismutasa, es, en principio, útil puesto que absorben o reducen el oxígeno radical que es responsable de muchos procesos inflamatorios.

Según una de las realizaciones que comprenden más de solamente un agente activo, al menos uno de estos compuestos se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios, tales como corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antagonistas de leucotrienos, betasimpatomiméticos, anticolinérgicos, inhibidores de fosfodiesterasas, sustancias que abren el canal de potasio, antagonistas de cinina y taquicina, inhibidores de la síntesis de IgE, antagonistas del receptor de endotelina, anestésicos, inmunomoduladores, anti-infecciosos, interferones, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), citostáticos, en particular budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, beclometasona, flunisolida; ibuprofeno, quetoprofeno, valdecoxib, celecoxib; zileutón, montelukast, pranlukast, roflumilast, cilomilast, zafirlukast; albuterol, formoterol, salmeterol, levalbuterol; terbutalina, pirbuterol; tiotropio, oxitropio, ipratropio; teofilina, pentoxifilina, cilomast, rolipram, amrinona, cilostazol, zardaverina, benzafentrina; cromacalim, levocromacalim, pinacidilo; nopolitantium, saredutant, nepadutant, osanetant; icatibant; cromoglicato, nedocromilo, glucanosulfatos, suplatast, batimastat, omalizumab; lidocaína, prolocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, rapamicina, leflunomida, midostaurina, azatioprina; cloroquina, hidroxiclороquina; trimetoprim, tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, carbapenems, azitromicina, claritromicina, eritromicina, cetóolidos, penems, aminoglicósidos, tobramicina, filgrastim, pentamidina, microcidina, cleroicidina; metronidazol, quetoconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, biconazol, fluconazol, anfotericina B, natamicina, nistatina, ampicacina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, didanosina, saquinavir, ritonavir, lamivudina, estavudina, zidovudina, ribavirina, captopril, lisinopril, perindopril, trandolapril, cilazapril, lovastatina,

relaxina; suramina; sildenafil, tadalafil, vardenafil, nitrendipina, amlodipina, prostaciclina, beraprost, iloprost, bosentano, carmustina, lomustina, taxol, etopósido, cisplatino; glutatión reducida, anticuerpos anti-alfa-TNF, incluyendo los derivados farmacéuticamente aceptables de estas sustancias tales como, por ejemplo, las sales, conjugados, enantiómeros, racematos, epímeros, diastereómeros o complejos de uno de estos agentes activos.

- 5 Aparte de los agentes terapéuticamente activos, también se pueden seleccionar agentes activos que están destinados principalmente para servir con fines de diagnóstico o profilácticos o para promover el bienestar general. En consecuencia, la preparación según la invención puede estar destinada al uso terapéutico, de diagnóstico y profiláctico. Se prefiere particularmente el uso terapéutico.

- 10 Como se menciona anteriormente, la composición de la invención es un líquido acuoso. Como alternativa, se puede proporcionar y formular en forma de sólido seco, por ejemplo si la estabilidad química de un ingrediente incorporado no es suficiente para permitir un período de caducidad aceptable. En este caso, la composición puede ser un polvo o un liofilizado. Esto puede requerir excipientes adicionales, tales como un agente para dar volumen o un lioprotector. En una de las realizaciones, la composición es un liofilizado que se puede obtener liofilizando una composición líquida que tiene las propiedades como se explica aquí anteriormente.

- 15 Además, la formulación sólida está adaptada para ser reconstituida a una forma líquida acuosa, que se puede lograr, por ejemplo, combinando la composición sólida con un portador acuoso adecuado, tal como agua estéril (por ejemplo agua para inyección), disolución estéril de cloruro de sodio, disolución tampón estéril, etc.

- 20 La composición de la invención puede ser considerada ella misma un medicamento, o puede ser parte de un medicamento. Como se usa aquí, un medicamento se define ampliamente como un producto medicinal o farmacéutico usado con fines profilácticos, de diagnóstico, o terapéuticos. El alcance del término es más amplio que el de una composición, ya que puede incluir, por ejemplo, la combinación de más de una composición, o la combinación de una composición con un dispositivo. Siempre que una composición sea el producto farmacéutico real que se suministra al paciente o cuidador sanitario, también puede entenderse ella misma como un medicamento. Por otro lado, una composición también describiría un material a granel, mientras que el medicamento describe mejor el producto farmacéutico individual según se distribuye por el fabricante farmacéutico.

- 25 De este modo, según otro aspecto de la invención, se proporciona un medicamento que comprende la composición de la invención que se envasa para uso por un paciente o cuidador sanitario. En una realización preferida, el medicamento – o composición – se envasa en un medio de envasado primario de dosis individual. Preferiblemente, se puede dispensar a partir de tal medio de envasado con una variabilidad de dispensación mejor (es decir, menor) que alrededor de 20%, preferiblemente menor que alrededor de 10% de la dosis, o volumen, etiquetada.

- 30 El volumen de una dosis individual del medicamento está generalmente en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 ml, pero más preferiblemente en el intervalo de alrededor de 0,2 a alrededor de 5 ml. Si se selecciona budesonida como el agente activo, y el uso diseñado es la inhalación, el volumen de una dosis individual es preferiblemente alrededor de 0,3 a alrededor de 2 ml. Los volúmenes particularmente preferidos son alrededor de 0,5 y 1,0 ml, respectivamente.

- 35 Los medios de envasado primarios pueden ser recipientes de vidrio (por ejemplo, viales) con dispositivos de cierre de elastómeros tales como tapas de seguridad metálicas; como alternativa, pueden ser viales de plástico o sistemas de envasado primarios semejantes a blíster. Un envase primario individual puede contener una dosis individual o un múltiplo de la misma. En todos los casos, sin embargo, en los que es posible la esterilización de la preparación por calor y no dé como resultado un deterioro significativo de la calidad, es preferible usar un método que, en lugar de la filtración estéril, comprenda la esterilización final de la preparación mediante un método de esterilización por calor tras llenar el medio de envasado primario según la farmacopea pertinente.

- 40 Los envases primarios adecuados de plástico son, por ejemplo, viales de polipropileno o polietileno (viales de PP/PE) y blísteres de copolímeros de cicloolefinas (blísteres de COC). Los recipientes de plástico cerrados herméticamente, tales como los viales de PP o PE, se pueden formar, llenar y cerrar herméticamente de forma ventajosa mediante el método de soplado-llenado-sellado, que es bien conocido por la persona técnicamente cualificada en el campo. Los recipientes así producidos son adecuados, en particular, para productos líquidos con un volumen a partir de alrededor de 0,2 ml.

- 45 En una realización particularmente amigable para el paciente, se pueden formar en un diseño de botella o con forma de V con un cierre que se puede retirar mediante torsión o flexión, permitiendo una combinación de dosificación gota a gota y vaciamiento total con una uniformidad de dispensación según lo reivindicado por las farmacopeas. La abertura así formada a través de la que se puede retirar el contenido líquido se puede diseñar de tal forma que se ajuste a una conexión luer o una conexión de cierre luer. De este modo, la abertura puede tener una forma redonda, y un diámetro que corresponde esencialmente al diámetro exterior de una conexión luer macho. De esta manera, una jeringuilla normal con conexión luer se podría conectar herméticamente al recipiente, por ejemplo a fin de recoger los contenidos del recipiente y transferirlos a un nebulizador, o a fin de mezclar el contenido del recipiente con el contenido de la jeringuilla y añadirlo subsiguientemente a un nebulizador. Como alternativa, la abertura puede

tener un diámetro más pequeño, tal como el diámetro interno de una pieza conectora luer macho, si la abertura está en un saliente que es conectable con una pieza luer hembra.

Como una alternativa adicional, se puede concebir que el recipiente plástico se diseñe de manera que, después de retirar el elemento de cierre, se pueda conectar esencialmente de forma hermética con una pieza de conexión destinada a la adición de líquido de un nebulizador adaptado correspondientemente, con lo que es posible llenar la preparación directamente en el depósito del inhalador.

Dependiendo de la aplicación pretendida del producto, el medicamento también se puede presentar en medios de envasado primario o recipientes de múltiples dosis unitarias. Tales recipientes pueden contener un volumen de llenado de alrededor de 2 a alrededor de 50 ml, o incluso más. Si el uso es diferente de la inhalación, tal diseño del producto puede ser apropiado y eficaz desde el punto de vista del coste. Si el uso es la inhalación oral o nasal, el medicamento debe de comprender un conservante para asegurar su esterilidad tras la extracción de una dosis. Sin embargo, la incorporación de un conservante es menos preferido para la administración pulmonar, debido a razones de tolerabilidad.

Los recipientes de plástico del tipo mencionado anteriormente son ventajosos debido a que se pueden proporcionar fácilmente con impresiones. De ese modo, en primer lugar se pueden eliminar las etiquetas de papel, lo que es deseable a fin de evitar la migración de componentes del adhesivo, del papel o de la tinta de impresión a través de la pared del recipiente a la preparación. Además, mediante tal impresión, se puede presentar información importante a los pacientes con alteraciones visuales. La impresión puede contener información diversa, por ejemplo un número de lote, una fecha de consumo preferente, una denominación del producto, instrucciones para uso, o una o más marcas de volumen o de dosis. Especialmente para pacientes pediátricos, en los que es deseable una dosificación flexible dependiendo de la edad y tamaño corporal, la pluralidad de marcas de volumen puede servir para facilitar la retirada de la dosis deseada sin implementos adicionales, reduciendo de ese modo el riesgo de errores de dosificación.

Uno o más medios de envasado primarios se pueden envasar en un medio de envasado secundario, tal como una caja de cartón.

Como se ha mencionado, a fin de incrementar la estabilidad durante el almacenamiento, puede ser ventajoso someter la composición según la invención descrita anteriormente a liofilización a fin de almacenarla en el estado sólido. La forma líquida requerida para la nebulización se puede preparar muy poco antes del uso mezclándola con agua estéril. Por lo tanto, también se proporciona una preparación sólida según la invención, que se puede obtener liofilizando la preparación según la invención descrita anteriormente. Los métodos de liofilización son conocidos, como tales, por la persona experta.

Si el medicamento comprende tal composición en estado sólido, puede ser útil proporcionar un segundo envase que está en forma de un kit, y que contiene uno o más recipientes de envasado primario con la composición sólida y también uno o más recipientes llenos de un portador líquido acuoso adecuado que se va a usar para reconstituir la composición sólida y formar un sistema líquido acuoso que se puede aerosolizar, o que es adecuado para la administración nasal u oral.

La fabricación de la composición tiene lugar mediante una combinación de etapas del procedimiento que son conocidas como tales y que se han de seleccionar y, si es necesario, adaptar a la vista de los requisitos especiales del agente activo y de las propiedades del producto deseadas. Aparte de los requisitos farmacéuticos generales que se aplican para todas las composiciones farmacéuticas, se han de tener en cuenta los requisitos especiales para las composiciones para inhalación. Las composiciones deben de ser estériles, es decir, libres de gérmenes capaces de reproducirse, lo que se debe de asegurar mediante selección cuidadosa y llevando a cabo las etapas del procedimiento. Otros requisitos pueden resultar de provisiones especiales de uso. Por ejemplo, si la composición está destinada a la inhalación con un nebulizador del tipo que funciona con una membrana vibrante perforada, se debe de asegurar mediante el método de fabricación, etc., que el tamaño de las partículas de agente activo (si están presentes) no estén, de hecho, por debajo del límite a partir del cual se produce un efecto de tamizado indeseado.

Si no es posible la esterilización por calor de la disolución coloidal en el recipiente final debido a la termolabilidad física o química de la composición o sus componentes individuales, se puede usar la filtración estéril como método de esterilización.

Para las disoluciones coloidales, un método de fabricación preferido puede comprender las siguientes etapas:

- (a) proporcionar los ingredientes (a partir de los cuales está compuesta la composición);
- (b) preparar una composición líquida acuosa a partir de los ingredientes proporcionados en la etapa (a);
- (c) filtrar de forma estéril la composición obtenida en la etapa (b); y
- (d) introducir la composición filtrada de forma estéril de la etapa (c) en recipientes estériles en condiciones asepticas.

En una variante del método de la fabricación, los ingredientes en la etapa (a) se proporcionan en una condición estéril a fin de limitar la carga inicial de gérmenes de la composición. Si no todos los materiales de partida se pueden proporcionar en una condición estéril, al menos esos se deberían de esterilizar previamente, para lo cual esto es posible sin comprometer la calidad.

- 5 La fabricación de la composición acuosa a partir de los ingredientes o materiales de partida pretendidos en la etapa (b) puede tener lugar en varias etapas individuales. Por ejemplo, primeramente puede tener lugar la preparación de una disolución coloidal acuosa del tensioactivo no iónico y del fosfolípido, así como también, opcionalmente, otros adyuvantes. Para la formación de una disolución coloidal homogénea, puede ser ventajoso aplicar una etapa con un aporte energético relativamente elevado, por ejemplo una etapa de homogeneización bajo presión incrementada
- 10 (homogeneización por presión elevada), ultrasonidos o calentamiento hasta alrededor de 45°C, hasta alrededor de 50-70°C, o incluso hasta temperaturas más elevadas. A fin de reducir la carga de gérmenes e incrementar la eficiencia de las medidas subsiguientes de reducción de gérmenes, se debería de trabajar con material de partida esterilizado o con contenido reducido de gérmenes, y, si es posible, en condiciones asépticas. Además, se puede recomendar que la disolución adyuvante coloidal preparada en la primera parte de la etapa (b) se someta a un
- 15 procedimiento de esterilización por calor.

- En una parte adicional de la etapa (b), el agente activo se tendrá que disolver en la disolución coloidal así preparada, nuevamente, si es posible, en condiciones asépticas. Preferiblemente, esto se hace sin el uso de métodos de reducción mecánica del tamaño de partículas en los que se dividen mecánicamente partículas sólidas del agente activo. Por el contrario, se prefiere que tenga lugar un aporte energético en esta etapa del procedimiento, si es
- 20 necesario, calentando u, opcionalmente, mediante ultrasonidos. En muchos casos, sin embargo, la incorporación del agente activo se puede lograr simplemente por agitación.

- En una etapa del procedimiento subsiguiente directa o indirectamente, la disolución coloidal que contiene el agente activo previamente preparada se filtra de forma estéril, es decir, se filtra a través de un filtro, por ejemplo un filtro de membrana, con un tamaño de poros de alrededor de 0,22 µm, opcionalmente con aplicación de presión, a fin de
- 25 eliminar los gérmenes y partículas contenidas en la disolución. Las variantes de métodos adecuados de esterilización que incluyen los dispositivos usados son por lo tanto, en principio, conocidas por la persona experta. Una ventaja particular de las composiciones de la invención es que se pueden filtrar habitualmente de forma estéril sin cambio en la composición o pérdida de agentes activos, puesto que el agente activo se disuelve o dispersa coloidalmente, en lugar de ser procesado como un material sólido.

- 30 En una etapa del procedimiento adicional subsiguiente directa o indirectamente, la disolución coloidal filtrada de forma estéril previamente se introduce, en condición aséptica, en el envase primario, es decir, los recipientes finales, que entonces se cierran herméticamente. Como se mencionó anteriormente, una realización preferida es fabricar y proporcionar estos recipientes en un procedimiento de soplado-llenado-cierre hermético. Las variantes adecuadas para esta etapa del procedimiento y los dispositivos son por lo tanto conocidos como tales.

- 35 Los medicamentos así preparados se pueden usar para el diagnóstico, profilaxis o terapia de un síntoma, enfermedad o afección en un mamífero. Aunque el uso veterinario puede ser fácilmente posible si el medicamento se va a administrar por ejemplo como una pulverización tópica u oromucosal, la administración más preferida es la inhalación oral o nasal, y los sujetos más preferidos son pacientes humanos. Se prefiere particularmente el uso que implica la administración del medicamento a un paciente pediátrico, tal como un recién nacido, un lactante, un niño,
- 40 o un joven o adolescente.

En una realización de la invención, el medicamento está destinado al tratamiento tópico de la piel o una mucosa. En este caso, el medicamento se administrará habitualmente como una pulverización tópica. Sin embargo, es muy preferido el uso del medicamento de la invención en el manejo de enfermedades, síntomas y afecciones que afectan a las vías respiratorias superiores e inferiores.

- 45 En otra realización de la invención, el medicamento está destinado al tratamiento de la mucosa oral o nasal, por ejemplo en el caso de rinitis alérgica, estomatitis, rinitis vasomotora, rinitis crónica, rinitis estacional, rinitis perenne, pólipos nasales, aftas, u otras enfermedades inflamatorias de la mucosa oral. En el caso de la aplicación, en principio también se pueden usar dispositivos muy simples para la generación del aerosol, por ejemplo atomizadores mecánicos tales como los usados habitualmente para pulverizaciones orales o nasales. Como alternativa, también
- 50 se pueden usar para este fin nebulizadores de chorro, ultrasónicos o de membrana vibrante piezoeléctrica, que se han de adaptar en el caso de la aplicación nasal.

- En una realización adicional, la composición está destinada al tratamiento de la mucosa de los senos maxilares, paranasales o frontales. En principio, estas mucosas son accesibles a la terapia mediante aerosol. Sin embargo, la aplicación eficiente de un aerosol es difícil y a duras penas se puede llevar a cabo con nebulizadores convencionales debido a la mala ventilación de estos senos. La inhalación nasal simple de una composición de agente activo aerosolizada lleva a ésta a la vecindad de los senos; sin embargo, la parte totalmente predominante del flujo del aerosol pasa los ostia a los senos sin que una parte significativa del aerosol entre en los senos. Por otro
- 55 lado, los senos frontales y paranasales son frecuentemente el sitio exacto de procesos inflamatorios que se pueden tratar con budesonida.

Recientemente están disponibles nebulizadores de chorro especialmente adaptados con los que se puede acceder a los senos mucho mejor que previamente. Estos nebulizadores tienen una boquilla nasal para dirigir el flujo del aerosol a la nariz. Si solamente se usa una fosa nasal para la inhalación del aerosol, la otra fosa nasal se debe de cerrar mediante un dispositivo adecuado. Además, estos nebulizadores se caracterizan por que liberan un aerosol con presión pulsátil. Las ondas de presión pulsátil logran una ventilación más intensa de los senos, de manera que un aerosol inhalado concomitantemente se puede extender mejor en estas cavidades. En el documento DE 10239321 B3 se describen ejemplos para tales dispositivos de nebulización. En una realización preferida, la composición según la invención se usa para la fabricación de un medicamento para la aplicación por medio de uno de los dispositivos descritos allí para el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio superior, en particular con un dispositivo del tipo PARI Sinus.

Otro uso preferido del medicamento de la invención es para el manejo de una enfermedad, síntoma o afección que afecta al sistema bronquial o al pulmón. Tales enfermedades incluyen procesos inflamatorios de los pulmones y tejido conjuntivo, tales como asma, asma pediátrica, bronquitis obstructiva, bronquitis obstructiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, infecciones pulmonares, neumopatía vascular, neumopatía parenquimatosa, tal como sarcoidosis, fibrosis pulmonar, o fibrosis quística, o bronconeumonía obliterante provocada por ejemplo después del trasplante de pulmón, o hipertensión pulmonar y cáncer de pulmón. Una afección particularmente preferida cuyo tratamiento se puede mejorar sustancialmente con la invención es el asma pediátrico. La invención permite la administración muy eficiente de aerosoles que comprenden glucocorticoides muy poco solubles, tales como budesonida, a pacientes pediátricos.

Como se menciona anteriormente, las composiciones acuosas tales como las composiciones líquidas según la invención se usarán para la administración como aerosol que se genera in situ, es decir, directamente con el uso, mediante un dispositivo adecuado. Los tipos habituales de nebulizadores con los que se pueden aerosolizar tales composiciones ya se han descrito al comienzo. Los nebulizadores de chorro se han usado en terapia desde hace mucho tiempo, y desde algún tiempo también se han usado nebulizadores ultrasónicos.

Recientemente, se han desarrollado nebulizadores muy eficientes que se denominan según el principio de funcionamiento, que puede ser piezoeléctrico, electro-hidrodinámico y/o basado en la membrana vibrante con poros (por ejemplo, eFlow™, eFlow Baby™, AeroNeb™, Aero Dose™ o AERx™). Los diferentes mecanismos de generación del aerosol dan como resultado diferencias en la calidad de nebulización para composiciones particulares.

Las composiciones según la presente invención se adaptan, en particular, a los requisitos de nebulización por nebulizadores que funcionan con membranas vibrantes (y en particular nebulizadores de membranas vibrantes perforadas). Un nebulizador particularmente preferido para cuyo uso está destinada la composición es el nebulizador eFlow™ de Pari GmbH. Este nebulizador y los dispositivos de un tipo similar son particularmente adecuados para una terapia moderna con aerosoles: son pequeños y nebulizan volúmenes relativamente grandes de líquido en un período de tiempo corto, y habitualmente dan aerosoles de una calidad particularmente elevada. Por supuesto, estos nebulizadores tienen también limitaciones o problemas en el uso, por ejemplo cuando se han de nebulizar suspensiones de agentes activos muy poco solubles. Debido a que la generación de aerosol implica una extrusión del líquido de inhalación a través de los poros de una membrana vibrante, las partículas sólidas más grandes son completamente excluidas de la aerosolización (cuando su diámetro es al menos aproximadamente tan grande como el diámetro de los poros) o – a tamaños de partículas en el intervalo micrométrico inferior – dan como resultado al menos un efecto de tamizado más o menos marcado. Esto da como resultado una concentración reducida de agente activo en el aerosol que se libera realmente del nebulizador y está disponible para la inhalación. La presente invención es particularmente ventajosa para la administración de agentes activos muy poco solubles con tales nebulizadores: de este modo, estos agentes activos se pueden formular e inhalar como disolución coloidal en lugar de microsuspensiones, lo que obvia esencialmente o reduce al menos notablemente el efecto de tamizado por los poros de la membrana.

Se ha encontrado que las composiciones y medicamentos de la invención se pueden aerosolizar en volúmenes de una sola dosis de alrededor de 0,2 a alrededor de 5 ml de forma muy eficiente y eficaz mediante nebulizadores de membranas vibrantes, en particular por los dispositivos eFlow™ y eFlow™ Baby. Por ejemplo, los medicamentos que contienen budesonida se pueden nebulizar y suministrar a partir de estos inhaladores a una velocidad de salida total de más de 0,2 ml o mg por minuto, tal como en el intervalo de 0,2 a alrededor de 0,8 ml, potencialmente hasta alrededor de 1,5 g o ml por minuto. Por ejemplo, la velocidad de salida total podría estar en la región de alrededor de 0,3 a alrededor de 0,6 ml por minuto, que es un intervalo muy útil. En otra realización, la velocidad de salida total está en la región de alrededor de 0,4 a alrededor de 0,55 ml por minuto. Estas velocidades de salida se traducen en tiempos de inhalación muy cortos, tales como menores que alrededor de 5 minutos para la mayoría de las composiciones, y menores que alrededor de 3, o incluso 2 minutos para algunas de las composiciones particularmente preferidas, administradas en un intervalo de volumen de 0,3-1,5 ml. La pérdida de fármaco en los dispositivos es baja, tal como por debajo de 15% de la dosis introducida en el nebulizador, en la mayoría de los casos incluso menor que 10%, y algunas veces menor que 5%.

Además, se ha encontrado para las composiciones de la invención que la dosis suministrada es sustancialmente proporcional a la dosis definida por el volumen que se introduce en el dispositivo eFlow™. La proporcionalidad de

suministro de la dosis y las velocidades de salida totales permiten la dosificación conveniente y flexible en base a una composición, que se puede dosificar en volumen. Contrariamente a los nebulizadores de chorro, no hay ningún efecto de concentración con la inhalación, y no puede entrar nada de saliva a la copa de la medicación.

Debido al comportamiento de aerosolización altamente eficiente del dispositivo eFlow™, a la fracción grande de gotas de aerosol respirables, y a las propiedades específicas de las composiciones de la invención, se puede lograr otro beneficio: la dosis farmacéutica nominal se puede reducir sustancialmente en comparación con la terapia de nebulización convencional, típicamente en alrededor de un factor en el intervalo de 2 a 10, y en particular en el intervalo de 3 a 5.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de la composición para la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto humano que sufre cualquier neumopatía provocada por defecto alérgico, inflamatorio o génico, o trasplante de pulmón, tal como asma, asma pediátrica, bronquitis obstructiva, y bronquitis obstructiva crónica, bronconeumonía obliterante, fibrosis pulmonar o cística. El tratamiento comprende la administración repetida de una composición acuosa estéril que comprende un inmunomodulador y/o corticosteroide muy poco soluble en agua, un componente tensioactivo no iónico y un componente fosfolipídico. La administración se logra nebulizando dicha composición por medio de un nebulizador que tiene una membrana vibrante con poros de tamaño definido, y en la que el medicamento se suministra desde dicho nebulizador en forma de aerosol a una velocidad de salida total de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,8 ml por minuto.

Como se usa aquí, la velocidad de salida total se define como el volumen o masa del aerosol que se suministra desde el nebulizador en forma de aerosol.

En una de las realizaciones preferidas, el tratamiento se lleva a cabo con un nebulizador que se selecciona, o se adapta, para suministrar un aerosol que tiene un diámetro de la mediana másico de alrededor de 1 a alrededor de 5 μm , y más particularmente de alrededor de 2 a alrededor de 4 μm . Esto se puede lograr, por ejemplo, usando un nebulizador eFlow®.

En otra realización preferida, el tratamiento se lleva a cabo con un nebulizador que se selecciona, o se adapta, para suministrar un aerosol que se caracteriza por que al menos alrededor de 60% del aerosol consiste en partículas o gotas que tienen un diámetro de alrededor de 2 a alrededor de 5 μm . Nuevamente, esto se puede lograr, por ejemplo, usando un nebulizador eFlow®, o un eFlow® baby.

En una realización preferida adicional del tratamiento, se selecciona budesonida como agente activo. Las preferencias para seleccionar el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico cumplen con los requisitos de aquellas explicadas más atrás en el contexto de las composiciones. En otra realización, se selecciona ciclosonida o fluticasona o mometasona. Opcionalmente, en la composición está presente un segundo compuesto activo. Los ejemplos de combinaciones de agentes activos útiles presentes en la composición de la invención incluyen: (a) un corticosteroide y un inmunomodulador; (b) un corticosteroide y un beta-agonista; (c) un corticosteroide y un agente anticolinérgico; (d) un inmunomodulador y un beta-agonista; (e) un inmunomodulador y un agente anticolinérgico; (f) un beta-agonista y un agente anticolinérgico; en tanto que uno de los agentes activos sea un compuesto muy poco soluble. Más específicamente, los ejemplos de combinaciones de agentes activos útiles incluyen: (g) budesonida y formoterol; (h) budesonida y tiotropio; (i) fluticasona y formoterol; (j) fluticasona y tiotropio; (k) ciclosonida y formoterol; (l) ciclosonida y tiotropio; (m) mometasona y formoterol; (n) mometasona y tiotropio. Esas combinaciones pueden tener un efecto aditivo y/o sinérgico, y son particularmente útiles para mejorar el cumplimiento del paciente y la eficiencia de la terapia farmacéutica en grupos de pacientes distintos.

El tratamiento puede implicar la administración una vez al día o dos veces al día. Si se selecciona budesonida, ciclosonida y/o ciclosporina como agente activo, actualmente se prefiere la administración una vez al día, pero también es factible la administración dos veces al día. Un sujeto humano particularmente preferido es un paciente pediátrico.

Según una realización particularmente preferida, un sujeto humano que sufre asma o asma pediátrica se trata mediante la administración una vez al día o dos veces al día de una composición acuosa estéril que comprende: (a) budesonida, (b) un componente tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en tiroxapol, polisorbatos, vitamina E TPGS, e hidroxiestearatos de macrogol, y (c) lecitina; la administración se logra nebulizando dicha composición por medio de un nebulizador que tiene una membrana vibrante con poros de tamaño definido; una dosis individual del medicamento tiene un volumen de alrededor de 0,2 ml a alrededor de 1 ml y un contenido de budesonida de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,5 mg/ml; y la composición se suministra a partir de dicho nebulizador en forma de aerosol a una velocidad de salida total de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,8 ml por minuto. En una realización alternativa, la lecitina se sustituye por otro fosfolípido. En una realización adicional, la velocidad de salida total está entre alrededor de 300 y alrededor de 600 mg por minuto. Una preferencia para ambas variantes es aquella en la que el sujeto humano es un paciente pediátrico, y aquella en la que se administra una dosis diaria total de budesonida que oscila desde alrededor de 50 μg a alrededor de 400 μg .

En otra realización, un sujeto humano que sufre una neumopatía parenquimatosa, tal como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), neumonía intersticial idiopática, sarcoidosis o bronconeumonía obliterante, se trata usando una

composición de la invención, en la que se administran al menos alrededor de 200 µg de budesonida, preferiblemente como un aerosol que tiene gotas con un diámetro de la mediana másico de alrededor de 2,0-3,5 µm.

En resumen, la combinación según la invención de un tensioactivo no iónico y un fosfolípido tiene una capacidad muy particular para solubilizar en forma coloidal agentes activos muy poco solubles. Una ventaja particular de las disoluciones coloidales tales como estas es el hecho de que, como composiciones para inhalación, se pueden aerosolizar mejor (es decir, sin pérdidas importantes de agente activo en el nebulizador), y de que se pueden generar aerosoles con tamaño de gotas más finas que, por ejemplo, en el caso de las microsuspensiones. Otra ventaja es que, usando el tipo de nebulizador especificado para llevar a cabo el tratamiento, la eficiencia de la nebulización es sustancialmente independiente del patrón de respiración del paciente, lo que es particularmente importante para niños de diversas edades que pueden tener capacidades muy diversas a la hora de realizar maniobras de respiración para la terapia de inhalación.

Un aerosol con un tamaño medio de partículas pequeño, o con una fracción elevada de gotas en el intervalo micrométrico inferior, es particularmente importante si la inhalación va a llegar a las regiones más profundas del aparato respiratorio, es decir, las ramas finas de los bronquiolos o incluso los alvéolos. Esto es particularmente importante y ventajoso si los pacientes son niños en los que las estructuras anatómicas correspondientes son notablemente más pequeñas que en adultos. En una de las realizaciones preferidas, la composición está destinada, por lo tanto, a la aplicación en niños, lo que significa recién nacidos, lactantes, niños y jóvenes. En particular, se prefiere la aplicación en niños jóvenes, recién nacidos y lactantes.

Una ventaja adicional de las disoluciones liposómicas está en el hecho de que se pueden filtrar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poros de 0,22 µm a fin de eliminar cualesquiera gérmenes que puedan estar presentes (filtración estéril). Este método de esterilización es siempre particularmente importante cuando la esterilización mediante calor o radiación parece imposible o desventajosa por razones químicas o fisicoquímicas.

De este modo, la ventaja de las disoluciones coloidales que se pueden lograr mediante la combinación de tensioactivos según la invención, en comparación con microsuspensiones tales como la suspensión Pulmicort® para inhalación, es obvia. En consecuencia, el agente activo es un agente activo que es muy poco soluble en agua.

Independientemente de si se pretende un efecto terapéutico, de diagnóstico o profiláctico, el agente activo se puede administrar en forma de la composición según la invención para ejercer su efecto localmente (por ejemplo, en la nariz, en la faringe o en los bronquios) sobre o en la vecindad de la mucosa del aparato respiratorio, o puede tener un efecto sistémico tras la absorción en el torrente sanguíneo. Sin embargo, en la terapia de enfermedades del aparato respiratorio superior e inferior, un efecto más bien local será particularmente relevante.

Es particularmente ventajoso usar la composición según la invención para la fabricación de medicamentos que se usan para la profilaxis o tratamiento de enfermedades bronquiales o pulmonares o los síntomas, por ejemplo, de asma bronquial o de bronquitis obstructiva crónica. En este caso, la composición está destinada preferiblemente para la inhalación con un nebulizador de chorro, ultrasónico o de membrana vibrante piezoeléctrico, por ejemplo con un nebulizador PARI eFlow™ o, en el caso de uso pediátrico, un nebulizador eFlow Baby™.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, no se han de entender como las únicas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1: Solubilización de budesonida con tiloxapol y DMPC (para comparación y/o referencia solamente)

Se prepararon disoluciones acuosas tamponadas de tiloxapol, DMPC y tiloxapol en una mezcla con DMPC. La solubilidad de budesonida en la saturación en estas disoluciones se midió añadiendo un exceso de budesonida y tratando la muestra con calor y ultrasonidos y permitiéndola subsiguientemente dejar que reposara para el equilibrio. Las muestras equilibradas se filtraron a través de un filtro de membrana con una anchura de poros de 0,22 µm, y se determinó el contenido de budesonida en el filtrado. En la Tabla 1 se muestran resultados seleccionados procedentes de estos experimentos. La concentración de budesonida en la saturación en disoluciones de DMPC no se pudo incrementar, incluso incrementando adicionalmente el contenido de DMPC.

Tabla 1

Tiloxapol [% en peso]	DMPC [% en peso]	Budesonida [µg/ml]
0	1	20
1,5	0	204
1	0,5	268

Ejemplo 2: Preparación de una disolución coloidal estéril de budesonida (para comparación y/o referencia solamente)

La budesonida es un ejemplo de un agente activo muy poco soluble en agua que se puede formular ventajosamente como una disolución acuosa coloidal mediante la combinación de tensioactivos según la invención.

- 5 Los materiales de partida mostrados en la Tabla 2 se proporcionaron en las cantidades señaladas. Los materiales de partida señalados, excepto budesonida, se disolvieron o dispersaron rápidamente en el agua para inyección agitando con un agitador magnético. Subsiguientemente, el lote se homogeneizó durante 10 minutos a 1500 bares con un homogeneizador de alta presión. Esto dio una disolución coloidal opalescente con un pH de alrededor de 4,5.
- 10 A esta disolución, se añadieron 200 mg previamente proporcionados de budesonida. Este lote se calentó hasta alrededor de 60-70°C y, al mismo tiempo, se sometió a ultrasonidos durante alrededor de 30 min. Después, el lote se enfrió hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba con un agitador magnético. El agua evaporada se sustituyó por una cantidad correspondiente de agua para inyecciones. De este modo, se obtuvo una disolución coloidal opalescente. Bajo una campana de flujo laminar con equipo estéril, aquella se filtró subsiguientemente de forma estéril manualmente a través de un filtro de membrana con un tamaño de poros de 0,22 µm y se introdujo en viales de vidrio estériles. Los viales se cerraron herméticamente a prueba de gérmenes, se almacenaron a diversas condiciones de temperatura y, después de diversos intervalos de tiempo, se ensayaron en busca de productos de descomposición y parámetros físicos.
- 15

Tabla 2

Material de partida	Cantidad
Budesonida	0,2 g
Tiloxapol	10,0 g
DMPC	5,0 g
Cloruro de sodio	8,4 g
Ácido cítrico	
Citrato de sodio	pH = 4,4 ± 0,25
Agua para inyección	hasta 1000 ml

- 20 La caracterización de la preparación introducida en los viales mostró un contenido de budesonida de 202,34 µg/ml, una tensión superficial de 38,8 mN/m, una viscosidad dinámica de 1,07 mPas, una osmolalidad de 0,282 Osmoles/kg y un pH de 4,25 a 21,8°C. El tamaño medio de las partículas coloidales medido mediante espectroscopía de correlación fotónica a un ángulo de 90° fue 13,1 nm (expresado como valor medio de Z), y es indicativo de estructuras micelares.
- 25 Las ventajas de tal disolución coloidal del agente activo de budesonida se hicieron particularmente manifiestas si se compara con el producto comercialmente disponible Pulmicort® Suspension, que muestra un tamaño medio de partículas de alrededor de 3-4 µm. En contraste con la suspensión, la disolución coloidal muestra un comportamiento típico de disoluciones, y se puede nebulizar mucho mejor. Los beneficios y ventajas de la disolución coloidal de budesonida según la invención se hicieron particularmente manifiestos en la terapia de asma y bronquitis obstructiva
- 30 crónica en niños y recién nacidos.

- La Figura 1 muestra una deposición pulmonar notablemente mejorada para la disolución coloidal de budesonida (denominada aquí "BUDeFlow™") in vitro usando un modelo de aparato respiratorio de un recién nacido de 9 meses de edad (modelo SAINT = Sophia Anatomical Infant Nose Throat) y una menor deposición nasal u orofaríngea indeseada que la Pulmicort® Suspension ("Pulmicort"), como es obvio a partir de la relación relativa de la dosis pulmonar a la "Deposición del Molde". En estas investigaciones, se usaron dos nebulizadores diferentes, a saber, el nebulizador de chorro PARI LC PLUS® y el nebulizador piezoeléctrico PARI eFlow® baby. Las dosis del agente activo usadas para la nebulización se señalan en la leyenda. En la Tabla 3 se muestran los datos de deposición relativa. Las investigaciones in vivo con budesonida marcada radiactivamente confirman la mejor deposición de la disolución coloidal de budesonida según la invención en comparación con la suspensión.
- 35

40

Tabla 3

	PARI LC PLUS®/ PARI BOY®N			
	Dosis pulmonar	Deposición orofar.	Fracción exhalada	Residuo
Pulmicort® (500 µg/2 ml)	2,0%	6,8%	26,1%	65,2%
(100 µg/0,5 ml)	5,6%	9,0%	31,2%	54,2%
	eFlow baby™			
	Dosis pulmonar	Deposición orofar.	Fracción exhalada	Residuo
Pulmicort® (500 µg/2 ml)	12,0%	13,3%	31,2%	43,5%
BuDeFlow™ (100 µg/0,5 ml)	28,9%	20,2%	35,4%	15,6%

La disolución coloidal obtenida también se puede emplear en forma de una pulverización nasal libre de conservantes, o con otros dispositivos de aplicación tales como, por ejemplo, un nebulizador de chorro que funciona con un compresor pulsátil, tal como, por ejemplo, el PARI SINUS™, y también se puede usar terapéuticamente para el tratamiento nasal de sinusitis paranasal y/o frontal o de rinitis alérgica.

Ejemplo 3: Preparación de una formulación de budesonida para aplicación nasal (para comparación y/o referencia solamente)

Se pesaron 3,75 g de tiloxapol en un vaso de precipitados de vidrio de 1000 ml. Se añadieron 486,0 g de agua para inyección y se agitó a temperatura ambiente (20°C) hasta que el tiloxapol se hubo disuelto completamente. A la disolución resultante se añadieron 4,23 g de cloruro de sodio, 0,2 g de ácido cítrico y 0,25 g de citrato de sodio. Tras la disolución de todos los componentes, el pH de la disolución se ajustó a 4,3 mediante citrato de sodio adicional. Se añadieron a la disolución 7,5 g de lipoide PC 14:14 (dimiristoil fosfatidilcolina), y se homogeneizó mediante Ultra Turrax a 11000 rpm (5 minutos). La formulación se homogeneizó subsiguientemente durante 20 minutos mediante homogeneización a alta presión (micro fluidics M100EH) a 1500 bares. La disolución resultante mostró una ligera opalescencia que casi desapareció después de 12 horas en el agitador magnético.

Tras la adición de 400 µg/ml de budesonida, la formulación se homogeneizó nuevamente (Ultra Turrax, seguido de homogeneización a alta presión). Después de otras 12 horas de dejarla en el agitador magnético, la preparación ahora ligeramente opalescente se pudo filtrar estéril a través de un filtro de membrana de 0,22 µm en condiciones asépticas, y se introdujo en botellas atomizadoras de bomba (100 µl/actuación).

La formulación final que contiene budesonida tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas: un pH de 4,3 a 22,7°C, una viscosidad dinámica de 1,16 mPas, una tensión superficial de 40,6 mN/m y una osmolalidad de 0,262 Osmoles/kg.

Ejemplo 4: Preparación de una disolución estéril de tobramicina (para comparación y/o referencia solamente)

La tobramicina es un ejemplo para un agente activo con mal sabor, que puede provocar tos y broncoconstricciones.

Una disolución coloidal opalescente de 0,45 g de DMPC, 0,91 g de tiloxapol, 0,225 g de cloruro de sodio en 89,59 g de agua para inyección se preparó a partir de cantidades proporcionadas correspondientemente. Esto se realizó análogamente al Ejemplo 2, es decir, el lote se homogeneizó en primer lugar a alta presión a 1500 bares sin el agente activo. A esta disolución, se añadieron 5,41 g de ácido sulfúrico al 96% y 10,88 g de tobramicina. Esto dio inicialmente como resultado la precipitación. El lote se agitó subsiguientemente a temperatura ambiente durante 24 horas con un agitador magnético, con lo que se formó una disolución transparente, posiblemente coloidal, que se filtró de forma estéril y se dispensó como se describe en el Ejemplo 2. La caracterización de la preparación dispensada dio un pH de 6,23 a 21,8°C, una viscosidad dinámica de 2,07 mPas, una tensión superficial de 36,5 mN/m y una osmolalidad de 0,299 Os-moles/kg.

Ejemplo 5: Preparación de una disolución estéril de lidocaína (para comparación y/o referencia solamente)

Se incorporaron 0,55% (p/v) de base de lidocaína en una disolución de los componentes mostrados en la Tabla 2 (sin budesonida). Tras la filtración estéril, la disolución coloidal se rellenó en recipientes de dosis individuales previamente esterilizados (0,5-3 ml) de vidrio y polipropileno. Los experimentos de inhalación muestran que se redujo el efecto anestésico local de lidocaína, que es indeseable en este contexto.

Ejemplo 6: Preparación de una disolución estéril de ciclosporina (para comparación y/o referencia solamente)

Este ejemplo describe la posibilidad de solubilizar el inmunomodulador ciclosporina insoluble en agua según la invención.

Los materiales de partida mostrados en la Tabla 4 se proporcionaron en las cantidades señaladas. La ciclosporina se suspendió o disolvió en primer lugar en propilenglicol. Esta mezcla se mezcló con disolución de tampón acuosa que contiene las cantidades de tiloxapol, DMPC y NaCl señaladas en la Tabla 4, y se completó hasta 100 ml con agua para inyección. Mediante homogeneización a alta presión, como se describe anteriormente, se formó una disolución coloidal, que, tras la filtración estéril a través de un filtro de 0,22 μm , se introdujo en recipientes de vidrio o polipropileno de una sola dosis de 0,5-3 ml previamente esterilizados. El contenido de ciclosporina de la formulación obtenida es 570 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla 4

Material de partida	Cantidad [g]
Ciclosporina	0,06
Tiloxapol	1,0
DMPC	1,0
Propilenglicol	1,0
Cloruro de sodio	0,7
Agua para inyección	hasta 100 ml

El tamaño medio de partículas (valor medio Z) de esta dispersión coloidal, determinado mediante espectroscopía de correlación fotónica, es 9,7 nm.

Ejemplo 7: Preparación de productos de combinación (para comparación y/o referencia solamente)

Las combinaciones de esteroides, tales como, por ejemplo, budesonida, con sustancias insolubles en agua o solubles en agua del grupo de betamiméticos (tales como, por ejemplo, salbutamol, formoterol) y/o anticolinérgicos (tales como, por ejemplo, ipratropio, tiotropio) son terapéuticamente preferidas debido a un efecto sinérgico, y mejoran el cumplimiento del paciente. En un lote se incorporó formoterol (20 $\mu\text{g/ml}$), y en otro lote se incorporó bromuro de ipratropio (100 $\mu\text{g/ml}$), en una disolución de budesonida (200 $\mu\text{g/ml}$) preparada según el Ejemplo 2. Las disoluciones coloidales resultantes se filtraron de forma estéril y se introdujeron en recipientes de vidrio o polipropileno de dosis individual de 0,5 a 5 ml previamente esterilizados.

Ejemplo 8: Preparación de producto de combinación liofilizado con acetato de vitamina E y glutatona reducida (para comparación y/o referencia solamente)

Los antioxidantes tales como, por ejemplo, glutatona reducida y tocoferoles (derivados de vitamina E) pueden reducir los procesos inflamatorios que son inducidos por oxígeno radical. El siguiente ejemplo ilustra la posibilidad de solubilizar el acetato de tocoferol insoluble en agua con glutatona, que es soluble en agua pero inestable si se almacena en el estado disuelto, por medio de la combinación de tensioactivos según la invención, y de estabilizar mediante un procedimiento de liofilización subsiguiente.

Se mezclan 2 g de tiloxapol, 2 g de DMPC, y 20 mg de acetato de tocoferol con 200 ml de agua para inyección, y se homogeneizan previamente con un Ultra Turrax. La dispersión se homogeneiza durante alrededor de 15 minutos en un homogeneizador de alta presión a 1500 bares. Se disuelven rápidamente 2,5 g de glutatona reducida en 50 ml de la disolución coloidal resultante con agitación, y el pH se ajusta a 6 mediante adición de monohidrato de lisina. La disolución coloidal resultante de glutatona-acetato de vitamina E se filtra inmediatamente de forma estéril en viales de vidrio y se liofiliza subsiguientemente. La osmolalidad de la disolución resultante fue 0,342 Osmoles/kg.

Tras la adición de agua para inyección, el liofilizado se disuelve completamente al agitarlo durante 10 segundos.

Ejemplo 9: Solubilización coloidal de budesonida usando polisorbato y lecitina

Análogamente al ejemplo 2, se prepararon disoluciones coloidales de budesonida usando polisorbato 80 como componente tensioactivo no iónico (en lugar de tiloxapol), y lecitina de grado comercial, Lipoid S 100, como componente fosfolípido. Como sistema tamponante para ajustar el pH a 4,5, se usaron ácido cítrico y citrato de

sodio. Como excipiente osmótico, se usó cloruro de sodio (0,846% p/p). Se incorporó edetato disódico (0,01% p/p) como estabilizante que previene la oxidación.

Con polisorbato 80 a una concentración que oscila de 0,10 a 0,50% en peso y con concentraciones de lecitina que oscilan de 1,0 a 3,0% en peso, se encontró que se pudieron solubilizar coloidalmente cantidades sustanciales de budesonida (véase a la tabla 5). El sabor de las muestras fue aceptable. El diámetro medio de las estructuras coloidales osciló desde alrededor de 40 hasta alrededor de 50 nm, con índices de polidispersidad de 0,2 a 0,3. La disolución coloidal con la concentración más baja del componente tensioactivo no iónico y del componente fosfolipídico (línea 1) también se investigó mediante dispersión de rayos X de ángulo pequeño, que indicó la presencia de estructuras coloidales que estaban probablemente en forma de liposomas unilaminares.

Tabla 5

Polisorbato 80 [% en peso]	Lipoid S100 [% en peso]	Relación	Budesonida solubilizada [mg/ml]
0,10	1,0	1:10	0,36
0,15	1,5	1:10	0,43
0,25	1,5	1:6	0,47
0,40	1,5	1:3,75 (*)	0,50
0,50	2,0	1:4	0,83
0,50	3,0	1:6	1,09
(*) para comparación y/o referencia solamente			

Ejemplo 10: Solubilización coloidal de budesonida usando vitamina E TPGS y lecitina

Análogamente al ejemplo 9, se prepararon disoluciones coloidales de budesonida usando vitamina E TPGS como componente tensioactivo no iónico, y lecitina de grado comercial, Lipoid S 100, como componente fosfolipídico. Los otros excipientes y su contenido siguieron siendo los mismos como en el ejemplo 9.

Con vitamina E TPGS a una concentración que oscila de 0,10 a 0,50% en peso y con concentraciones de lecitina que oscilan de 1,0 a 3,0% en peso, se encontró que se pudieron solubilizar coloidalmente cantidades sustanciales de budesonida (véase la tabla 6). El sabor de las muestras fue aceptable. El tamaño de partículas de las estructuras coloidales fue alrededor de 50 a 55 nm, con índices de polidispersidad de 0,2 a 0,3.

Tabla 6

Vitamina E TPGS [% en peso]	Lípido S100 [% en peso]	Relación	Budesonida solubilizada [mg/ml]
0,10	1,0	1:10	0,37
0,10	1,5	1:15	0,44
0,25	1,5	1:6	0,46
0,50	1,5	1:3,33 (*)	0,48
0,50	2,0	1:4	0,80
0,50	3,0	1:6	1,09
(*) para comparación y/o referencia solamente			

Ejemplo 11: Solubilización coloidal de budesonida usando vitamina E TPGS, polisorbato 80, y lecitina

Análogamente al ejemplo 9, se prepararon disoluciones coloidales de budesonida usando tanto vitamina E TPGS como polisorbato 80 en combinación como componente tensioactivo no iónico, y lecitina de grado comercial, Lipoid

S 100, como componente fosfolipídico. Los otros excipientes y su contenido siguieron siendo los mismos como en el ejemplo 9.

- 5 Con una concentración de vitamina E TPGS de 0,04% en peso, una concentración de polisorbato 80 de 0,06% en peso (equivalente a una concentración de componente tensioactivo no iónico de 0,1% en peso) y una concentración de lecitina de 1,0% en peso, se encontró que se pudo solubilizar coloïdalmente la budesonida a una concentración de 0,38 mg/ml.

- 10 Con una concentración de vitamina E TPGS de 0,2% en peso, una concentración de polisorbato 80 de 0,3% en peso (que da como resultado una concentración de componente tensioactivo no iónico de 0,5% en peso) y una concentración de lecitina de 3,0% en peso, se encontró que se pudo solubilizar coloïdalmente la budesonida a una concentración de 0,95 mg/ml.

Ejemplo 12: Solubilización coloïdal de budesonida usando hidroxiestearato de macrogol-15 y lecitina

Análogamente al ejemplo 9, se prepararon disoluciones coloïdales de budesonida usando hidroxiestearato de macrogol-15 como componente tensioactivo no iónico, y lecitina de grado comercial, Lipoid S 100, como componente fosfolipídico. Los otros excipientes y su contenido siguieron siendo los mismos como en el ejemplo 9.

- 15 Con hidroxiestearato de macrogol-15 (grado comercial: Solutrol HS15) a una concentración que oscila de 0,10 a 0,50% en peso y una concentración de lecitina de 1,5% en peso, se encontró que se pudieron solubilizar coloïdalmente cantidades sustanciales de budesonida (véase la tabla 7).

Tabla 7

Solutrol HS 15 [% en peso]	Lipoid S100 [% en peso]	Relación	Budesonida solubilizada [mg/ml]
0,10	1,5	1:15	0,43
0,25	1,5	1:6	0,47
0,50	1,5	1:3,33 (*)	0,48
(*) para comparación y/o referencia solamente			

Ejemplo 13: Solubilización coloïdal de propionato de fluticasona usando polisorbato 80 y lecitina

Análogamente al ejemplo 9, se prepararon disoluciones coloïdales de budesonida usando polisorbato 80 como componente tensioactivo no iónico, y lecitina de grado comercial, Lipoid S 100, como componente fosfolipídico. Sin embargo, se usó propionato de fluticasona en lugar de budesonida como agente activo muy poco soluble en agua. Los otros excipientes y su contenido siguieron siendo los mismos como en el ejemplo 9.

- 25 Con polisorbato 80 a una concentración de 0,10 y 0,50% en peso y lecitina a una concentración de 1,0 y 3,0% en peso, respectivamente, se encontró que se pudo solubilizar coloïdalmente propionato de fluticasona (véase la tabla 8), incluso aunque no a la misma concentración absoluta como en el caso de budesonida.

Tabla 8

Polisorbato 80 [% en peso]	Lipoid S100 [% en peso]	Relación	Prop. de fluticasona solubilizada [mg/ml]
0,10	1,0	1:10	0,07
0,50	3,0	1:6	0,18

Ejemplo 14: Preparación de disolución coloïdal estéril de budesonida

Análogamente al ejemplo 9, se preparó una disolución coloïdal estéril de budesonida que, sin embargo, contenía 0,1% en peso de polisorbato 80, 1,0% en peso de Lipoid S100, y 300 µg/ml de budesonida. Las muestras de esta disolución coloïdal se analizaron usando diversos métodos. Las propiedades respectivas se dan en la tabla 9.

Tabla 9

Propiedad	Valor
Diámetro medio de estructuras coloidales	52 nm
Índice de polidispersidad	0,28
Viscosidad dinámica	1,1 mPas
Tensión de superficie	56 mN/m
pH	4,4
Osmolaridad	278 mOsmol/kg

5 La disolución se caracterizó además evaluando el comportamiento de nebulización usando un nebulizador de membrana vibrante PARI eFlow™ y un simulador de respiración programable. Los volúmenes de llenado fueron 0,5 y 1,0 ml, respectivamente. El tamaño de gota de aerosol se analizó usando un ensayo de difracción por láser (Malvern MastersizerX) a caudales constantes de 12 (pediátrico) y 20 (adulto) l/min.

10 Además, se evaluaron dos patrones de respiración que representan patrones de respiración típicos del adulto y pediátrico (niño de 3 años de edad). El patrón del adulto consistió en un volumen corriente de 500 ml, 15 respiraciones por minuto, y una relación de inhalación/exhalación de 50:50. El patrón pediátrico se definió por un volumen corriente de 125 ml, 24 respiraciones por minuto, y una relación de inhalación/exhalación de 40:60.

15 Para el volumen de llenado de 0,5 ml, se determinó una salida de aerosol total de aprox. 450 mg para el patrón de respiración pediátrico y de aprox. 480 mg para el experimento de simulación de respiración de adulto. Para el volumen de 1 ml, se encontró una salida de aerosol total de aprox. 890 mg para el patrón de respiración pediátrico y de aprox. 940 mg para el patrón de adulto. De este modo, la salida relativa fue casi independiente del volumen de llenado, y solo marginalmente diferente para los dos patrones de respiración respectivos.

El tiempo de nebulización para el volumen de llenado de 0,5 ml fue aprox. 1,1 min. para ambos patrones de respiración, y aquél para 1 ml fue 2,1 min., nuevamente independiente del patrón de respiración respectivo. De este modo, el patrón de respiración no tuvo ningún impacto sobre el tiempo de nebulización, que fue sustancialmente proporcional al volumen de llenado.

20 El diámetro de la mediana másico de las gotas de aerosol fue 3,25 µm a 12 l/min., con una desviación estándar geométrica de 1,52. Medido a 20 l/min., el diámetro de la mediana másico fue 3,12 µm y la desviación estándar geométrica fue 1,52. La velocidad de salida total fue 556 mg/min. para 12 l/min., y 574 mg/min. para 20 l/min. La fracción de aerosol respirable, definida por las gotas de aerosol con un diámetro de hasta 5 µm, fue alrededor de 84-85% en ambos casos. La fracción de aerosol entre 2 y 5 µm fue aprox. 72%, nuevamente sin diferencia con respecto al caudal. La fracción más grande fue la de gotas de 2 a 3 µm de diámetro, que también fue independiente del caudal de inhalación.

Ejemplo 15: Preparación de una disolución estéril de ciclesonida y formoterol

30 Análogamente a la composición en la tabla 8, se preparó una disolución coloidal estéril de ciclesonida que contiene 160 µg/ml y formoterol 20 µg/ml. Tras la filtración estéril, no se pudo detectar fármaco en el filtro estéril, y se introdujeron 0,6 ml cada uno en viales de soplado-llenado-cierre con forma de V embolsados mediante una lámina de aluminio que contiene nitrógeno.

Ejemplo 16: Preparación de un producto de combinación estéril que consiste en budesonida y ciclosporina A

35 Análogamente al procedimiento de fabricación como se describe en los ejemplos previos, se preparó una disolución coloidal estéril con una relación de budesonida:ciclosporina = 100:200 µg/ml en una mezcla de 0,2% (p/p) de polisorbato 80 y 2% (p/p) de Lipoid S 100). Tras la filtración estéril, no se pudo detectar fármaco en el filtro, y se introdujeron 2,1 ml cada uno en viales de soplado-llenado-cierre con forma de botella embolsados mediante una lámina de aluminio que contiene nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1. Composición estéril para la administración como un aerosol, que comprende un agente activo muy poco soluble en agua, un componente tensioactivo no iónico y un componente fosfolipídico, en la que el agente activo no es un tensioactivo, en la que la relación en peso entre el componente tensioactivo no iónico y el componente fosfolipídico es de 1:5 a 1:20, y en la que la composición está en forma de un líquido acuoso que es una disolución o dispersión coloidal isotrópica o anisotrópica que comprende estructuras coloidales que son liposomas.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente tensioactivo no iónico comprende al menos un miembro del grupo que consiste en tiloxapol, polisorbatos, vitamina E TPGS, e hidroxiestearatos de macrogol.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente fosfolipídico comprende un fosfolípido bipolar o saturado, o una mezcla de tales fosfolípidos, y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en lecitina, lecitina purificada y/o enriquecida, fracciones de fosfatidilcolina extraídas de lecitina, dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) y diestearoil fosfatidilcolina (DSPC).
4. La composición de la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes seleccionados de disolventes, codisolventes, ácidos, bases, agentes tamponantes, agentes osmóticos, estabilizantes, antioxidantes, agentes que enmascaran en sabor, sabores, agentes edulcorantes, tensioactivos iónicos, espesantes, agentes colorantes, cargas, y agentes para dar volumen.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que el antioxidante se selecciona del grupo de acetato de vitamina E, sal (di)sódica de EDTA, y una mezcla de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el tamaño medio de partículas de las estructuras coloidales es de 10 nm a 200 nm, y preferiblemente de 10 nm a 100 nm, con un índice de polidispersidad no mayor que 0,5, en particular no mayor que 0,3, estando la composición sustancialmente libre de partículas sólidas capaces de sedimentar.
7. La composición de la reivindicación 1, que tiene un contenido de componente tensioactivo no iónico de 0,01 a 5,0% en peso, y en particular de 0,05 a 2,0% en peso.
8. La composición de la reivindicación 1, que tiene un contenido de componente fosfolipídico 0,5 a 5% en peso, y en particular de 0,5 a 3% en peso.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que el líquido acuoso tiene una tensión superficial de 30 a 75 mN/m, y preferiblemente de 40 a 70 mN/m.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que el líquido acuoso tiene una viscosidad dinámica de 0,8 a 3,0 mPas, preferiblemente de 1,0 a 2,0 mPas.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que el líquido acuoso tiene un pH de 4 a 8, preferiblemente de 4 a 6.
12. La composición de la reivindicación 1, en la que el líquido acuoso tiene una osmolalidad de 200 a 500 mOsmol/kg y preferiblemente de 220 a 350 mOsmol/kg.
13. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición está sustancialmente libre de (a) propilenglicol, glicerol y polietilenglicol; y/o (b) un conservante.
14. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición tiene un contenido del agente activo muy poco soluble en agua de entre 0,001% en peso y 1% en peso.
15. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente activo muy poco soluble en agua se selecciona del grupo de corticosteroides, betasimpatomiméticos, anticolinérgicos, inmunomoduladores, antiinfecciosos, y citostáticos.
16. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente activo muy poco soluble en agua tiene (a) un mal sabor, y/o (b) un potencial de irritación de la mucosa, y/o (c) un potencial inductor de la tos, y/o (d) un potencial para inducir broncoconstricción.
17. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente activo muy poco soluble en agua es un corticosteroide y/o ciclosporina.
18. La composición de la reivindicación 17, en la que el corticosteroide se selecciona de budesonida, fluticasona, ciclesonida y compuestos que comprenden el resto activo de cualquiera de estos corticosteroides, tales como sales, derivados, y profármacos de los mismos.
19. La composición de la reivindicación 18, en la que el corticosteroide es budesonida.
20. La composición de la reivindicación 19, en la que el contenido de budesonida es 0,10 a 0,5 mg/ml.

21. La composición de la reivindicación 18, en la que el corticosteroide está presente en un estado coloidalmente disuelto o disperso.

22. La composición de la reivindicación 1, que comprende un agente activo adicional.

5 23. La composición de la reivindicación 22, en la que se selecciona al menos uno del agente activo del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios, tales como corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antagonistas de leucotrienos, betasimpatomiméticos, anticolinérgicos, inhibidores de fosfodiesterasas, sustancias que abren el canal de potasio, antagonistas de cinina y taquicinina, inhibidores de la síntesis de IgE, antagonistas del receptor de endotelina, anestésicos, inmunomoduladores, antiinfecciosos, interferones, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), citostáticos, en particular: budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, beclometasona, flunisolida; ibuprofeno, quetoprofeno, valdecoxib, celecoxib; zileutón, montelukast, pranlukast, roflumilast, cilomilast, zafirlukast; albuterol, formoterol, salmeterol, levalbuterol; terbutalina, pirbuterol; tiotropio, oxitropio, ipratropio; teofilina, pentoxifilina, cilomast, rolipram, amrinona, cilostazol, zardaverina, benzafentrina; cromacalim, levocromacalim, pinacidilo; nolitantium, saredutant, nepadutant, osanetant; icatibant; cromoglicato, nedocromilo, glucanosulfatos, suplatast, batimastat, omalizumab; lidocaína, prolocaína, mepivacaína, bupivacaína, articaína, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, rapamicina, leflunomida, midostaurina, azatioprina; cloroquina, hidroxiclolorquina; trimetoprim, tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, carbapenems, azitromicina, claritromicina, eritromicina, cetóridos, penems, aminoglicósidos, tobramicina, filgrastim, pentamidina, microcidina, clerocidina; metronidazol, quetoconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, bifonazol, fluconazol, anfotericina B, natamicina, nistatina, ampicacina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, didanosina, saquinavir, ritonavir, lamivudina, estavudina, zidovudina, ribavirina, captopril, lisinopril, perindopril, trandolapril, cilazapril, lovastatina, relaxina; suramina; sildenafil, tadalafil, vardenafil, nitrendipina, amlodipina, prostaciclina, beraprost, iloprost, bosentano, carmustina, lomustina, taxol, etopósido, cisplatino; glutatona reducida, anticuerpos anti-alfa-TNF, incluyendo los derivados farmacéuticamente aceptables de estas sustancias tales como, por ejemplo, las sales, conjugados, enantiómeros, racematos, epímeros, diastereómeros o complejos de uno cualquiera de estos agentes activos.

10 15 20 25

24. La composición de la reivindicación 23, que comprende una combinación de dos agentes activos, seleccionada de las combinaciones de: (a) un corticosteroide y un inmunomodulador; (b) un corticosteroide y un beta-agonista; (c) un corticosteroide y un agente anticolinérgico; (d) un inmunomodulador y un beta-agonista; (e) un inmunomodulador y un agente anticolinérgico; y (f) un beta-agonista y un agente anticolinérgico.

30 25. La composición de la reivindicación 24, que comprende una combinación de dos agentes activos, seleccionada de las combinaciones de: (a) budesonida y formoterol; (b) budesonida y tiotropio; (c) fluticasona y formoterol; (d) fluticasona y tiotropio; (e) ciclesonida y formoterol; (f) ciclesonida y tiotropio; (g) mometasona y formoterol; (h) mometasona y tiotropio.

35 26. Una composición en forma de un material sólido seco adaptado para preparar la composición líquida acuosa de la reivindicación 1.

27. La composición de la reivindicación 26, que se puede obtener liofilizando la composición de la reivindicación 1.

28. Un medicamento que comprende la composición de la reivindicación 1.

40 29. El medicamento de la reivindicación 28, que se envasa en uno o más medios de envasado primarios de dosis individual, a partir de los cuales es dispensable, tal como mediante dosificación gota a gota, con una variabilidad de dispensación menor que 20%, preferiblemente menor que 10%, en el que el medio de envasado se adapta para contener un volumen de llenado de 0,2 ml a 5 ml.

30. El medicamento de la reivindicación 29, en el que cada medio de envasado es un recipiente de plástico que comprende un elemento de cierre retirable, y en el que el recipiente se fabrica opcionalmente usando un diseño de procedimiento de soplado-llenado-cierre aséptico.

45 31. El medicamento de la reivindicación 30, en el que la composición es una forma líquida acuosa, y en el que la eliminación del elemento de cierre produce una abertura en el recipiente de un diámetro que corresponde aproximadamente al diámetro interior o exterior de una conexión luer macho.

32. El medicamento de la reivindicación 30, en el que el recipiente de plástico se diseña para que, al eliminar los elementos de cierre retirables, se pueda conectar herméticamente a un elemento conector de un nebulizador.

50 33. El medicamento de la reivindicación 30, en el que la composición está en forma de un líquido acuoso, y en el que el recipiente de plástico comprende una o más marcas de volumen o de dosificación y/o una o más impresiones.

34. El medicamento de la reivindicación 28, que se envasa en uno o más medios de dosificación primarios de múltiples dosis que se adapta para contener un volumen de llenado de 2 ml a 50 ml.

35. El medicamento de la reivindicación 34, en el que el recipiente de plástico comprende una o más marcas de volumen o de dosificación y/o una o más impresiones.
- 5 36. Uso de la composición de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el diagnóstico, profilaxis o terapia de un síntoma, enfermedad o afección en un animal, preferiblemente un mamífero, comprendiendo dicho diagnóstico, profilaxis o terapia la administración tópica u oromucosal, y/o la inhalación oral o nasal.
37. Uso de la composición de la reivindicación 36, en el que el mamífero es un recién nacido, lactante, niño o joven humano, y en el que el diagnóstico, profilaxis o terapia comprende la inhalación oral o nasal.
- 10 38. El uso de la reivindicación 36, en el que el medicamento se adapta para la administración en un régimen de dosificación de una vez al día.
39. El uso de la reivindicación 36, en el que el medicamento está destinado a la profilaxis y/o tratamiento de una o más enfermedades, síntomas o afecciones que afectan a las vías respiratorias superiores o inferiores.
- 15 40. Uso de la reivindicación 39, en el que la una o más enfermedades, síntomas o afecciones afectan a la mucosa de la cavidad nasal y/u oral, tales como estomatitis, aftas, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, rinitis estacional, rinitis perenne, rinitis crónica, o pólipos nasales.
41. El uso de la reivindicación 40, en el que el medicamento está adaptado para la nebulización por medio de un atomizador mecánico o un nebulizador para la pulverización en la nariz o la boca, o para inhalación.
42. El uso de la reivindicación 39, en el que la una o más enfermedades, síntomas o afecciones afectan a la mucosa de los senos frontales, maxilares y/o paranasales, tales como sinusitis crónica o alérgica, o pólipos.
- 20 43. El uso de la reivindicación 42, en el que el medicamento está adaptado para la nebulización por medio de un nebulizador de chorro o se inhala a través de la nariz, en el que dicho nebulizador de chorro comprende una boquilla nasal para dirigir el aerosol a una o ambas fosas nasales de un paciente y genera una salida de aerosol con cambios de presión pulsátil, tal como el nebulizador PARI Sinus.
- 25 44. El uso de la reivindicación 39, en el que la una o más enfermedades, síntomas o afecciones se seleccionan del grupo que consiste en asma, asma pediátrica, bronquitis obstructiva, bronquitis obstructiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, infecciones pulmonares, neumopatía vascular, neumopatía parenquimatosa, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, bronconeumonía obliterante, hipertensión pulmonar y cáncer de pulmón.
- 30 45. El uso de la reivindicación 44, en el que el medicamento está adaptado para la nebulización con un nebulizador del tipo ultrasónico, de chorro o electrohidrodinámico, y/o con un nebulizador que funciona con una membrana vibrante o con poros de tamaño definido, tal como eFlow, eFlow™ Baby, AeroNeb™, AeroDose™ o AERx™.
46. El uso de la reivindicación 44, en el que el medicamento se adapta para la administración en dosis individuales que tienen un volumen de líquido de 0,2 a 5 ml, y en particular de 0,5 a 1,0 ml.
- 35 47. El uso de la reivindicación 44, en el que el medicamento está adaptado para suministro al ser humano a una velocidad de salida total de 0,2 a 0,8 ml, o de 200 a 800 mg por minuto.
48. El uso de la reivindicación 44, en el que el medicamento está adaptado para la administración en 5 minutos o menos, y en particular en 2 minutos o menos, por dosis individual.
- 40 49. Uso según la reivindicación 36 de una composición acuosa estéril que comprende un corticosteroide o inmunomodulador muy poco soluble en agua, un componente tensioactivo no iónico y un componente fosfolípido según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto humano que sufre una enfermedad o afección seleccionada del grupo de asma, asma pediátrica, bronquitis obstructiva, y bronquitis obstructiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, infecciones pulmonares, neumopatía vascular o parenquimatosa, sarcoidosis, fibrosis pulmonar y quística, bronconeumonía obliterante, hipertensión pulmonar, y cáncer de pulmón, en el que el tratamiento comprende la administración repetida del medicamento nebulizando dicha composición por medio de un nebulizador que tiene una membrana vibrante con poros de tamaño definido, y en el que el medicamento se suministra desde dicho nebulizador en forma de aerosol a una velocidad de salida total de 0,2 a 0,8 ml por minuto.
- 45 50. El uso de la reivindicación 49, en el que el aerosol tiene un diámetro de la mediana másico de 1 a alrededor de 5 µm, y más particularmente de alrededor de 2 a alrededor de 4 µm.
- 50 51. El uso de la reivindicación 49, en el que al menos alrededor de 60% del aerosol consiste en partículas de aerosol que tienen un diámetro de 2 a 5 µm.
52. El uso de la reivindicación 49, en el que el corticosteroide muy poco soluble en agua es budesonida.

53. El uso de la reivindicación 49, en el que el inmunomodulador muy poco soluble en agua es ciclosporina, y en el que la ciclosporina se administra opcionalmente en combinación con budesonida.
54. El uso de la reivindicación 49, en el que el componente tensioactivo no iónico comprende al menos un miembro del grupo que consiste en tiloxapol, polisorbatos, vitamina E-TPGS, e hidroxiestearatos de macrogol.
- 5 55. El uso de la reivindicación 49, en el que el componente fosfolípido comprende un fosfolípido bipolar o saturado, o una mezcla de tales fosfolípidos, y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en lecitina, lecitina purificada y/o enriquecida, fracciones de fosfatidilcolina extraídas de lecitina, dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) y diestearoil fosfatidilcolina (DSPC).
56. El uso de la reivindicación 49, en el que la administración se repite alrededor de una vez al día.
- 10 57. Uso según la reivindicación 36 de una composición acuosa estéril según la reivindicación 1, que comprende:
- (a) budesonida
- (b) un componente tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en tiloxapol, polisorbatos, vitamina E TPGS, e hidroxiestearatos de macrogol, y
- (c) lecitina,
- 15 para la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto humano que sufre asma o asma pediátrica, en el que el tratamiento comprende la administración una vez al día o dos veces al día de la composición nebulizando la composición por medio de un nebulizador que tiene una membrana vibrante con poros de tamaño definido; en el que una dosis individual del medicamento tiene un volumen de 0,2 ml a 1 ml y un contenido de budesonida de 0,2 a 0,5 mg/ml; y en el que la composición se suministra desde dicho nebulizador en forma de aerosol a una velocidad de
- 20 salida total de 0,2 a 0,8 ml por minuto.
58. El uso de la reivindicación 57, en el que el sujeto humano es un paciente pediátrico, y en el que se administra una dosis diaria total de budesonida de 50 µg a 400 µg.
59. Método para la fabricación de la composición de la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- (a) proporcionar los ingredientes;
- 25 (b) preparar una composición líquida acuosa a partir de los ingredientes proporcionados en la etapa (a);
- (c) filtrar de forma estéril la composición obtenida en la etapa (b); y
- (d) introducir la composición filtrada de forma estéril procedente de la etapa (c) en recipientes estériles en condiciones asépticas
60. El método de la reivindicación 59, en el que al menos uno de los ingredientes proporcionados en la etapa (a) es estéril.
- 30 61. El método de la reivindicación 59, en el que la etapa (b) comprende una subetapa de homogeneización a presión elevada, de ultrasonidos y/o de calentamiento hasta al menos 45°C.
62. El método de la reivindicación 59, en el que los recipientes estériles de la etapa (d) son viales de plástico fabricados mediante un procedimiento de soplado-llenado-cierre aséptico.
- 35 63. El método de la reivindicación 59, caracterizado además por la presencia de cualesquiera etapas o subetapas en las que el agente activo muy poco soluble en agua está presente en forma sólida y en las que su tamaño de partículas se reduce mecánicamente.

1/1

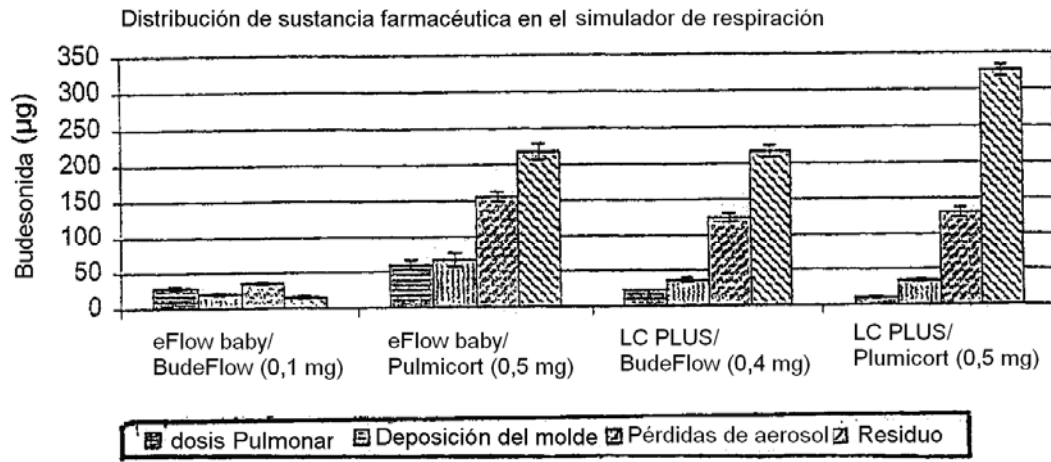


Fig. 1