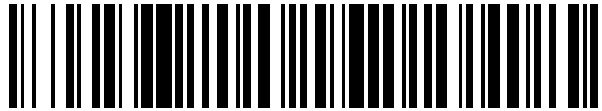


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 229**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 3/00 (2006.01)

B05C 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008 E 08801768 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2194966**

54 Título: **Aerosoles para suministro sinusal de fármacos**

30 Prioridad:

31.08.2007 EP 07017094

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

14.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KELLER, MANFRED;
SCHUSCHNIG, UWE;
ZIMMERMANN, JOHANN;
LUBER, MARTIN y
BÖHM, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 229 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

Aerosoles para suministro sinusal de fármacos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a aerosoles farmacéuticos y a dispositivos que son apropiados para producir dichos aerosoles. En aspectos adicionales, la invención se refiere a usos terapéuticos de aerosoles y a métodos para producirlos y para administrarlos a los pacientes. Los aerosoles son apropiados para suministrar sustancias farmacológicas a regiones seleccionadas dentro del tracto respiratorio, incluyendo la cavidad nasal y los senos paranasales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 Las enfermedades y afecciones que afectan ya sea a los senos paranasales o tanto a la cavidad nasal como a los senos paranasales, en particular las formas aguda y crónica de rinosinusitis, están aumentando cada vez más en cuanto a incidencia y predominancia en muchos países y regiones del mundo, incluyendo Europa y los Estados Unidos de América. Estas afecciones se pueden asociar con síntomas significativos y tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida y el funcionamiento diario.
- 15 El método más comúnmente utilizado para suministrar medicamentos a la cavidad nasal es una botella comprimible o una bomba de aspersión dosificada que nebuliza volúmenes de 50 a 140 μ l por accionamiento. Sin embargo, estudios que investigan el patrón de deposición *in vivo* de las gotas minúsculas administradas mediante una bomba de aspersión indican que la distribución local está principalmente en la porción anterior de la cavidad nasal dejando porciones grandes de la cavidad nasal sin exponer al fármaco (véase Suman et al., "Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by a nebulizer and an aqueous spray pump", *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, N° 10, 1999). Además de ello, los fármacos aplicados mediante aspersiones con bomba nasal son eliminados muy rápido de la nariz, siendo aceptado un tiempo de depuración medio de entre 10 y 20 minutos como normal (véase C. Marriott, "Once-a-Day Nasal Delivery of Steroids: Can the Nose Be Tricked?" *RDD Europe 2007, proceedings* p.179-185). La rápida velocidad de depuración de la nariz y las dificultades para superar estas desventajas mediante un incremento de la viscosidad de la disolución también han sido descritas por Pennington et al. ("The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance", *Intern. Journal of Pharmaceutics*, 43, p. 221-224, 1988). Sin embargo, dichos intentos sólo tuvieron éxito para mejorar la retención de fármacos en la nariz prolongando el tiempo de permanencia, el tiempo para eliminar el 50% de la dosis, hasta 2,2 horas. Por consiguiente, el tratamiento efectivo de la mucosa nasal y paranasal mediante un método para incrementar el tiempo de permanencia sigue siendo desafiante. Aunque la mucosa de la cavidad nasal es un objetivo viable para fármacos administrados en forma local formulados como aspersiones nasales, las formulaciones líquidas no acceden fácilmente a los senos nasales y el complejo osteomeatal. En el caso de aerosoles relativamente toscos, tales como las aspersiones nasales convencionales, la deposición en la mucosa de los senos es despreciable e incluso aerosoles más finos, tales como los generados por los nebulizadores, presentan un grado muy bajo de deposición en el seno nasal.
- 35 La razón primaria para esta falta de acceso de un aerosol inhalado a los senos nasales es anatómica: a diferencia de la cavidad nasal, el complejo osteomeatal y los senos nasales no son ventilados activamente. Estos últimos están conectados al pasaje nasal a través de orificios pequeños llamados ostias, cuyo diámetro típicamente está en la región de sólo aproximadamente 0,5 a 2 mm. Cuando el aire se inhala a través de la nariz y pasa a través del pasaje nasal hacia la tráquea, se presenta un flujo convectivo muy pequeño hacia las ostias.
- 40 Para confrontar la necesidad respecto a dispositivos y métodos que sean más efectivos para suministrar un aerosol al complejo osteomeatal y a los senos paranasales, en el documento WO 2005/023335 se sugirió que se deben lograr cierto tamaño de partícula y características de vórtice con el fin de que una mayoría de una formulación de fármaco en aerosol llegue a las cavidades nasales profundas y a los senos nasales.
- 45 Además, el documento WO 2004/020029 describe un generador de aerosol que comprende un nebulizador y un compresor el cual suministra un flujo vibratorio de aire al nebulizador. El documento describe, además, que el aerosol emitido desde el nebulizador debe ser inhalado a través de una fosa nasal mediante una pieza nasal apropiada, y que la otra fosa nasal debe ser cerrada mediante un dispositivo apropiado. El documento WO 2005/037246 describe también un nebulizador de chorro pulsante con una pieza nasal colocada sobre el dispositivo para facilitar la introducción del aerosol en las fosas nasales del paciente.

Sin embargo, los autores de la invención han descubierto que estas enseñanzas de la técnica anterior no aseguran realmente la deposición de una fracción grande del agente activo en la mucosa sinusal, dependiendo de la configuración real de los dispositivos y de las características del aerosol.

5 Se logró una mejora adicional sustancial a través de la enseñanza del documento EP 1 820 493 A2 de acuerdo con el cual la deposición sinusal de un aerosol vibratorio puede incrementarse de forma significativa si se asegura que la fluctuación de presión mantenga una cierta amplitud tal como por lo menos aproximadamente 5 mbar.

10 No obstante, debido a que solamente sigue siendo una fracción de cualquier aerosol la que puede ser suministrada a la zona objetivo sinusal mediante los métodos conocidos hoy en día, sigue existiendo la necesidad respecto a mejoras técnicas que permitan que se incremente la fracción de agente activo depositado en la mucosa sinusal, proporcionando de esta manera medios para una terapia mejorada, y más selectiva, de enfermedades y afecciones sinusales. Además de ello, sigue existiendo la necesidad de reducir el tiempo de eliminación y de prolongar el tiempo de permanencia del fármaco en el sitio objetivo.

15 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar aerosoles farmacéuticos mejorados que sean útiles para suministrar compuestos activos a la mucosa de los senos paranasales o tanto de la cavidad nasal como de los senos paranasales. Asimismo, es un objeto de la invención proporcionar métodos para producir dichos aerosoles.

En particular, es un objeto de la presente invención incrementar la fracción de agente activo depositado en la mucosa sinusal mediante suministro de aerosol y reducir el tiempo de eliminación y de prolongar el tiempo de permanencia del agente activo en dicho sitio objetivo. Objetos adicionales resultarán evidentes en base a la siguiente descripción y las reivindicaciones.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

25 En un aspecto, la invención proporciona un método para producir un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal. El aerosol comprende una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. El método implica las etapas de (a) proporcionar un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros por minuto; (b) proporcionar medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tenga una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz; (c) proporcionar una composición líquida que comprenda dicho compuesto activo, en donde una dosis unitaria del compuesto activo está comprendida en un volumen menor que 5 ml de dicha composición líquida; y (d) hacer funcionar en forma simultánea dicho generador de aerosol para nebulizar dicha composición líquida como un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros por minuto y hacer funcionar dichos medios para efectuar 30 una pulsación de presión del aerosol a una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz.

35 En una realización particular, el método se pone en práctica con un generador de aerosol que emite el aerosol a un caudal efectivo no mayor que 3 litros por minuto. Un generador de aerosol útil puede incluir un nebulizador que se selecciona del grupo que consiste en nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de membrana vibratoria electrónicos. Los medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol son particularmente útiles si son capaces de mantener una amplitud de pulsación de presión de por lo menos 5 mbar, o incluso de por lo menos 10 mbar.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona un aerosol farmacéutico para suministrar un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal. El aerosol comprende una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. La presión del aerosol pulsa con una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz. Asimismo, el aerosol se caracteriza por un caudal efectivo bajo. En particular, el caudal efectivo es menor que 5 litros por minuto.

45 El compuesto activo se puede seleccionar de diversas categorías terapéuticas tales como de cualesquiera compuestos anti-inflamatorios, anti-alérgicos, antibióticos, anticuerpos, antifúngicos, agentes anti-infecciosos, antioxidantes, antisépticos, antivirales, citostáticos, descongestionantes, genes, glucocorticoides, inmunomoduladores, antagonistas de leucotrieno, anestésicos locales, mucolíticos, oligonucleótidos, péptidos, extractos vegetales, proteínas, vacunas, vitaminas, y agentes para cicatrización de heridas.

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona un aparato para generar un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal. El aparato comprende un generador de aerosol que está adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros/min y medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tenga una frecuencia en el

intervalo de 10 hasta 90 Hz.

En una realización particular, el generador de aerosol está adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo no mayor que 3 litros/minuto. De manera opcional, el generador de aerosol incluye un nebulizador seleccionado del grupo que consiste en nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de membrana vibratoria electrónicos.

- 5 El aerosol y el aparato de la invención se pueden utilizar para la prevención, gestión o tratamiento de cualquier enfermedad del tracto respiratorio inferior o superior, o de cualquier síntoma o estado ocasionado por cualquier enfermedad del tracto respiratorio inferior o superior.

10 El método, aerosol y aparato de la invención, tal como se describen en esta memoria, logran una deposición elevada de compuesto activo en las cavidades nasales y/o senos paranasales. Por lo tanto, se pueden utilizar para la prevención, gestión o tratamiento de cualquier enfermedad, síntoma o estado que afecte a la nariz, a los senos nasales y/o al complejo osteomeatal tales como asma, sinusitis aguda y crónica tal como sinusitis alérgica, sinusitis estacional, sinusitis bacteriana, sinusitis fúngica, sinusitis viral, sinusitis frontal, sinusitis maxilar, sinusitis esenoidea, sinusitis etmoidea, sinusitis de vacío; rinitis aguda y crónica tal como rinitis alérgica, rinitis estacional, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis vasomotora; cualquier combinación de rinitis y sinusitis (es decir rinosinusitis); pólipos nasales, furúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinusal tal como después de lesión o cirugía; y síndrome de nariz reseca; afecciones nasales o sinusales ocasionadas por enfermedades del tracto respiratorio inferior tales como fibrosis quística. Además, se pueden utilizar para la administración de vacunas, anticuerpos y genes.

20 En particular, la invención proporciona una mejora en el tratamiento nasal y paranasal al reducir la eliminación y el incremento del tiempo de permanencia del fármaco en el sitio objetivo. Este aspecto es una enorme ventaja, debido a que se puede suministrar una fracción mayor de la dosis al sitio objetivo y se puede reducir la frecuencia de dosificación debido a que el fármaco será eliminado de forma mucho más lenta en comparación con los regímenes de tratamiento actualmente establecidos.

25 Realizaciones adicionales de la invención resultarán evidentes en base a la siguiente descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

30 En un aspecto, la invención proporciona un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal que comprende una fase líquida dispersa y una fase gaseosa continua. La presión del aerosol pulsa con una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz. Además de ello, el aerosol se caracteriza por un caudal efectivo bajo. En particular, el caudal efectivo es menor que 5 litros por minuto.

35 Un aerosol es una dispersión de una fase sólida o líquida en una fase gaseosa. La fase dispersada, también denominada la fase discontinua, está constituida por múltiples partículas sólidas o líquidas. Típicamente, el tamaño de partícula de la fase dispersada es menor que 100 µm, y de manera más común considerablemente menor que ésta. En general, ambos tipos físicos básicos de aerosoles, es decir, dispersiones sólidas y líquidas en una fase gaseosa, se pueden utilizar como aerosoles farmacéuticos. Ejemplos de aerosoles que representan partículas sólidas en una fase gaseosa son los emitidos por inhaladores de polvo seco (DPI). En contraposición, los inhaladores de dosis medida y nebulizadores presurizados suministran aerosoles cuya fase dispersada es líquida.

40 De acuerdo con la presente invención, el aerosol comprende una fase líquida dispersada y una fase gaseosa continua. A este tipo de aerosoles se les alude algunas veces como "aerosoles líquidos" o, probablemente de manera más apropiada, líquidos en forma de aerosol. Se debe señalar que el requisito de una fase líquida dispersa no excluye la presencia de una fase sólida. En particular, la fase líquida dispersada por sí misma puede representar una dispersión tal como una suspensión de partículas sólidas en un líquido.

45 La fase gaseosa continua se puede seleccionar de cualquier gas o mezcla de gases que sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la fase gaseosa puede ser simplemente aire o aire comprimido, lo cual es lo más común en terapia de inhalación utilizando nebulizadores como generadores de aerosol. De manera alternativa, se pueden utilizar otros gases y mezclas de gases tales como aire enriquecido con oxígeno, o mezclas de nitrógeno y oxígeno. Lo más preferido es el uso de aire como fase gaseosa continua.

Un compuesto activo es un compuesto natural, obtenido por biotecnología o sintético o mezcla de compuestos útiles

para el diagnóstico, la prevención, gestión o el tratamiento de una enfermedad, afección o síntoma de un animal, en particular un ser humano. Otros términos y expresiones que se pueden utilizar como sinónimos de compuesto activo incluyen, por ejemplo, ingrediente activo, ingrediente farmacéutico activo, sustancia farmacológica, fármaco y similares.

5 El aerosol de la invención es para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal. Los senos paranasales consisten en cuatro pares de cavidades o espacios llenos de aire dentro de los huesos del cráneo y la cara. Estos senos se dividen en subgrupos que se nombran de acuerdo con los huesos en los que éstos están ubicados: (1) los senos maxilares, también llamados el antra, los cuales están ubicados debajo los ojos, en la mandíbula superior; (2) los senos frontales, los cuales descansan por encima de los ojos, en el hueso de la frente; (3) los senos etmoides, posicionados entre la nariz y los ojos hacia atrás dentro del cráneo; y (4) los senos esfenoides, los cuales están más o menos en el centro de la base del cráneo. Aunque la función primaria de los senos no está completamente clara, parece ser que éstos reducen el peso relativo de la frente del cráneo, calientan y humedecen el aire inhalado antes que éste llegue a los pulmones, incrementan la resonancia de la voz, y quizá proporcionan un amortiguador contra golpes a la cara.

15 La cavidad nasal y los senos paranasales están recubiertos con mucosa. Las mucosas, o membranas mucosas, son recubrimientos epiteliales cubiertos con moco. Las mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales con frecuencia se ven afectados por condiciones tales como alergias e infecciones, y el aerosol de la invención proporciona medios mejorados para suministrar agentes activos terapéuticamente útiles a estas membranas.

20 Una de las características claves del aerosol es que éste pulsa, o vibra, con una frecuencia seleccionada. Tal como se utiliza en esta memoria, la pulsación de un aerosol se entiende como un cambio periódico de presión. De preferencia, la pulsación es regular, es decir el intervalo de tiempo entre picos de presión es aproximadamente constante. La amplitud de la pulsación de presión también puede ser relativamente constante, por lo menos con respecto a la generación y emisión del aerosol pulsante desde el generador de aerosol.

25 Tal como se utiliza en esta memoria, un generador de aerosol es un dispositivo o una combinación de dispositivos que pueden generar y emitir un aerosol. De acuerdo con la presente invención, el dispositivo es capaz de convertir en aerosol un material líquido en una fase líquida dispersada. Típicamente, un dispositivo de este tipo se denomina un nebulizador. Dependiendo del tipo y modelo del dispositivo, el generador de aerosol de la invención puede requerir o incluir un compresor. En otras palabras, la expresión generador de aerosol se utiliza para el aparato completo o ensamble requerido para producir y emitir un aerosol y para administrar el aerosol a un animal tal como un paciente humano.

30 De acuerdo con la invención, la presión del aerosol pulsa con una frecuencia en el intervalo de 10 Hz hasta 90 Hz. De acuerdo con algunas realizaciones adicionales, la presión también puede pulsar a una frecuencia de por lo menos 15 Hz, por lo menos 20 Hz, por lo menos 25 Hz, o por lo menos 30 Hz, respectivamente. Al mismo tiempo, la frecuencia de pulsación se puede seleccionar para que no sea mayor que 80 Hz, 70 Hz, 60 Hz o 55 Hz, respectivamente. Ejemplos de frecuencias de vibración útiles son 36 Hz, 40 Hz y 44 Hz.

35 Se ha descubierto que un aerosol vibratorio penetra en los senos paranasales después de inhalación nasal en un grado mucho mayor que un aerosol convencional que tiene una presión sustancialmente constante, con la condición que se seleccionen tamaños de partícula apropiados. Tamaños de partícula mayores conducirán a una deposición menor en los senos nasales, pero a una deposición mayor en la mucosa nasal, mientras que tamaños de partícula muy pequeños permiten que las gotas minúsculas del aerosol penetren en los senos nasales después del gradiente de presión de un pulso de presión, pero también salgan de los senos nasales de nuevo sin ser depositadas en los mismos.

40 El principio de generación y aplicación de un aerosol pulsante o vibratorio para deposición incrementada en los senos nasales se descubrió y describió recientemente, por ejemplo, en los documentos EP 507 701 A1 y WO 2004/020029, cuyas descripciones completas se incorporan en esta memoria como referencia.

45 Los senos paranasales, bajo circunstancias normales, están pobremente ventilados durante la respiración. La mayoría del intercambio de aire de los senos nasales se produce a través de la difusión de aire a través de las ostias, mientras que se observa muy poco o nada de flujo convectivo. Si un aerosol, tal como un aerosol terapéutico generado mediante un nebulizador convencional, es inhalado a través de la nariz, el aerosol fluirá a través de la cavidad nasal hacia el tracto respiratorio inferior, si éste comprende partículas con un diámetro apropiadamente pequeño. Debido a que virtualmente no existe flujo activo hacia el interior de los senos paranasales, muy poco o casi nada del aerosol se deposita en los mismos.

Por el contrario, un aerosol que vibra crea gradientes de presión transitorios periódicos que se extienden desde la cavidad nasal activamente ventilada a través de las ostias hacia los senos nasales, cuyos gradientes provocan un periodo breve de flujo convectivo de aire y aerosol al interior de los senos nasales hasta que la presión en los mismos se iguala a la presión de aire en la cavidad nasal. Una parte de las gotas minúsculas de aerosol que de esta manera penetran en los senos paranasales se deposita en los mismos sobre la mucosa. El grado en el cual el aerosol se deposita depende, p. ej., del tamaño de la gota minúscula. Por ejemplo, gotas minúsculas muy pequeñas tales como gotas minúsculas menores que 1 µm probablemente serán expulsadas de los senos nasales durante la fase de pulsación subsiguiente en la cual la presión del aerosol y, por lo tanto, la presión en la cavidad nasal, es menor que la presión dentro de los senos nasales y durante los cuales se presenta un flujo convectivo de aire desde los senos nasales hacia la cavidad nasal.

La vibración de presión se puede generar utilizando medios que son conocidos *per se*. Por ejemplo, el documento WO 2004/020029 describe un dispositivo capaz de generar dicha vibración por medio de una cámara de presión que está sellada en un lado con una membrana. La membrana se mueve hacia atrás y hacia adelante mediante la acción de un pistón, incrementando y reduciendo periódicamente por lo tanto el volumen interno de la cámara de presión, lo cual conduce a una fluctuación de presión correspondiente. Mediante una salida, las fluctuaciones de presión se pueden transmitir, p. ej., a un nebulizador en el cual éstas se pueden sobreponer sobre el flujo de aerosol principal. De manera alternativa, las fluctuaciones de presión se pueden transmitir al paciente en forma separada del flujo de aerosol principal, p. ej., a través de un tubo el cual está conectado mediante una pieza nasal a una de las fosas nasales, mientras que el aerosol emitido desde un nebulizador es introducido en la otra fosa nasal, lo cual puede conducir al mismo efecto, es decir, a la vibración del aerosol.

En una realización adicional, la presión del aerosol pulsa con una amplitud de por lo menos 5 mbar. Se ha descubierto que, dependiendo de la anatomía sinusal individual de una persona humana, se puede atenuar sustancialmente la amplitud de presión de un aerosol pulsante, tal como mediante volúmenes de seno nasal grandes. De acuerdo con esta realización particular, sin embargo, se utilizan medios para efectuar las fluctuaciones de presión los cuales están adaptados para mantener una amplitud de presión de por lo menos 5 mbar según se mide en la cavidad nasal, independientemente de la anatomía individual del paciente. De manera alternativa, la amplitud de vibración se puede mantener a un nivel de por lo menos 10 mbar, o por lo menos 15 mbar, o por lo menos 20 mbar, o por lo menos 25 mbar. Ejemplos adicionales de amplitudes útiles son de 20 hasta 50 mbar, o de 30 hasta 50 mbar tal como 40 mbar. Podrían ser útiles amplitudes incluso más altas de 50 mbar para ciertos pacientes e indicaciones en las cuales podría ser aceptable un cierto grado de incomodidad para los pacientes, tal como enfermedades y afecciones graves de las mucosas de los senos nasales.

Con el fin de transmitir de manera efectiva la pulsación de aerosol a la cavidad nasal, es útil instruir a al paciente respectivo para que observe una técnica de inhalación apropiada. En particular, el aerosol se puede introducir a través de una fosa nasal mediante una pieza nasal que selle la fosa nasal del aire exterior. Si el flujo de aerosol principal vibra por sí mismo, es útil agregar medios de resistencia a la fosa nasal de salida tal como una pieza nasal apropiada o tapón nasal, con el fin de mantener una amplitud de presión alta del aerosol pulsante en las cavidades nasales tal como se describe en el documento WO 2004/020029. De manera alternativa, si el aerosol que es emitido desde el nebulizador no vibra y las fluctuaciones de presión se transmiten por separado al paciente, es útil transmitir las también a través de una pieza nasal que selle la fosa nasal contra el aire exterior. Por lo tanto, el aerosol se introduce dentro de una de las fosas nasales y las fluctuaciones de presión se introducen mediante la otra fosa nasal, lo que da como resultado un aerosol que vibra dentro del tracto respiratorio superior del paciente. Además, se recomienda que la persona que recibe el aerosol cierre el paladar blando con el fin de evitar que el aerosol entre a la cavidad oral. Se puede instruir específicamente al paciente para que contenga su aliento durante la administración del aerosol vibratorio.

El aerosol de la invención también se caracteriza por que presenta un caudal efectivo menor que 5 litros por minuto. Se ha encontrado, sorprendentemente, por parte de los autores de la invención que la selección de un caudal bajo contribuye sustancialmente a una deposición de aerosol alta en la región sinusal del sistema respiratorio. En particular, la combinación del principio de aerosol vibratorio con el uso de un flujo de aerosol bajo da como resultado un marcado incremento en la deposición sinusal en comparación con formas convencionales de administración de aerosol.

Tal como se utiliza en esta memoria, el flujo de aerosol efectivo se entiende como el flujo de aerosol a medida que éste penetra en el sistema respiratorio de un paciente, p. ej., a través de una fosa nasal mediante una pieza nasal. Por ejemplo, durante la respiración normal, la persona adulta sana inhala aire con un caudal medio típico en la región de 15 litros por minuto.

Se señala que la mayoría de los nebulizadores de chorro podrían probablemente no ser apropiados para

proporcionar un flujo de aerosol efectivo bajo menor que aproximadamente 5 litros por minuto. Tomando como base el principio de generación de aerosol, éstos requieren un suministro de aire o gas que debe estar por encima de un cierto valor umbral operativo. Típicamente, este flujo es suministrado mediante un compresor. En la técnica anterior, una vibración de presión se sobrepone sobre el flujo de aerosol principal emitido desde un nebulizador de chorro a través de una corriente vibratoria de aire la cual también tiene un flujo neto positivo con el fin de evitar que el aerosol sea succionado dentro del tubo a través del cual se transmiten las vibraciones. El flujo de aire neto, el cual puede estar en la región de 2 litros por minuto, se añade al caudal del aerosol principal para obtener una estimación del flujo de aerosol efectivo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, el caudal de aerosol efectivo generado por la combinación de nebulizador a chorro y compresor PARI Sinus™ es de aproximadamente 7 litros por minuto. (A. Boehm et al.: Investigating drug delivery to the sinuses: An in vitro deposition study using a nasal cast model. Proceeding Respiratory Drug Delivery IX, 2004, págs. 601-604).

En realizaciones adicionales de la presente invención, el flujo de aerosol efectivo se selecciona para que no sea mayor que 4.5 litros por minuto, y no mayor que 3 litros por minuto, respectivamente. Además, el flujo de aire efectivo puede estar en la región de 0,5 hasta 4.5 litros por minuto, o desde 0,8 hasta 4.5 litros por minuto, o desde 0,8 hasta aproximadamente 3 litros por minuto tal como 1, 2, 3 ó 4 litros por minuto. Los aerosoles que exhiben dichos caudales efectivos bajos pueden ser producidos por nebulizadores que no requieren una corriente de aire o gas para nebulizar un líquido. Por ejemplo, los nebulizadores ultrasónicos y los nebulizadores de membrana vibratoria electrónicos son dispositivos apropiados para llevar a cabo la invención.

En una realización particular, el aerosol se proporciona de tal manera que el flujo de aerosol efectivo no sea constante. Flujo de aerosol no constante, tal como flujo de aerosol intermitente, es un medio alternativo para reconciliar la necesidad de suministrar una medicina en forma de aerosol a un sitio objetivo, p. ej., la mucosa de la región sinusal, cuyo suministro requiere inherentemente un cierto flujo de aerosol, con la necesidad de un largo tiempo de retención de aerosol una vez que éste llega al sistema respiratorio superior para permitir su entrada al interior de los senos nasales y su deposición en el tejido objetivo. De acuerdo con esta realización, el aerosol se suministra a una primera velocidad de flujo efectivo que es mayor que cero durante un primer periodo de tiempo, seguido por un periodo de tiempo en el cual se utiliza un segundo caudal, segundo caudal que es sustancialmente menor que el primer caudal, o incluso aproximadamente cero (es decir, sin flujo alguno). En este contexto, las expresiones "primer" y "segundo" caudal solamente significa que los caudales se seleccionan de manera independiente y, por lo tanto, pueden diferir uno de otro, pero éstos no especifican necesariamente una secuencia; naturalmente, es posible que la fase inicial de proporcionar el aerosol sea una fase de flujo bajo, seguido por una fase de flujo más alto. Se prefiere, sin embargo, que una fase de flujo bajo o igual a cero típicamente siga a una fase de flujo más alto.

Por ejemplo, el flujo de aerosol se puede proporcionar de una forma intermitente, en la cual las fases de flujo de aerosol son interrumpidas por fases de flujo de aerosol muy bajas o incluso ausentes. De acuerdo con la presente invención, se requiere que por lo menos las fases de flujo bajo exhiban un caudal efectivo como se especificó anteriormente en esta memoria, es decir, de menos de 5 litros por minuto, y en particular menos de 4,5 litros por minuto, tal como el intervalo de 0,5 hasta 4,5 litros por minuto, o desde 0,8 hasta 4,5 litros por minuto, o desde 0,8 hasta 3 litros por minuto tal como 1, 2, 3 ó 4 litros por minuto. Por otro lado, las fases de flujo de aerosol (mayores) pueden exhibir opcionalmente cualquier caudal de aerosol efectivo útil; incluso son posibles caudales efectivos mayores que 5 litros por minuto. En muchos casos, sin embargo, puede ser suficiente también un caudal sustancialmente más pequeño. En una realización particular, el aerosol presenta fases alternantes de flujo de aerosol efectivo sustancialmente ausente y de flujo de aerosol efectivo de 1 hasta 10 litros por minuto.

En el caso de flujo de aerosol no constante, la duración de las fases de flujo de aerosol (más alto) y de flujo de aerosol bajo o ausente, respectivamente, se puede seleccionar de manera independiente. La fase de flujo de aerosol (más alto) puede tener una duración que asegure que la región sinusal, la cual típicamente tiene un volumen de 15 a 30 ml en adultos, se llene con otra porción del aerosol después de cada una de las fases o intervalos de flujo de aerosol. Para lograr esto, la duración de la fase se puede ajustar tomando en consideración el caudal efectivo durante esta fase. Por ejemplo, si el caudal efectivo es de 5 litros por minuto, se transportan 25 ml de aerosol en el espacio de aproximadamente 0,3 segundos. Por otro lado, si el caudal efectivo es de 0,5 litros por minuto, esto podría durar aproximadamente 3 segundos. Desde luego, también es posible transportar más o menos aerosol que 15 a 30 ml dentro del curso de una fase de flujo.

La duración de la fase de flujo de aerosol más bajo o ausente puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 milisegundo hasta aproximadamente 10 segundos, o desde aproximadamente 10 milisegundos hasta aproximadamente 3 segundos. En realizaciones adicionales, la duración es de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 segundos, o desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2 segundos. La duración puede ser la misma que la de la fase de flujo de aerosol (más alto), o más corta o más larga. En una realización

particular, la duración de la fase de flujo de aerosol más bajo o ausente es por lo menos tan larga como la de la fase de aerosol (más alto).

5 En el caso de flujo de aerosol no constante, no es esencial que el aerosol vibre o pulse tanto durante la fase de flujo de aerosol bajo o ausente como de flujo de aerosol más alto. Sin embargo, parece ser necesario que éste vibre por lo menos durante algunas partes de algunas o todas las fases de flujo de aerosol bajo o ausente. En una de las realizaciones particulares, el aerosol exhibe fases alternantes de flujo de aerosol efectivo sustancialmente ausente durante las cuales la presión del aerosol pulsa y de flujo de aerosol efectivo que es sustancialmente diferente de cero durante las cuales el aerosol no pulsa. En una realización particular adicional, el aerosol pulsa durante ambas fases alternantes.

10 Asimismo, se ha descubierto por parte de los autores de la invención que el aerosol de la invención se puede suministrar de manera eficiente a pesar del caudal efectivo relativamente bajo, o incluso a pesar del flujo de aerosol intermitente si es que se utiliza esa característica. Esto es particularmente cierto para una realización adicional de acuerdo con la cual se utiliza un aerosol que tiene una densidad elevada. Tal como se entiende en esta memoria, un aerosol que tiene una densidad elevada es un aerosol con un alto contenido de fase líquida dispersada, ya sea
15 expresada en volumen o en peso, por volumen de fase gaseosa continua. Por ejemplo, un aerosol útil se puede seleccionar de modo que tenga una densidad de por lo menos 0,05 µl/ml, o de por lo menos 0,075 µl/ml, o de por lo menos 0,1 µl/ml, o incluso más alta tal como en el intervalo de 0,1 hasta 1 µl/ml. Esto está en contraposición con la nebulización convencional para el suministro sinusal por medio de un aerosol vibratorio generado con un nebulizador de chorro, lo cual típicamente conduce a aerosoles que tienen una densidad de menos de 0,03 µl/ml.

20 Aerosoles que tienen una alta densidad se pueden generar, por ejemplo, utilizando algunos nebulizadores electrónicos modernos que utilizan el principio de una malla o membrana perforada vibratoria, tales como PARI eFlow™. Determinados otros tipos de nebulizadores, tales como los nebulizadores ultrasónicos, también tienen la capacidad de, o se pueden adaptar para suministrar dichos aerosoles densos.

25 De acuerdo con otra realización, el volumen del líquido que comprende una dosis unitaria y la velocidad de salida del generador de aerosol se seleccionan de manera que el tiempo de administración de una dosis unitaria no sea mayor que aproximadamente 30 minutos, y de manera más preferida no mayor que 20 minutos. De acuerdo con otras realizaciones, el tiempo de administración no es mayor que aproximadamente 15 minutos, no es mayor que aproximadamente 12 minutos y no es mayor que aproximadamente 10 minutos, y no es mayor que aproximadamente 5 minutos, respectivamente. Por ejemplo, si la composición líquida se formula para que contenga
30 una dosis unitaria dentro de un volumen bajo particularmente, de preferencia menor que aproximadamente 2,5 ml tal como aproximadamente 2 ml, y la velocidad de salida del generador de aerosol es particularmente alta tal como por lo menos aproximadamente 0,2 g/min, se pueden lograr estos tiempos de administración cortos - e incluso más cortos -, tal como aproximadamente 3 minutos o menos.

35 Para evitar malos entendidos, se señala que en la práctica común, la dosis unitaria nominal no se convierte completamente en aerosol por parte de generadores de aerosol tales como los nebulizadores de chorro impulsados por compresores de aire, debido a la presencia típicamente de un volumen muerto en el nebulizador. El líquido residual en el dispositivo con frecuencia está el intervalo de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1 ml. Por lo tanto, el volumen realmente emitido de líquido convertido en aerosol es menor que el volumen de líquido que se utilizó para llenar el dispositivo, y -de nuevo de acuerdo con la práctica común- la dosis realmente emitida del
40 ingrediente activo es menor que la dosis nominal con la que se llenó el dispositivo. Por lo tanto, los valores de tiempo dados en esta memoria para la duración preferida de administración de una dosis unitaria se deben entender como referentes a la duración de la conversión en aerosol de la fracción de la formulación de dosis unitaria que es realmente emitida, excluyendo la fracción del líquido y de la sustancia medicinal que se pierde como residuo en el dispositivo. Cuando se utilizan nebulizadores de malla electrónica y/o malla vibratoria perforada, los volúmenes
45 residuales se pueden mantener cercanos a cero, lo cual es la razón por la cual se pueden seleccionar favorablemente llenados de volumen más pequeños que 0,1 a 2 ml y con mayor frecuencia 0,3 a 1,2 ml.

50 En una realización adicional, el aerosol de la invención exhibe un diámetro de la mediana de la masa (MMD) de la fase líquida dispersada en el intervalo de aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 6 µm, según se mide mediante difracción de rayo láser. Se conocen diversos aparatos analíticos apropiados para determinar el diámetro de la mediana de la masa y se pueden conseguir comercialmente, tales como los aparatos Malvern MasterSizer X™ o Malvern SprayTec™. La distribución geométrica de las partículas de líquido convertidas en aerosol o gotas minúsculas se puede determinar de forma simultánea con el diámetro de la mediana de la masa y representa la anchura de la distribución del tamaño de la gota minúscula.

Aunque el diámetro de la mediana de la masa debe ser bastante pequeño, tal como menor que aproximadamente 3 μm , o incluso menor que aproximadamente 2 μm , si el pulmón profundo es el sitio elegido como diana para el suministro de aerosol, tal como en aquellos casos en los cuales se desea la absorción sistémica de un compuesto activo a través de los pulmones, se ha descubierto que el diámetro más útil para depositar el aerosol en la cavidad nasal y en los senos paranasales puede ser un poco mayor. Por ejemplo, un MMD en la región de 3 a 3,5 μm no parece ser muy deseable para el suministro pulmonar, pero puede ser apropiado para el suministro a los senos nasales. Además, se sugiere que el MMD que pueda conducir a la deposición de aerosol relativamente mayor puede también depender de factores individuales, en particular de la geometría de los senos paranasales incluyendo las ostias a través de las cuales el aerosol llega a los senos nasales. Por ejemplo, el volumen de los senos nasales y el diámetro de las ostias difieren sustancialmente entre individuos. Se cree que un diámetro mayor de las ostias favorece la entrada de gotas minúsculas de aerosol mayores dentro de los senos nasales, aun cuando los diámetros de las ostias y de las gotas minúsculas sean de magnitudes completamente diferentes. Si la anatomía sinusal individual, o un parámetro derivado de la misma, de una persona a tratar con un aerosol es por lo menos parcialmente conocida, podría incluso ser posible seleccionar un MMD particular para suministro nasal o sinusal optimizado. En algunas realizaciones, el aerosol de la invención puede tener un diámetro de la mediana de la masa de aproximadamente 2,5 a 4,5 μm , en otros de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 μm , o de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,5 μm , respectivamente. En realizaciones adicionales, el MMD es de aproximadamente ($\pm 0,2 \mu\text{m}$) 2,8 μm , 3,0 μm , 3,2 μm , 3,4 μm , 3,6 μm , 3,8 μm o 4,0 μm .

En una realización adicional, la desviación estándar geométrica del MMD del aerosol de la invención se puede seleccionar en el intervalo de menos de 2 hasta aproximadamente 3, tal como aproximadamente 2,3 a 2,7.

La invención se pone en práctica con cualquier líquido que se pueda convertir en aerosol que comprenda un compuesto activo que sea apropiado para inhalación. Además, la formulación se debe diseñar y procesar para que sea farmacéuticamente aceptable. Lo más preferiblemente, la composición líquida debe ser estéril cuando se retire de su recipiente de envasado. Los ingredientes inactivos de la composición líquida deben ser farmacéuticamente aceptables.

El volumen de la fase líquida dispersada se puede seleccionar de modo que una dosis unitaria del compuesto activo esté contenida en no más de 5 ml. En particular, el volumen que comprende una dosis unitaria puede ser menor que 2,5 ml, tal como 2 ml, 1,5 ml, 1 ml, 0,5 ml o 0,25 ml.

Se ha descubierto que, en contraposición con la terapia de aerosol pulmonar en la cual la administración de 5 ml de fase líquida no es habitual, se obtiene una mejor probabilidad para el suministro de una porción mayor del fármaco contenido en el aerosol a las mucosas de la cavidad nasal y de los senos paranasales seleccionando volúmenes relativamente bajos. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que este efecto está relacionado con una capacidad limitada de que particularmente las mucosas paranasales contengan el aerosol depositado. En otras palabras, cuanto más alto sea el volumen de la fase líquida administrada a las mucosas objetivo, mayor será la probabilidad de que una fracción sustancial del aerosol se drene o descargue antes de que éste pueda ser efectivo. Por lo tanto, es posible que volúmenes más altos cambien el patrón de distribución del aerosol depositado: si se deposita un volumen pequeño, tal como 1 ml de fase líquida, en la mucosa sinusal de acuerdo con cierto patrón útil o deseable, dicho patrón puede ser alterado sustancialmente si el volumen se incrementa hasta 5 ml o más.

En realizaciones preferidas adicionales, el volumen de la fase líquida dispersada es de 4 ml o menos, 3,5 ml o menos, 3 ml o menos, 2,5 ml o menos, o está en el intervalo de 0,25 hasta 3 ml, o en el intervalo de 0,5 hasta 3 ml, o desde 1 hasta 2,5 ml. Se debe indicar que, para calcular el volumen de la fase líquida que se convierte en aerosol, muchos de los generadores de aerosol actualmente disponibles tienen un volumen muerto de hasta aproximadamente 1 ml, algunos incluso más de 1 ml, de modo que se debe llenar un volumen más grande de líquido en la alimentación de fluido del dispositivo para obtener un cierto volumen de líquido convertido en aerosol.

La composición líquida puede comprender, naturalmente, excipientes adicionales tales como uno o más disolventes, co-disolventes, ácidos, bases, agentes tampón, agentes osmóticos, estabilizadores, antioxidantes, agentes enmascaradores del sabor, compuestos formadores de clatratos o complejos, polímeros, saborizantes, agentes edulcorantes, agentes tensioactivos iónicos y no iónicos, espesantes, agentes colorantes, cargas y agentes conferidores de volumen.

Deben evitarse, si es posible, disolventes y co-disolventes, diferentes del agua, si la composición está destinada para inhalación. Si no se puede evitar la incorporación de un disolvente, el excipiente se debe seleccionar cuidadosamente y considerando su aceptabilidad fisiológica. Por ejemplo, si la composición está diseñada para el tratamiento de una enfermedad que ponga en peligro la vida, podría ser aceptable el uso de alguna cantidad limitada

de etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol como un disolvente no acuoso. De acuerdo con las realizaciones actualmente más preferidas, sin embargo, la composición está sustancialmente libre de estos disolventes, y en particular de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

5 Con el fin de proporcionar un aerosol bien tolerado, la preparación se debe ajustar hasta un valor de pH euhídrico. El término "euhídrico" ya implica que podría haber de nuevo una divergencia entre los requerimientos farmacéuticos y fisiológicos de modo que se debe encontrar un compromiso el cual, por ejemplo, garantice que la preparación es, desde un punto de vista económico, lo suficientemente estable durante el almacenamiento pero, por otro lado, sea bastante bien tolerado. De preferencia, el valor del pH está en la región de ligeramente ácida a neutra, es decir, en el intervalo de valores de pH de aproximadamente 3,5 a 8,5. Se debe señalar que se pueden tolerar mejor desviaciones hacia un entorno débilmente ácido que desplazamientos del valor de pH a la región alcalina. Es particularmente preferido un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 7,5.

15 Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el valor de pH, se pueden utilizar ácidos, bases, sales y combinaciones de éstos fisiológicamente aceptables. Excipientes apropiados para disminuir el valor de pH o como componentes de carácter ácido de un sistema tampón son ácidos minerales fuertes, en particular, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Además de ello, se pueden utilizar ácidos inorgánicos y orgánicos de fuerza media así como sales de carácter ácido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrógeno-fosfatos de carácter ácido con sodio o potasio, ácido láctico, ácido glucurónico, etc. Sin embargo, el ácido sulfúrico y ácido clorhídrico son los más preferidos. Son apropiados para elevar el valor de pH o como componente básico para sistemas tampón, en particular, bases minerales tales como hidróxido de sodio u otros hidróxidos y óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como, en particular, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, y sales de amonio de carácter básico tales como acetato de amonio, así como aminoácidos de carácter básico tales como lisina, carbonatos tales como carbonato de sodio o magnesio, hidrógeno-carbonato de sodio, citratos tales como citrato de sodio etc.

25 En una de las realizaciones preferidas, la composición líquida contiene un sistema tampón que consiste en dos componentes, y uno de los sistemas tampón preferidos contiene ácido cítrico y citrato de sodio. No obstante, también son apropiados otros sistemas tampón.

30 No principalmente por razones fisiológicas, sino por razones farmacéuticas, podría ser necesaria la incorporación de uno o más excipientes para lograr la estabilización química. Esto depende principalmente del tipo del agente activo contenido en el mismo. Las reacciones de degradación más comunes de los agentes activos químicamente definidos en preparaciones acuosas comprenden, en particular reacciones de hidrólisis, las cuales pueden estar limitadas, principalmente, por ajustes de pH óptimos, así como reacciones de oxidación. Ejemplos de agentes activos que pueden ser objeto de un ataque oxidativo son aquellos agentes que tienen grupos olefínicos, aldehído, hidroxilo primario o secundario, éter, tioéter, enodiol, ceto o amino. Por lo tanto en el caso de dichos agentes activos sensibles a la oxidación, podría ser aconsejable o necesaria la adición de un antioxidante, opcionalmente en combinación con un sinérgida

40 Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que previenen o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Estos son principalmente coadyuvantes que se pueden oxidar por sí mismos o que pueden actuar como agentes reductores tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, glutatión reducido, catalasa, peróxido dismutasa, butil-hidroxianisol (BHA). Sustancias sinérgicas son, por ejemplo, aquellas que no actúan directamente como reaccionantes en procesos de oxidación, sino que contrarrestan la oxidación mediante un mecanismo indirecto tal como la formación de complejos de iones de metales que actúan catalíticamente en la oxidación, lo cual es el caso, por ejemplo, para derivados de EDTA (EDTA: ácido etilendiamintetraacético). Antioxidantes apropiados adicionales son ácido ascórbico, ascorbato de sodio, y otras sales y ésteres de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo), ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, butil-hidroxi-anisol, galato de propilo, así como sulfitos tales como metabisulfito de sodio. Aparte de EDTA y sus sales, también pueden actuar como agentes quelantes ácido cítrico y citratos, ácido málico y sus sales y maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona).

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

Con el fin de ser bien tolerado, un aerosol debería tener, en la medida de lo posible, una tonicidad u osmolalidad fisiológica. Por lo tanto, podría ser deseable incorporar un excipiente osmóticamente activo para controlar la osmolalidad del aerosol. El contenido de este excipiente (o excipientes, si se utiliza una combinación de sustancias) se debería seleccionar para producir una osmolalidad del aerosol que no se desvíe demasiado de la de los fluidos fisiológicos, es decir, de aproximadamente 290 mOsmol/kg. Sin embargo, en casos individuales, de nuevo se tiene que encontrar un compromiso entre las necesidades físico-químicas o farmacéuticas, por un lado, y los requisitos fisiológicos, por el otro. Además, se cree que el suministro por aerosol sinusal no es tan problemático en términos de osmolalidad como, por ejemplo, el suministro de aerosoles en el pulmón profundo. En general, puede ser aceptable una osmolalidad en el intervalo de hasta 1200 mOsmol/kg. En particular, se prefiere una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 600 mOsmol/kg. En realizaciones adicionales, la osmolalidad es incluso más cercana al valor fisiológico, es decir de aproximadamente 220 hasta aproximadamente 400 mOsmol/kg.

Si el agente activo y los agentes tensoactivos contenidos en la composición producen una osmolalidad por debajo del valor requerido o deseado, ésta se puede ajustar hasta el valor deseado mediante la adición de uno o más excipientes osmóticamente activos apropiados. Estos compuestos son, en particular, sales minerales inocuas, las cuales reaccionan en su gran mayoría en forma neutra (a menos que dichos coadyuvantes sean, al mismo tiempo para ajustar o tamponar el valor de pH), tal como cloruro, sulfato o fosfato de sodio, calcio o magnesio. Uno de los miembros particularmente preferidos de éstos es cloruro de sodio. Excipientes adicionales preferidos para este propósito son sulfato y cloruro de magnesio y de calcio.

Como una alternativa a las sales minerales neutras, se pueden utilizar compuestos orgánicos fisiológicamente seguros como agentes isotónicos. Son particularmente apropiadas 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 alta. Ejemplos para dichos excipientes son azúcares, tales como trehalosa, lactosa, fructosa, sacarosa, glucosa y azúcar-alcoholes, en particular, manitol, xilitol, sorbitol e isomaltol.

Entre los excipientes adicionales se encuentran los conservantes, los cuales pueden ser considerados menos deseables para aerosoles que son para inhalación. Por lo tanto, en una de las realizaciones, la composición está sustancialmente libre de conservantes. Sin embargo, si la composición, o un medicamento que comprende la composición, se ha de envasar en recipientes de dosis unitaria múltiple, podría ser necesario utilizar un conservante con el fin de mantener la esterilidad.

En una de las realizaciones preferidas, el líquido a partir del cual se obtiene el aerosol de la invención se proporciona en forma líquida acuosa. De manera alternativa, éste se puede proporcionar en forma de un material sólido seco, el cual está adaptado para preparar un líquido acuoso el cual se puede administrar como un aerosol. Si la estabilidad química y física del agente activo y la composición lo permiten, se prefiere que la composición se proporcione en forma líquida. Si no se puede lograr un tiempo de vida útil aceptable, la composición se debe formular en forma de un sólido seco, tal como un polvo o liofilizado para reconstitución.

Tal como se utiliza en esta memoria, los líquidos acuosos son composiciones líquidas en las cuales el soporte o disolvente líquido consiste predominantemente de agua, o por lo menos el 50% en peso del mismo represente agua. El estado líquido significa que la preparación es un sistema de fase única líquido o un sistema multifase, pero que tiene una fase líquida continua. Por lo tanto, el líquido acuoso de acuerdo con la invención puede representar una disolución acuosa, una disolución coloidal, una suspensión o una emulsión.

Aún cuando el soporte líquido es predominantemente agua, éste puede contener, en casos individuales, uno o más líquidos que sean por lo menos parcialmente miscibles con agua tales como etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol. Sin embargo, se prefiere que la composición esté sustancialmente libre de líquidos no acuosos.

Aunque es posible convertir en aerosol emulsiones y suspensiones, el líquido acuoso de preferencia representa una disolución, o una disolución o dispersión coloidal, de acuerdo con algunas de las realizaciones de la invención. Disoluciones, o dispersiones, coloidales, se definen en esta memoria como sistemas monofásicos, a diferencia de, p. ej., suspensiones que contienen una fase sólida dispersada. El fundamento detrás de esto es que el material coloidal dispersado dentro de una disolución o dispersión coloidal (tal como se utiliza en esta memoria, éstos son intercambiables) no tiene las propiedades físicas mensurables normalmente asociadas con un material sólido; además de ello, éste no proporciona una interfase sólido-líquido verdadera.

Sistemas de soporte coloidales tales como micelas, micelas mixtas, complejos coloidales y liposomas, han sido utilizados en el suministro de fármacos como soportes para compuestos activos muy poco solubles en agua, o para el suministro dirigido de determinadas sustancias farmacológicas.

5 En un sistema coloidal, no todos los componentes están molecularmente dispersados; por lo menos uno de los mismos está coloidalmente dispersado. Habitualmente, se entiende que las estructuras coloidales están en un intervalo de tamaños por debajo de aproximadamente 1 μm , como comúnmente se entiende, o entre 1 y aproximadamente 500 nm como se define en otras fuentes (H. Stricker, *Physikalische Pharmazie*, 3^a Edición, página 440). Por lo tanto, las estructuras coloidales son prácticamente invisibles con un microscopio óptico y no dan como resultado una turbidez acusada de la disolución, sino más bien una opalescencia. Sin embargo, los límites de tamaño dados anteriormente no son rígidos, debido a que éstos dependerán hasta cierto grado de las propiedades bajo consideración. Esta nomenclatura se puede aplicar a sistemas más toscos, especialmente cuando se considera una transición gradual de las propiedades.

15 De acuerdo con una de las realizaciones de la invención, la composición líquida que se convierte en un aerosol comprende un sistema de soporte coloidal con un tamaño medio de hasta aproximadamente 1 μm (según se mide mediante espectroscopia de correlación de fotón). En realizaciones adicionales, el diámetro medio es de aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 400 nm. En una realización adicional, éste es de aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 250 nm.

20 Las estructuras coloidales deberían tener preferiblemente una distribución de tamaño relativamente estrecha. Por ejemplo, si la composición contiene liposomas y si se pretende incluir una etapa de filtración en condiciones estériles en la fabricación de la composición, el diámetro medio de los liposomas debería estar preferiblemente por debajo de aproximadamente 200 nm, pero también debería tener una distribución estrecha con el fin de permitir el proceso de filtración en condiciones estériles sin problemas tales como la pérdida de fármaco o cambios en la composición debido a la retención de una fracción sustancial o liposomas mayores. Un parámetro apropiado 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 aproximadamente 0,5. De manera más preferida, el índice de polidispersidad está por debajo de aproximadamente 0,4. En una realización adicional, está por debajo de 0,3, o incluso por debajo de 0,2 ó 0,1.

30 Se puede obtener un índice de polidispersidad relativamente bajo, que refleje una distribución de tamaño estrecha, utilizando métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las disoluciones liposómicas se pueden someter a ultrasonidos, homogeneizar (opcionalmente con el uso de presión elevada) o extrudir a través de membranas bajo presión moderada. Se puede utilizar diálisis o centrifugación como métodos para aislar fracciones más estrechas de las estructuras coloidales.

35 Las composiciones respectivas no sólo se caracterizan por la presencia de estructuras coloidales, sino también por el bajo contenido o incluso la ausencia de partículas mayores. En particular, de preferencia deberían estar ausentes partículas mayores que puedan sedimentar, o partículas de material sólido.

Si la composición líquida representa una disolución micelar o micelar mixta, se prefiere que el tamaño medio de las micelas sea menor que aproximadamente 200 nm (según se mide mediante espectroscopia de correlación de fotón) tal como de aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 100 nm. Son particularmente preferidas micelas con diámetros medios de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 nm.

40 Métodos para la preparación y caracterización de liposomas y preparaciones de liposomas son conocidos como tal por la persona experta. Con frecuencia, espontáneamente se formarán vesículas multilaminares cuando se hidratan lípidos anfifílicos, mientras que la formación de vesículas unilaminares pequeñas requiere habitualmente un procedimiento que implica una entrada sustancial de energía, tal como tratamiento por ultrasonidos u homogeneización a presión elevada. Métodos adicionales para preparar y caracterizar liposomas se han descrito, 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].

50 De los liposomas conocidos, de acuerdo con la invención se prefieren los que tienen un tamaño predominantemente coloidal, es decir, cuyo tamaño de partícula medio esté por debajo de aproximadamente 1 μm , y mejor aún sea como máximo aproximadamente 500 nm. Es muy preferido un diámetro por debajo de aproximadamente 200 nm. Dicho tamaño de partícula medio permitirá por lo general una filtración en condiciones estériles a través de un filtro con un tamaño de poros de 0,22 μm , lo cual es una ventaja significativa en el caso de que la composición no sea lo suficientemente estable para soportar la esterilización por calor.

Para obtener el aerosol de la invención, el cual es apropiado para suministro nasal, seno paranasal o sinusal, la tensión superficial de la composición de la invención de preferencia se debería ajustar al intervalo de aproximadamente 25 a 80 mN/m, y de preferencia al intervalo de aproximadamente 30 a 75 mN/m. En este contexto, se debe tomar en consideración que, en la parte más baja de este intervalo, se puede esperar una capacidad particularmente adecuada de diseminación de la preparación sobre las membranas mucosas, pero que la calidad del aerosol y la eficiencia de la nebulización se pueden ver afectadas de manera adversa.

Por otro lado si se incorpora un agente tensioactivo con el fin de solubilizar coloidalmente un agente activo muy poco soluble, puede ser muy difícil evitar que la tensión superficial se reduzca en forma bastante acusada por debajo de la del agua o de la disolución tampón fisiológica. Por lo tanto, en cada caso se tiene que encontrar un compromiso dependiendo del compuesto activo y de la aplicación pretendida.

Los autores de la invención han descubierto que, contrariamente a los descubrimientos de la técnica anterior tal como el documento WO 01/02024, no es necesaria una tensión superficial que sea menor que la del agua o de las soluciones tampón acuosas para la deposición de aerosol sinusal. De hecho, los autores de la presente invención han descubierto que se pueden suministrar de manera efectiva composiciones líquidas que tengan una tensión superficial relativamente alta a las superficies de las mucosas en la cavidad nasal y de los senos paranasales si se observan las enseñanzas de la presente invención. Una presión superficial baja puede ser inevitable si se incorpora un medicamento o excipiente tensioactivo en las composiciones líquidas que se convierten en aerosol, pero si no se requiere agente tensioactivo alguno y si el fármaco por sí mismo no conduce a una reducción marcada de tensión superficial, se prefiere, de acuerdo con la presente invención, que la tensión superficial se seleccione en la región de aproximadamente 65 hasta aproximadamente 80 mN/m tal como en el intervalo de aproximadamente 70 mN/m.

La viscosidad dinámica también tiene influencia sobre la distribución de tamaño de partícula del aerosol formado mediante nebulización y sobre la eficiencia de la nebulización. Ésta se debería ajustar preferiblemente hasta un intervalo de aproximadamente 0,8 hasta aproximadamente 3 mPas. De acuerdo con otra realización, la viscosidad dinámica está en el intervalo de aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,5 mPas, o en el intervalo de aproximadamente 1,2 hasta aproximadamente 2,0 mPas.

El compuesto activo comprendido en el aerosol de la invención es típicamente una sustancia farmacológica que es útil para la prevención, gestión o tratamiento de cualquier enfermedad, síntoma o afección que afecte a la nariz, los senos nasales y/o el complejo osteomeatal tal como sinusitis aguda y crónica, tal como sinusitis alérgica, sinusitis estacional, sinusitis bacteriana, sinusitis fúngica, sinusitis viral, sinusitis frontal, sinusitis maxilar, sinusitis del esfenoidal, sinusitis del etmoides, sinusitis de vacío; rinitis aguda y crónica tal como rinitis alérgica, rinitis estacional, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis vasomotora; cualquier combinación de rinitis y sinusitis (es decir, rinosinusitis); pólipos nasales, furúnculos nasales, epistaxis, lesiones de la mucosa nasal o sinusal tal como después de lesión o cirugía; y síndrome de nariz reseca; afecciones nasales o sinusales provocadas por enfermedades del tracto respiratorio inferior tales como asma y fibrosis quística. De manera alternativa, esta sustancia puede ser una vacuna, un antígeno tal como un anticuerpo o un ácido nucleico tal como un gen.

Entre los compuestos activos que pueden ser útiles para cumplir uno de estos propósitos se encuentran, por ejemplo, sustancias seleccionadas del grupo que consiste en compuestos anti-inflamatorios, glucocorticoides, fármacos anti-alérgicos, antioxidantes, vitaminas, antagonistas de leucotrieno, agentes anti-infecciosos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, mucolíticos, descongestionantes, antisépticos, citostáticos, inmunomoduladores, vacunas, agentes para la cicatrización de heridas, anestésicos locales, oligonucleótidos, péptidos, proteínas y extractos vegetales.

Ejemplos de compuestos anti-inflamatorios potencialmente útiles son glucocorticoides y agentes anti-inflamatorios no esteroideos tales como betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, desoximetasona, acetato de flucicasona, flucicasona, flunisolida, fluticasona, icometasona, rofleponida, acetato de triamcinolona, flucortina butilo, hidrocortisona, hidroxycortisona-17-butilato, prednicarboato, acetato de 6-metilprednisolona, furoato de mometasona, dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS), elastano, prostaglandina, leucotrieno, antagonistas de bradiquinina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como ibuprofeno incluyendo cualesquiera sales, ésteres, isómeros, estereoisómeros, diastereoisómeros, epímeros, solvatos u otros hidratos, profármacos, derivados, farmacéuticamente aceptables, o cualesquiera otras formas físicas o químicas de compuestos activos que comprenden los restos activos respectivos.

ES 2 556 229 T3

Ejemplos de agentes anti-infecciosos, cuya clase o categoría terapéutica se entiende en esta memoria que comprende compuestos que son efectivos contra infecciones bacterianas, fúngicas y virales, es decir, que abarcan las clases de agentes antimicrobianos, antibióticos, antifúngicos, antisépticos y antivirales, son

- 5 - penicilinas, incluyendo bencilpenicilinas (penicilina G sódica, clemizol penicilina, benzatina penicilina G), fenoxipenicilinas (penicilina V, propicilina), aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina), acilaminopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina, temocilina), isoxazolil-penicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina), y amiidina-penicilinas (mecilinam);
- 10 - cefalosporinas, incluyendo cefazolinas (cefazolina, cefazedona); cefuroximas (cerufoxim, cefamdol, cefotiam), cefoxitinas (cefoxitina, cefotetan, latamoxef, fiomoxef), cefotaximas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima), ceftazidimas (ceftazidima, cefpiroma, cefepima), cefalexinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxil, cefradina, loracarbef, cefprozil) y cefiximas (cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefuroxima axetilo, cefetamet pivoxilo, cefotiam hexetilo), loracarbef, cefepim, ácido clavulánico/amoxicilina, Ceftobiprol;
- sinérgidas, incluyendo inhibidores de beta-lactamasa tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam;
- 15 - carbapenems, incluyendo imipenem, cilastina, meropenem, doripenem, tebipenem, ertapenem, ritipenam y biapenem;
- monobactamas, incluyendo aztreonam;
- aminoglucósidos tales como apramicina, gentamicina, amikacina, isepamicina, arbekacina, tobramicina, netilmicina, espectinomina, estreptomina, capreomicina, neomicina, paromocina y kanamicina;
- 20 - macrólidos, incluyendo eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, ditromicina, josamicina, espiramicina y telitromicina;
- inhibidores de girasa o fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, perfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, garenoxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, prulifloxacina, olamfloxacina, caderofloxacina, gemifloxacina, balofloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina;
- 25 - tetraciclinas, incluyendo tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina y aminociclina;
- glicopéptidos, incluyendo vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina y péptido 4;
- polipéptidos, incluyendo plectasina, dalbavancina, daptomicina, oritavancina, ramoplanina, dalbavancina, telavancina, bacitracina, tirotricina, neomicina, kanamicina, mupirocina, paromomicina, polimixina B y colistina;
- 30 - sulfonamidas, incluyendo sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, co-trimoxazol, co-trimetrol, co-trimoxazina y co-tetraxazina;
- azoles, incluyendo clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol, tinidazol, bifonazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol y ornidazol, y otros antifúngicos incluyendo flucitosina, griseofluvina, tonofal, naftifina, terbinafina, amorolfina, ciclopiroxolamina, equinocandinas tales como micafungina, caspofungina, anidulafungina;
- 35 - nitrofuranos, incluyendo nitrofurantoína y nitrofuranzona;
- polienos, incluyendo anfotericina B, natamicina, nistatina, flucocitosina;
- otros antibióticos, incluyendo titromicina, lincomicina, clindamicina, oxazolindionas (linnezólidos), ranbezolid, estreptogramina A+B, pristinamicina aA+B, Virginiamicina A+B, dalfopristina/quinupristina (Synercid), cloranfenicol, etambutol, pirazinamida, terizidon, dapson, protionamida, fosfomicina, ácido fucidínico, rifampicin, isoniazida, cicloserina, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprim, mirocina B 17, clerocidina, filgrastim y pentamidina;
- 40

ES 2 556 229 T3

- antivirales, incluyendo aciclovir, ganciclovir, birivudin, valaciclovir, zidovudina, didanosina, tiacitidina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, ribavirina, nevirapirina, delaviridina, trifluridina, ritonavir, saquinavir, indinavir, foscarnet, amantadina, podofilotoxina, vidarabina, tromantadina e inhibidores de proteinasa;
 - 5 - antisépticos, incluyendo derivados de acridina, yodo-povidona, benzoatos, rivanol, clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario, ceftrimidas, bifenilol, clorofeno y octenidina;
 - extractos o ingredientes vegetales tales como extractos vegetales de manzanilla, hamamelis, echinacea, caléndula, tomillo, papaína, pelargonio, pinos, aceites esenciales, mirtol, pineno, limoneno, cineol, timol, mentol, alcanfor, tanino, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, vitaferol;
 - 10 - compuestos para la cicatrización de heridas, incluyendo dexpanthenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, alfa-antitripsina, sales/compuestos de zinc inorgánicos y orgánicos, sales de bismuto y selenio;
 - interferones (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citoquinas, interleuquinas;
 - inmunomoduladores, incluyendo metotrexato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, rapamicina, mofetil; mofetil-micofenolato;
 - citostáticos e inhibidores de metástasis;
 - 15 - agentes alquilantes tales como nimustina, melfanlano, carmustina, lomustina, ciclofosfosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa;
 - antimetabolitos, p. ej., citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina;
 - alcaloides tales como vinblastina, vincristina, vindesina;
 - 20 - antibióticos, tales como alcarubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, plicamicina;
 - complejos de elementos del grupo de transición (p. ej. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tales como carboplatino, cisplatino y compuestos de tipo metaloceno tales como dicloruro de titanoceno;
 - amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, beraprost, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona, tempósido;
 - 25 - paclitaxel, iressa, zactima, inhibidores de la enzima poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, gemcitabina, pemetrexed, bevacizumab, ranibizumab.
- Ejemplos de mucolíticos potencialmente útiles son DNasa, agonistas de P2Y2 (denufosol), fármacos que afectan a la permeación de cloruro y sodio tales como metansulfonato de N-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-N'-{4-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-fenil]butil}guanidina (PARION 552-02), heparinoides, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, bromhexina, tiloxapol, lecitinas, mirtol y proteínas tensioactivas recombinantes.
- Ejemplos de vasoconstrictores y descongestionantes potencialmente útiles que pueden ser útiles para reducir la hinchazón de la mucosa son fenilefrina, nafazolina, tramazolina, tetrizolina, oximetazolina, fenoxazolina, xilometazolina, epinefrina, isoprenalina, hexoprenalina y efedrina.
- 35 Ejemplos de agentes anestésicos locales potencialmente útiles incluyen benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.
- Ejemplos de agentes antialérgicos potencialmente útiles incluyen los glucocorticoides antes mencionados, cromolin sódico, nedocromil, cetirizina, loratidina, montelukast, roflumilast, ziluton, omalizumab, heparinoides y otros antihistamínicos, incluyendo azelastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina.
- 40 Los oligonucleótidos anti-sentido son cadenas sintéticas cortas de ADN (o análogos) que son complementarias o anti-sentido para una secuencia objetivo (ADN, ARN) diseñadas para detener un evento biológico tal como transcripción, traducción o corte y empalme. La inhibición resultante de la expresión del gen hace que los

oligonucleótidos dependientes de su composición sean útiles para el tratamiento de muchas enfermedades, y actualmente diversos compuestos son evaluados clínicamente tales como ALN-RSV01 para tratar al virus del sincitio respiratorio, AVE-7279 para tratar asma y alergias, TPI-ASM8 para tratar asma alérgica, 1018-ISS para tratar cáncer.

- 5 Ejemplos de péptidos y proteínas potencialmente útiles incluyen anticuerpos contra toxinas producidas por microorganismos, péptidos antimicrobianos tales como cecropinas, defensinas, tioninas y catelicidinas.

10 Para cualquiera de estos y otros ejemplos explícitamente mencionados de sustancias farmacológicas que son potencialmente útiles para llevar a cabo la invención, los nombres de compuestos dados en esta memoria deben entenderse como que también se refieren a cualesquiera sales, solvatos u otros hidratos, profármacos, isómeros, farmacéuticamente aceptables, o cualesquiera otras formas químicas o físicas de los compuestos respectivos que comprenden los restos activos respectivos.

15 Sin embargo, la práctica de la invención no queda limitada a estos compuestos. Se debe entender que cualquier sustancia terapéutica o profiláctica o mezcla o combinación de sustancias que tengan un efecto potencialmente beneficioso sobre la mucosa de la cavidad nasal y/o de los senos paranasales están dentro del campo de la invención.

20 En una realización preferida de la invención, el compuesto activo comprende un macrólido tal como azitromicina o claritromicina, en una concentración de 10 a 100 mg/ml, y la composición líquida comprende cationes divalentes, estando la relación de la concentración molar total de cationes divalentes a la concentración molar del macrólido en el intervalo de aproximadamente 0,1:1 a 10:1, por ejemplo 0,1:1, 0,5:1, 1:1, 1,5:1, 2:1, 5:1 ó 10:1. De preferencia, se utiliza una cantidad por lo menos equimolar de cationes divalentes (con relación a la cantidad de macrólido) (es decir, la relación molar de cationes divalentes a macrólido es de por lo menos 1). De preferencia, los cationes divalentes se seleccionan de sales inorgánicas y orgánicas de calcio y magnesio solubles en agua. De manera sorprendente se encontró que las sales de magnesio solubles en agua mejoran sustancialmente el sabor de formulaciones de azitromicina disueltas para inhalación cuando se convierten en aerosol, por ejemplo con un nebulizador electrónico eFlow™. Además de ello, se encontró que se mejoran la solubilidad y estabilidad al almacenamiento de disoluciones acuosas de azitromicina que comprenden sales de magnesio o calcio solubles en agua en comparación con formulaciones sin sales de magnesio y calcio.

25 En una realización preferida adicional de la invención, el compuesto activo es una combinación de azitromicina y fluoroquinolona o un aminoglucósido en una relación en el intervalo de 1:3 a 3:1.

30 En una de las realizaciones, el compuesto activo se selecciona de sustancias farmacológicas que tienen muy poca solubilidad en agua tal como una solubilidad en agua menor que aproximadamente 1% en peso a 20 °C. En otra realización, la solubilidad del compuesto activo o de uno o de los compuestos activos presentes en la fase líquida del aerosol, es menor que aproximadamente 1 mg/ml.

35 Los agentes activos muy pocos solubles en agua no son generalmente muy fáciles de administrar como líquidos convertidos en aerosol, siendo una de las razones que el volumen del líquido que se puede administrar como un aerosol es limitado. Sin embargo, se ha encontrado por parte de los autores de la invención que, de manera sorprendente, dichos compuestos se pueden suministrar en forma de aerosol incluso a la mucosa sinusal si se observan las enseñanzas y preferencias descritas en esta memoria.

40 La baja solubilidad en agua es particularmente problemática si la sustancia farmacológica requiere también dosis unitarias relativamente grandes. Una dosis unitaria se entiende como la cantidad de un compuesto activo que es apropiada y efectiva cuando se administra en un evento de administración. De manera opcional, una dosis unitaria, o dosis individual, se administra de forma repetida, de acuerdo con un cierto régimen tal como una vez al día, dos veces al día o tres veces al día, durante un periodo prolongado de tiempo tal como varios días, semanas, o incluso más prolongado.

45 Si, por ejemplo, una dosis unitaria de un fármaco no se puede disolver en 5 ml de agua o de un soporte acuoso, todavía puede ser viable la administración oral o infusión parenteral debido a que están disponibles grandes volúmenes de agua (o fluido gastrointestinal) para disolver el compuesto y hacer que se pueda absorber. En contraposición, es más difícil formular dichos compuestos para el suministro de aerosol, debido a que el volumen del soporte líquido no se puede incrementar a voluntad. En el caso de suministro de aerosol al seno nasal o sinusal, los autores de la invención han descubierto que dosis unitarias que tengan un volumen de más de 5 ml conducen a pérdidas grandes de fármacos, debido a que la mucosa nasal y de los senos nasales sólo puede ser impregnada por

una pequeña cantidad de líquido.

Aunque puede ser difícil formular dichos compuestos como composiciones líquidas que puedan ser convertidas en aerosol para suministro nasal y/o a los senos nasales, el problema se puede superar utilizando nanopartículas de fármaco, combinando el compuesto activo con un sistema de soporte coloidal o solubilizándolo con un agente o excipiente incrementador de la solubilidad.

En una de las realizaciones, dicha una dosis unitaria del compuesto activo requiere más de aproximadamente 5 ml de agua para que se disuelva a 20 °C y se incorpore dentro del líquido a partir del cual se obtiene el aerosol de la invención en forma de nanopartículas, se incorpore dentro de o se asocie con un soporte coloidal, o en forma solubilizada, en donde la forma solubilizada se logra a través de la incorporación de un agente potenciador de solubilidad. En otras realizaciones, la solubilidad acuosa del ingrediente activo, con relación a su dosis unitaria sigue siendo menor, por ejemplo que requiera por lo menos aproximadamente 10 ml de agua para que se disuelva a 20 °C, o más de aproximadamente 50 ml, o incluso más de aproximadamente 100 ml.

Tal como se utiliza en esta memoria, nanopartículas son partículas de un material semisólido o sólido que tienen un diámetro en el intervalo de hasta aproximadamente 1 µm. Se debe señalar que podría ser difícil observar el estado sólido para dichas partículas pequeñas, y no se puede detectar la interfase sólido-líquido en sistemas líquidos que comprenden dichas nanopartículas. No obstante, el material a partir del cual están constituidas predominante las nanopartículas es un material semisólido o sólido bajo condiciones normales. Las nanopartículas pueden tener diversas formas y estructuras: nanoesferas, nanovarillas y nanocápsulas son solo unos cuantos ejemplos de diferentes tipos de nanopartículas. En una de las realizaciones preferidas, las nanopartículas tienen un diámetro de la mediana de la masa menor que aproximadamente 800 nm, y en una realización adicional, el diámetro de la mediana de la masa es menor que aproximadamente 600 nm o incluso menor que aproximadamente 500 nm. En realizaciones adicionales el diámetro de la mediana de la masa está en el intervalo de aproximadamente 150 hasta aproximadamente 450 nm. Las más preferidas son partículas que tienen tamaños por debajo de 200 nm, las cuales se pueden esterilizar mediante un proceso de filtración estándar a través de filtros de aproximadamente 220 nm.

Si en la fase líquida del aerosol están presentes nanopartículas, éstas de preferencia se estabilizan utilizando por lo menos un excipiente que se selecciona opcionalmente del grupo de agentes tensioactivos, polielectrolitos y agentes espesantes o gelificantes. La función del estabilizador o estabilizadores es evitar la aglomeración, o por lo menos la aglomeración irreversible de las nanopartículas las cuales tienen una energía de superficie particularmente alta.

De preferencia, las nanopartículas están constituidas predominantemente por el compuesto activo, pero están cubiertas con por lo menos una capa de moléculas de estabilizador. Características opcionales adicionales de nanopartículas de fármaco que se pueden incorporar dentro de composiciones líquidas que son apropiadas para la conversión en aerosol se describen, por ejemplo, en el documento WO96/25918.

Los soportes coloidales, o los soportes de fármaco coloidal, son estructuras en el intervalo de tamaño coloidal, es decir, típicamente tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 1 µm, las cuales pueden estar constituidas principalmente por moléculas de excipiente. En dichas construcciones coloidales se puede incorporar una sustancia farmacológica, o un ingrediente activo puede estar simplemente asociado con el soporte coloidal. Ejemplos no limitativos de dichos soportes coloidales incluyen liposomas, complejos de lípidos, micelas, micelas mixtas, nanopartículas de lípidos, nanopartículas, nanocápsulas, niosomas y conjugados de polímeros. Aspectos adicionales de dichos sistemas coloidales se han descrito anteriormente en esta memoria.

Opcionalmente, la fase líquida del aerosol comprende un agente activo muy poco soluble en agua y un excipiente potenciador de la solubilidad tal como un agente tensioactivo, una base, un ácido, o un agente formador de complejos tal como una ciclodextrina. Tal como se utiliza en esta memoria, un agente potenciador de la solubilidad es un excipiente o una combinación de excipientes, cuya presencia en una composición líquida acuosa, tal como la fase líquida del aerosol de la invención, da como resultado una solubilidad molecular o coloidal sustancialmente incrementada del ingrediente activo incorporado. En particular, un agente o excipiente potenciador de la solubilidad efectúa un incremento en la solubilidad del compuesto activo de por lo menos 20%. En realizaciones adicionales, el incremento en la solubilidad, ya sea molecular o coloidal, es de por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 100% y por lo menos aproximadamente 150%, respectivamente. De preferencia, el agente potenciador de la solubilidad se selecciona en cuanto a calidad y cantidad para lograr que una dosis unitaria del compuesto activo, el cual podría no disolverse en 5 ml de agua en ausencia del agente potenciador de la solubilidad a 20 °C, ahora se disuelve o se solubiliza coloidalmente en un volumen de líquido no mayor que aproximadamente 5 ml, y de preferencia en una fase líquida, cuyo volumen es no mayor que aproximadamente 4 ml. De acuerdo con otra realización, el agente activo se disuelve o se solubiliza coloidalmente en un líquido cuyo volumen es menor que

3 ml, y de preferencia en un intervalo de aproximadamente 0,5 ml hasta aproximadamente 2 ml.

Opcionalmente, el agente potenciador de la solubilidad ajusta el pH de una composición líquida acuosa hasta un valor en el cual el compuesto activo es más soluble. En este caso, el agente potenciador de la solubilidad se selecciona del grupo de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables. Tal como se utilizan en esta memoria, los términos ácido y base incluyen sales de carácter ácido y básico o, definidos en términos más generales, compuestos cuya disolución acuosa saturada exhibe un pH que es sustancialmente diferente de 7, tal como menor que aproximadamente 6 para ácidos, y mayor que aproximadamente 8 para bases.

Ejemplos de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables incluyen excipientes inorgánicos tales como sales de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico; y compuestos orgánicos tales como lisina, metionina, arginina, ácido cítrico y ácido fumárico.

De manera alternativa, el agente potenciador de la solubilidad es un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Los agentes tensioactivos son materiales anfífilos, activos en superficie o en interfase. Dichos compuestos tienen por lo menos una región molecular relativamente hidrofílica y por lo menos una región molecular relativamente hidrofóbica o lipofílica. Estos compuestos se acumulan en las interfaces de fase y reducen la tensión superficial. Los agentes tensioactivos se utilizan con frecuencia, entre otros, para estabilizar sistemas multi-fases. Los agentes tensioactivos no iónicos son agentes tensioactivos que no tienen carga iónica real en medio acuoso a pH sustancialmente neutro (por ejemplo, entre pH 4 y 10), pero, a lo sumo, cargas parciales. A un agente tensioactivo también le puede aludir como un detergente o tensioactivo, o, para indicar su función en composiciones particulares, como un emulsionante o agente humectante.

Agentes tensioactivos no iónicos apropiados incluyen, en particular, los que se consideran seguros para inhalación oral o nasal o administración a la mucosa oral. Ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos que parecen tener una compatibilidad fisiológica particularmente buena son tiloxapol, polisorbatos tales como polisorbato 80, vitamina E-TPGS y macrogol-hidroxiestearatos tales como macrogol-15-hidroxiestearato.

Opcionalmente, puede estar presente más de un agente tensioactivo en la fase líquida la cual está convertida en aerosol, tal como polisorbato 80 en combinación con vitamina E-TPGS. Se ha observado que el efecto de los agentes tensioactivos sobre las propiedades de la composición, en particular el efecto de solubilización sobre agentes activos poco solubles, puede ser aditivo. Esto significa que incorporando dos agentes tensioactivos en lugar de sólo uno, se puede lograr un efecto deseado en la formulación a una concentración más baja de cada uno de los agentes tensioactivos, lo cual puede ser útil para evitar la aparición de efectos adversos ocasionados por un contenido más alto de sólo un agente tensioactivo particular.

Los fosfolípidos son un ejemplo de agentes tensioactivos iónicos. Se pueden definir como lípidos anfífilos que contienen fósforo. También conocidos como fosfatidos, desempeñan un papel importante en la naturaleza, en particular, como constituyentes formadores de doble capa de membranas biológicas. Los fosfolípidos que se derivan químicamente de ácido fosfatídico se presentan ampliamente y también se utilizan comúnmente para fines farmacéuticos. Este ácido normalmente es un glicerol-3-fosfato (doblemente) acilado en el cual los residuos ácido graso pueden ser de longitud diferente. Los derivados de ácido fosfatídico incluyen, por ejemplo, las fosfocolinas y fosfatidilcolinas, en las cuales el grupo fosfato se esterifica adicionalmente con colina, además fosfatidiletanolaminas, fosfatidil-inositoles, etc. Las lecitinas son mezclas naturales de diversos fosfolípidos los cuales normalmente tienen una proporción elevada de fosfatidilcolinas. Dependiendo de la fuente de una lecitina particular y de su método de extracción y/o enriquecimiento, esta mezcla también puede comprender cantidades significativas de esteroides, ácidos grasos, triglicéridos y otras sustancias.

Fosfolípidos apropiados son también aquellos que son apropiados para administración mediante inhalación debido a sus propiedades fisiológicas. Éstos comprenden, en particular, mezclas de fosfolípidos las cuales se extraen en forma de lecitina a partir de fuentes naturales tales como habas de soja o yema de huevo de gallina, de preferencia en forma hidrogenada y/o libre de lisolecitinas, así como fosfolípidos purificados, enriquecidos o preparados de forma parcialmente sintética, de preferencia con ésteres de ácidos grasos saturados. Se prefieren en particular los fosfolípidos de iones híbridos de cadena media a larga, purificados, enriquecidos o preparados en forma parcialmente sintética, los cuales están libres principalmente de insaturación en las cadenas acilo y libres de lisolecitinas y peróxidos. De las mezclas de fosfolípidos, se prefiere en particular la lecitina. Ejemplos de compuestos enriquecidos o puros son dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC), diestearoil-fosfatidilcolina (DSPC) y dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC). De estos, DMPC actualmente es la más preferida. De manera alternativa, los fosfolípidos con residuos oleilo y fosfatidilglicerol sin residuo colina son apropiados para algunas realizaciones y aplicaciones de la invención.

Otros agentes tensioactivos iónicos que pueden servir como agentes potenciadores de la solubilidad son, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio, docusato de sodio (o calcio o potasio), ácidos grasos de cadena mediana y larga, etc.

5 Otros agentes potenciadores de la solubilidad se pueden seleccionar de diversos grupos químicos tales como co-disolventes, sales caotrópicas, urea y agentes formadores de complejos tales como cationes divalentes. Entre estos se prefieren, en particular, los agentes formadores de complejos, especialmente compuestos de la clase de ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables.

10 Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos constituidos por unidades de α -D-glucopiranososa con enlaces (α -1,4). Comprenden una cavidad central relativamente hidrofóbica y una región externa hidrofílica. Debido a que las unidades monoméricas no pueden rotar libremente en los enlaces α -1,4, la forma de las moléculas es más cónica que cilíndrica, con los grupos hidroxilo primario localizados en la parte más pequeña y los grupos hidroxilo secundario en la parte más grande del cono.

15 Las ciclodextrinas más comunes son α -, β - y γ -ciclodextrinas con 6, 7 y 8 unidades glucopiranososa, respectivamente. Los diámetros de las cavidades son aproximadamente 4,7 a 5,3 Å para α -ciclodextrinas, 6,0 a 6,5 para β -ciclodextrinas y 7,5 a 8,3 para γ -ciclodextrinas. Las ciclodextrinas no derivatizadas exhiben solubilidades acuosas de aproximadamente 145 mg/ml (α -ciclodextrina), 18,5 mg/ml (β -ciclodextrina) y 232 mg/ml (γ -ciclodextrina) a 25 °C.

20 Las ciclodextrinas son conocidas por su capacidad de formar complejos de inclusión con moléculas más pequeñas. Si las moléculas huésped propiamente dichas son poco solubles en agua, éstas se solubilizan en forma de dichos complejos de inclusión de ciclodextrina. Se han formulado satisfactoriamente varios agentes farmacéuticos como productos farmacológicos comercializados que incorporan ciclodextrinas como agentes potenciadores de la solubilidad.

25 Ejemplos de ciclodextrinas potencialmente útiles incluyen las ciclodextrinas no derivatizadas, pero también derivados cuyos grupos hidroxilo están alquilados o hidroxialquilados tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, esterificados tales como maltosil- β -ciclodextrina y metil- γ -ciclodextrina, o eterificados tales como beta y gamma sulfoalquil-éter-ciclodextrinas (SAE-CD por sus siglas en inglés) tales como sulfobutil- β -ciclodextrina, sulfobutil- γ -ciclodextrina. Particularmente preferidas son 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, las SAE-CDs α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. Son particularmente útiles las beta y gamma sulfoalquil-éter ciclodextrinas (SAE-CD) menos tóxicas, en las cuales las longitudes de cadena de sus sustituyentes pueden variar de 2 a 12 átomos de C con respecto a cada uno de los sustituyentes alquilo y éter. Dentro de éstos últimos, las configuraciones con 7 sustituyentes alquilo por molécula de ciclodextrina que está eterificada son las más preferidas, incluyendo sulfobutil- β -ciclodextrina (Captisol) y sulfobutil- γ -ciclodextrina.

35 De acuerdo con otra realización, la solubilidad del compuesto activo poco soluble se incrementa por la presencia de por lo menos dos excipientes potenciadores de la solubilidad tal como una ciclodextrina y un agente tensioactivo, o un agente tensioactivo no iónico y uno iónico, un agente tensioactivo y un ácido o base, o una ciclodextrina y un ácido o base. Naturalmente, también se pueden combinar más de dos agentes potenciadores de la solubilidad e incorporar en la formulación líquida a partir de la cual se obtiene el aerosol, si dicho número de excipientes es necesario y parece farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización se pueden utilizar cationes divalentes, particularmente sales de calcio y magnesio tales como cloruro de calcio y/o magnesio, o sales orgánicas tal como aspartato y gluconato de magnesio para mejorar tanto la solubilidad como el sabor de formulaciones acuosas preparadas a partir de fármacos que pertenecen a la clase de fluoroquinolonas y macrólidos. Además, estas sales pueden mejorar la solubilidad y estabilidad de formulaciones acuosas cuando se seleccionan valores de pH apropiados. En caso de estabilidad insuficiente al almacenamiento, la adición de azúcares tales como lactosa, sacarosa, trehalosa y/o azúcar-alcoholes tales como xilitol, manitol, isomaltol puede ser conveniente para preparar liofilizados. Dependiendo de la estabilidad física y química de la composición líquida, podría no alcanzarse una duración comercialmente útil. Por ejemplo, si el compuesto activo es hidrolíticamente lábil, es posible que no se pueda formular satisfactoriamente una formulación líquida acuosa con una vida útil de por lo menos dos años. Como un ejemplo adicional, los sistemas de soporte de complejos físicos tales como sistemas de nanopartículas estabilizados con agentes tensoactivos o soportes farmacológicos coloidales tales como liposomas podrían no ser físicamente estables a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para asegurar la vida útil requerida.

50 En cualquiera de estos casos, podría ser útil desarrollar una formulación en estado sólido que se pueda reconstituir en una composición líquida antes de la administración. La formulación sólida comprende por lo menos el compuesto

activo o, si la fase líquida del aerosol ha de comprender más de un compuesto activo, la formulación sólida comprende por lo menos uno de los compuestos activos.

5 Por lo tanto, en una realización de la invención la etapa de proporcionar la composición líquida que comprende al compuesto activo comprende: (a) proporcionar una composición sólida que comprende dicho compuesto activo, (b) proporcionar un líquido para reconstituir dicha composición sólida y (c) reconstituir dicha composición sólida con dicho líquido para obtener una composición líquida que comprende el compuesto activo.

10 Dependiendo del diseño y de la composición de la fase líquida dispersada del aerosol, la composición sólida para reconstitución puede comprender ingredientes adicionales, los cuales se pueden o no seleccionar de cualquiera de los excipientes sólidos descritos anteriormente en esta memoria. Entre los excipientes preferidos se encuentran
15 agentes osmóticos tales como sales inorgánicas; excipientes para ajustar o tamponar el pH tales como sales orgánicas o inorgánicas, ácidos y bases; agentes conferidores de volumen y auxiliares de liofilización tales como sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, y otros azúcar-alcoholes; estabilizadores y antioxidantes tales como vitamina E o derivados de vitamina E, ácido ascórbico, sulfitos, hidrógeno-sulfitos, ésteres de ácido gálico, butil-hidroxianisol y butil-hidroxitolueno; agentes tensioactivos iónicos y no iónicos, incluyendo fosfolípidos, tales como los agentes tensioactivos descritos anteriormente; agentes formadores de complejos tales como ciclodextrinas, en particular las ciclodextrinas que se describen anteriormente; además de ello, agentes enmascaradores del sabor, desintegrantes, agentes colorantes, edulcorantes y saborizantes.

La composición sólida para reconstitución puede ser parte de un kit farmacéutico. Dicho kit comprende preferiblemente la composición sólida en forma estéril.

20 La composición sólida se puede preparar proporcionando una composición líquida que sea similar a la composición líquida que se ha de convertir en aerosol, y subsiguientemente secando dicha composición tal como mediante liofilización. Similar significa que la composición líquida a partir de la cual se prepara la composición sólida mediante secado podría no comprender todos los ingredientes sólidos de la composición líquida lista para usar, por ejemplo
25 en el caso de que el soporte líquido para reconstitución esté diseñado para que comprenda uno o más de los excipientes. También, no es necesario que las concentraciones de los ingredientes sean idénticas para estas dos composiciones líquidas.

De manera alternativa, la composición sólida para reconstitución se puede preparar proporcionando el ingrediente activo y, opcionalmente, por lo menos un excipiente, en forma de polvo y posteriormente mezclando éstos para formar una mezcla de polvo.

30 La composición sólida se envasa preferiblemente en recipientes cerrados, cada uno de los cuales contiene la cantidad de la formulación la cual contiene una dosis unitaria del compuesto activo en un intervalo de volúmenes de aproximadamente 0,25 a 5 ml. De manera alternativa, pero actualmente menos preferida debido al riesgo de contaminación microbiana, un recipiente contiene una pluralidad de dosis unitarias. Adicionalmente, el kit puede comprender un soporte líquido para reconstituir la composición sólida y para preparar una composición líquida para
35 la conversión en aerosol, en donde el aerosol se utiliza para suministrar el o los compuestos activos a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o uno o más de los senos paranasales.

40 De acuerdo con una realización, dicho soporte líquido puede consistir en agua solamente. En otras realizaciones, el soporte también comprende uno o más ingredientes fisiológicamente inactivos tales como uno o más excipientes que se seleccionan de tampones y agentes para ajuste del pH, sales, agentes tensioactivos, etc. El soporte líquido se puede proporcionar en recipientes de envasado separados que contienen la cantidad de líquido que es necesaria para reconstituir una cantidad de formulación sólida que contiene una dosis unitaria. Si la formulación sólida se envasa en recipientes que contienen más de una dosis unitaria, el soporte líquido también se puede envasar en recipientes más grandes. En este caso, ya sea el soporte líquido o la composición sólida también debería comprender un conservante, o una combinación de conservantes, para evitar el crecimiento microbiano después de
45 la reconstitución.

Los recipientes que comprenden el soporte líquido y la composición sólida para reconstitución pueden comprender medios para conectarlos entre sí para facilitar la combinación de sus contenidos respectivos y para permitir la reconstitución fácil y conveniente. En una de las realizaciones, el soporte líquido y la composición sólida se utilizan para llenar dos cámaras separadas de un dispositivo de cámara dual adaptado para almacenar por separado los dos componentes y para mezclarlos a petición sin tener que retirarlos de los recipientes. De esta manera, la reconstitución puede ser más conveniente y se puede efectuar sin una contaminación microbiana.

50

De manera alternativa, el kit puede comprender uno o más medios o dispositivos que estén adaptados para retirar el soporte líquido o para mezclar los dos componentes en forma conveniente y efectiva. De preferencia, el kit también contiene instrucciones impresas acerca de cómo reconstituir la formulación y de cómo se ha de convertir en aerosol y administrar la composición líquida reconstituida con el fin de lograr el suministro del compuesto activo a la mucosa de la cavidad nasal y/o de los senos paranasales.

En otra realización, el vial o recipiente que contiene el fármaco disuelto se puede insertar en el dispositivo nebulizador de acuerdo con un tipo de "principio de cierre luer" el cual ya no requiere abrir primero el vial hasta que el contenido se pueda dispensar dentro de la copa del nebulizador que contiene el medicamento. Por lo tanto, el vial se puede diseñar para que actúe como el depósito para contener el medicamento de un nebulizador distinto, asegurando que no se produzca una mezcla con otros nebulizadores que no tengan las características nuevas de suministro de aerosol. En otra realización, el vial o recipiente se puede diseñar de modo que se adapte a un montaje de sujeción distinto que haga posible, después de la inserción, que el líquido pueda drenar y se pueda nebulizar mediante un generador de aerosol.

El aerosol de la invención se puede utilizar para la prevención, gestión o tratamiento de una afección, estado, síntoma o enfermedad de, o relacionada con estructuras nasales o la mucosa de la cavidad nasal y/o de los senos paranasales, por ejemplo sinusitis aguda y crónica tal como sinusitis alérgica, sinusitis estacional, sinusitis bacteriana, sinusitis fúngica, sinusitis viral, sinusitis frontal, sinusitis maxilar, sinusitis esfenoidea, sinusitis etmoidea, sinusitis de vacío; rinitis aguda y crónica tal como rinitis alérgica, rinitis estacional, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis vasomotora; cualquier combinación de rinitis y sinusitis (es decir, rinosinusitis); pólipos nasales, furúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinusal tal como después de lesión o cirugía; y síndrome de nariz reseca. Un uso particularmente preferido del aerosol y, por lo tanto, de la composición líquida a partir de la cual se obtiene el aerosol, es para el tratamiento de las formas aguda y crónica de sinusitis. De preferencia, el uso implica la administración repetida, opcionalmente de acuerdo con un régimen de administración regular a lo largo de un periodo de por lo menos tres días, con por lo menos una administración por día. De acuerdo con otra realización, la frecuencia de administración es aproximadamente dos o tres veces por día. De manera opcional, el tratamiento implica una administración más frecuente tal como 4 veces al día, o con una frecuencia mayor. Si se selecciona la administración de una vez al día, también es útil seleccionar un intervalo de tiempo entre dos administraciones consecutivas en el intervalo de aproximadamente 18 a 30 horas tal como cada tarde, cada mediodía o cada mañana, con el fin de evitar periodos largos sin medicamento.

Sorprendentemente, se descubrió en un estudio de centelleo gamma utilizando el aparato de acuerdo con la invención, que la retención del fármaco en las vías respiratorias superiores era 6 a 8 veces más alta en comparación con datos publicados provenientes de sprays y nebulizadores nasales (Suman et al., Pharmaceutical Research, Vol. 16, Nº 10, 1999), lo cual indica un efecto de liberación sostenida cuando se suministra un fármaco en las cavidades paranasales. Este efecto inesperado puede permitir una reducción de la frecuencia de dosificación en comparación con regímenes como los recomendados para sprays nasales y otras vías de administración de fármaco nasales (C. Marriott et al., RDD Europe 2007, proceedings págs.179-185). Por lo tanto, el sistema de suministro sinusal de fármacos de acuerdo con la invención tiene el potencial de mejorar la aceptación del paciente, debido a que se puede reducir la frecuencia de dosificación en comparación con la administración actual de fármaco mediante sprays con bomba nasales, gotas nasales o tratamientos con nebulizador.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para producir un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, el complejo osteomeatal o un seno paranasal, comprendiendo dicho aerosol una fase líquida dispersada y una fase gaseosa continua. El método comprende las etapas de (a) proporcionar un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que aproximadamente 5 litros por minuto; (b) proporcionar medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tenga una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90 Hz; (c) proporcionar una composición líquida que comprende el compuesto activo, en donde una dosis unitaria del compuesto activo está comprendida en un volumen menor que aproximadamente 5 ml de dicha composición líquida y (d) hacer funcionar simultáneamente dicho generador de aerosol para nebulizar dicha composición líquida como un aerosol a un caudal efectivo menor que aproximadamente 5 litros/min y hacer funcionar dichos medios para efectuar una pulsación de presión del aerosol a una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90 Hz.

Con respecto a las características opcionales de este método, las características opcionales del aerosol de la invención según se describió anteriormente en esta memoria, así como las características de los dispositivos que han sido descritos como apropiados para producir dicho aerosol y las características de las composiciones líquidas que son útiles para ser nebulizadas en el contexto de esta invención, se deben aplicar al presente método mutatis mutandis.

En particular, se puede seleccionar el flujo de aerosol efectivo de modo que no sea mayor que aproximadamente 4,5 litros por minuto, o no mayor que aproximadamente 3 litros por minuto, o no mayor que aproximadamente 2 litros por minuto, o no mayor que aproximadamente 1 litro por minuto, respectivamente, tal como aproximadamente 0,5 ó 0,3 litros por minuto.

5 De nuevo, se cree que es difícil adaptar determinados tipos de generadores de aerosol para producir aerosoles que tengan un caudal efectivo menor que aproximadamente 5 litros/min y, en particular, de no más de aproximadamente 3 litros/min. Aunque los generadores de aerosol que comprenden nebulizadores de chorro han sido adaptados en el pasado para que emitan un aerosol pulsante en combinación con compresores apropiados los cuales son capaces de suministrar aire presurizado cuya presión fluctúa con una frecuencia de aproximadamente 10 hasta
10 aproximadamente 90 Hz, estos nebulizadores de chorro típicamente requieren un flujo sustancial de aire o gas con el fin de convertir un líquido en un aerosol nebulizado.

Los aerosoles que exhiben los caudales efectivos deseables pueden ser producidos por nebulizadores que no requieren una corriente de aire o gas para nebulizar un líquido. Por ejemplo, los nebulizadores ultrasónicos y los nebulizadores de membrana vibratoria electrónicos son dispositivos apropiados para llevar a cabo la invención.

15 El método implica el funcionamiento simultáneo de un generador de aerosol apropiado, que convierte un líquido en un aerosol nebulizado, y de medios apropiados para efectuar la pulsación de presión del aerosol. En el contexto de la presente invención, funcionamiento simultáneo significa que durante un curso de administración de aerosol, tanto el generador de aerosol como los medios de pulsación se hacen funcionar para hacer que pulse el aerosol emitido por el generador de aerosol. El funcionamiento simultáneo se puede lograr haciendo funcionar ambos dispositivos
20 continuamente y de una manera sustancialmente sincronizada a lo largo de un periodo de tiempo definido tal como a lo largo de varios minutos, con el fin de administrar el aerosol; o esto se puede lograr, por ejemplo, mediante el funcionamiento intermitente del generador de aerosol y los medios de pulsación en ciclos alternantes cortos; o esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la emisión intermitente del aerosol desde el generador de aerosol a lo largo de un periodo de tiempo durante el cual los medios de pulsación se hacen funcionar de forma continua. El aspecto
25 esencial es que el aerosol que es emitido desde el generador de aerosol vibra a través del funcionamiento de los medios de pulsación.

Tal como se mencionó anteriormente, los medios para efectuar la pulsación del aerosol se pueden integrar dentro del generador de aerosol, en particular si las fluctuaciones de presión se han de sobreponer sobre el flujo principal del aerosol. De manera alternativa, los medios de pulsación pueden ser un dispositivo independiente, y las
30 fluctuaciones de presión que éste genera se pueden transmitir al paciente por separado del flujo principal de aerosol, p. ej., a través de un tubo que está conectado a través de una pieza nasal a una de las fosas nasales, mientras que el aerosol emitido desde un nebulizador se introduce en la otra fosa nasal: además este montaje conduce al mismo efecto, es decir, a la vibración del aerosol.

Con el fin de proporcionar un método conveniente y efectivo para administrar el aerosol de la invención, se puede seleccionar un generador de aerosol que esté adaptado para emitir un aerosol nebulizado a un caudal de por lo menos aproximadamente 0,1 ml de fase líquida dispersada por minuto. De acuerdo con otra realización, el generador de aerosol está adaptado para emitir, durante el funcionamiento continuo (no intermitente), por lo menos aproximadamente 0,15 ml de fase dispersada por minuto, o por lo menos aproximadamente 0,175 ml por minuto, por lo menos aproximadamente 0,2 ml/min, por lo menos aproximadamente 0,3 ml/min tal como aproximadamente 0,3 a
40 0,5 ml/min. Si se efectúa un modo intermitente de funcionamiento, la velocidad de salida total media puede ser más baja, dependiendo de la duración relativa de las fases de "encendido" y "apagado" intermitentes.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un aparato para generar un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal. El aparato comprende un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que
45 aproximadamente 5 litros/min y medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tiene una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90 Hz. Tal como se utiliza en esta memoria, un aparato se entiende como uno o más dispositivos que trabajan juntos para lograr el efecto deseado, en este caso un aerosol vibratorio que tiene un caudal efectivo bajo. Por consiguiente, no es esencial que los componentes del aparato estén contruidos de modo que éstos estén unidos o no mecánicamente entre sí. Con respecto a las características opcionales del aparato y sus componentes, se hace referencia a los aspectos
50 respectivos de la descripción del aerosol de la invención anteriormente la cual también proporciona detalles sobre estas características en diversas realizaciones.

La invención hace posible utilizar volúmenes pequeños de composiciones líquidas de aproximadamente 0,25 a 2,5

ml o incluso 0,5 a 1,5 ml para el suministro de aerosol a las cavidades paranasales con una eficiencia más alta que la descrita en la técnica anterior.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben ser entendidos como limitativos del alcance de la invención.

5 EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se nebuliza una disolución acuosa de levofloxacina utilizando el dispositivo de la invención que genera un aerosol pulsante que tiene un caudal efectivo bajo. Su deposición sinusal se evaluó en un modelo de colada *in vitro* nasal humano.

10 *Modelo de deposición sinusal* Se construyó un modelo de colada nasal humano basado en las formas y dimensiones anatómicas de la cavidad nasal y el pasaje nasal se construyó de plástico (polioximetileno). En este modelo, los senos paranasales son simulados mediante 6 botellas de vidrio intercambiables, 3 en cada lado, que representan los senos frontal, maxilar y esenoide, respectivamente. Se utilizaron ostias intercambiables, artificiales, de 10 mm de longitud para conectar las cavidades de los senos artificiales al modelo de nariz. Además de ello, el
15 el modelo tiene dos orificios que representan fosas nasales artificiales y un orificio para simular la faringe, la cual conecta la cavidad nasal con la tráquea. El modelo de deposición también está equipado con un detector de presión dentro de la cavidad nasal con el fin de determinar la amplitud de la pulsación de presión del aerosol.

La configuración utilizada para este experimento incluía un volumen interno de 7,5 ml para cada uno de los senos frontales, 23 ml para cada uno de los senos maxilares y 13 ml para cada uno de los senos esfenoides. Los
20 diámetros de las ostias son 1 mm (lado izquierdo) y 3 mm (lado derecho) para todos los senos. El espacio interior de cada una de las botellas de vidrio que representan los senos se revistió un parche de material de filtro.

Formulación de ensayo Se preparó una disolución líquida acuosa de levofloxacina que comprende 3% en peso del ingrediente activo. Los ingredientes inactivos eran xilitol (al 2% en peso), cloruro de sodio (al 0,029% en peso), sulfato de magnesio heptahidrato (al 1,33% en peso), hidroxipropil-metilcelulosa (al 0,01% en peso) y agua.

25 *Generador de aerosol y medios de pulsación* Se modificó un prototipo de nebulizador de malla vibratoria electrónico para que reciba un flujo de aire externo que transporta el aerosol a través de un tubo flexible y una pieza nasal que sella herméticamente una de las fosas nasales artificiales del modelo colado. Se fijó una pieza nasal adaptadora a la otra fosa nasal, comprendiendo el adaptador una salida con un regulador de flujo y una entrada que lo conecta a un tubo flexible conectado con un generador de vibraciones que proporciona pulsaciones de presión de
30 aproximadamente 20 mbar (medida en el modelo) a una frecuencia de 36 Hz, pero sin flujo de aire neto alguno. En este montaje particular, el flujo que transporta el aerosol hacia el modelo era sustancialmente el mismo que el flujo de aerosol efectivo como se definió anteriormente, debido a que no se agrega flujo neto adicional a través del generador de vibraciones y no se producía pérdida o atenuación significativa alguna.

35 *Proceso de ensayo* Para cada uno de los ensayos, el depósito de nebulizador se cargó con 0,5 ml de la disolución de levofloxacina. El nebulizador se hizo funcionar después en un modo continuo con un flujo de aerosol definido hasta que se vació el depósito y el dispositivo se apagó automáticamente. De manera simultánea con el nebulizador, se hizo funcionar el generador de vibración en un modo continuo. Posteriormente, el depósito se cargó de nuevo con 0,5 ml de la disolución de levofloxacina. El tubo para transportar el aerosol hacia el modelo colado se fijó ahora a la otra fosa nasal, y el nebulizador y generador de vibraciones se hicieron funcionar de nuevo simultáneamente hasta
40 que se vació el depósito. Para evaluar la deposición del aerosol, el modelo se desensambló después. Los componentes respectivos se enjuagaron con un disolvente apropiado para extraer el ingrediente activo, el cual se cuantificó mediante HPLC. De manera similar, se analizó el contenido de fármaco de las zonas de contacto del nebulizador, de las partes restantes del modelo colado y del filtro dentro del regulador de flujo. La sustancia farmacológica encontrada en las partes restantes del modelo colado se agregó al encontrado en los senos nasales
45 para calcular la deposición sinusal total. Se efectuaron dos ciclos de ensayo completos para cada uno de los caudales.

50 *Resultados* La Tabla 1 muestra la deposición en el seno nasal y la deposición sinusal total de levofloxacina para los diversos caudales (en % en peso). Se señala que los caudales efectivos de 0,8, 1,5, 3,0 y 4,5 litros/min exhiben grados extraordinariamente altos de deposición en el seno nasal y sinusal, los cuales están muy por encima de cualesquiera otros valores de deposición encontrados por los autores de la invención cuando se ensayan métodos y

dispositivos de la técnica anterior sugeridos para el suministro de aerosol a los senos nasales o a las mucosas sinunasales. El tiempo de nebulización para 2 x 0,5 ml está en el intervalo de 3 a 3,5 minutos en todas los ensayos.

Tabla 1

Caudal (l/min)	Operación	Deposición en seno nasal	Deposición de modelo (sinunasal) total	Recuperación total
0.8	1	19.9%	62.2%	96.4%
0.8	2	22.0%	67.2%	95.8%
1.5	1	22.2%	64.6%	84.6%
1.5	2	22.0%	61.0%	85.9%
3.0	1	19.5%	52.2%	95.9%
3.0	2	19.7%	54.1%	93.9%
4.5	1	16.5%	44.9%	86.2%
4.5	2	16.6%	45.0%	87.0%
7.0	1	9.3%	28.1%	96.1%
7.0	2	10.4%	28.8%	94.8%

5

Ejemplo 2

Se llevó a cabo un estudio comparativo del aparato de la invención según se describe en el ejemplo 1, que se hace funcionar a un caudal de 2 l/min (en este caso, éste es también el caudal efectivo) frente a un dispositivo PARI SINUS™ el cual también emite un aerosol vibratorio, equipado con el nebulizador de chorro mejorado LC SPRINT Junior™ con un caudal efectivo de 7 l/min utilizando el modelo de deposición como se describe en el ejemplo 1. Ambos dispositivos se adaptaron para producir aerosoles con un tamaño de gota minúscula medio de aproximadamente 3 µm, la amplitud de presión de la vibración (medida en el modelo) era 20 mbar y la frecuencia se ajustó a 44 Hz para ambos dispositivos.

Formulación de ensayo Se disolvieron 15 mg de levofloxacina en 3 ml de disolución salina isotónica. El nebulizador de flujo bajo se llenó con 2 x 1,5 ml.

Resultados Tal como se muestra en la Tabla 2 más adelante, se puede lograr una deposición de fármaco mucho más alta con el prototipo de aparato de flujo bajo en comparación con el dispositivo PARI SINUS™ con la misma cantidad de fármaco cargada. Además, el tiempo de administración con el aparato de la invención era significativamente más corto que el tiempo de administración con el dispositivo PARI SINUS™ (6,7 min frente a 8,0 min).

Tabla 2

Posición	Posición del seno nasal y Dimensiones		Fármaco Depositado en el seno [µg], dependiendo del tipo de dispositivo	
	Volumen del seno nasal [ml]	Diámetro de la ostia [mm]	PARI SINUS™	Aparato de la invención
Frontal derecho	7,5	3	24	188
Frontal izquierdo	7,5	1	71	251
Maxilar derecho	23	3	145	825
Maxilar izquierdo	23	1	86	284
Esfenoide derecho	12	3	53	401
Esfenoide izquierdo	12	1	74	360

Ejemplo 3

Formulación de ensayo Se utilizó una formulación de azitromicina que consistía en azitromicina al 5,0% en peso, cloruro de magnesio hexahidrato al 2,0% en peso, mentol al 0,0125% en peso, sacarina sódica al 0,025% en peso y xilitol al 2,5% en peso y ácido clorhídrico para el ajuste de pH a 6,3 para investigar la eficiencia de nebulización del aparato de acuerdo con la invención. Debido al efecto anti-microbiano, anti-inflamatorio e inmunomodulador de azitromicina, esta formulación será particularmente útil para el tratamiento de inflamaciones e infecciones nasales y paranasales. Además de ello, esta formulación de fármaco puede ser también apropiada para tratar pólipos nasales cuando se suministra con el aparato de acuerdo con la invención.

Proceso de ensayo Primero, la formulación de ensayo se nebulizó con diversos generadores de aerosol (cabezales de atomización) y el diámetro de la mediana de la masa se midió mediante difracción láser. Se seleccionó el cabezal que produce un aerosol con un diámetro de la mediana de la masa de 3,0 µm para el estudio de deposición según se describe en el Ejemplo 1. El dispositivo se hizo funcionar con un caudal constante de 1,0 l/min y una frecuencia de pulsación de 36 Hz.

Para cada uno de los ensayos el depósito del nebulizador se cargó con 0,5 ml de la disolución de azitromicina (50 mg/ml) tal como se describió anteriormente. El nebulizador se hizo funcionar después en un modo continuo con un flujo de aerosol definido hasta que el depósito se vació y el dispositivo se desconectó automáticamente. Simultáneamente con el nebulizador, los medios de vibración se hicieron funcionar en un modo continuo. Posteriormente, el depósito se cargó de nuevo con 0,5 ml de la disolución de azitromicina. El tubo para transportar el aerosol hacia el modelo colado se fijó ahora a la otra fosa nasal, y el nebulizador y los medios de vibración se hicieron funcionar de nuevo simultáneamente hasta que el depósito se vació. Para evaluar la deposición del aerosol, el modelo se desensambló después. Los componentes respectivos se enjuagaron con un disolvente apropiado para extraer el ingrediente activo, el cual se cuantificó mediante HPLC. De manera similar, se analizó el contenido de fármaco de las zonas de contacto del nebulizador, de las partes restantes del modelo colado y del filtro dentro del regulador de flujo. La sustancia farmacológica encontrada en las partes restantes del modelo colado se agregó a la encontrada en los senos nasales para calcular la deposición sinusal total. El experimento se llevó a cabo cuatro veces.

Resultados La Tabla 3 muestra la deposición en el seno nasal de azitromicina (en µg). 30% de la cantidad de fármaco cargada depositada en todas las seis cavidades nasales y 32% depositada en la cavidad nasal. Por consiguiente, la deposición sinusal era de 62%. El tiempo de nebulización para 2 x 0,5 ml estaba en el intervalo de 3,2 a 3,4 minutos en todos los ensayos.

Tabla 3

Posición del seno nasal y Dimensiones			Azitromicina Depositada en el seno nasal [µg]
Posición	Volumen del seno nasal [ml]	Diámetro de la ostia [mm]	
Frontal derecho	7,5	0,5	214
Frontal izquierdo	7,5	0,5	312
Maxilar derecho	23	2	5039
Maxilar izquierdo	23	2	5568
Esfenoide derecho	12	1	1661
Esfenoide izquierdo	12	1	1908

Ejemplo 4

Se utilizó una formulación acuosa de budesonida compuesta por los ingredientes listados en la Tabla 4 para investigar la eficiencia de nebulización del aparato de acuerdo con la invención. Primero, la formulación de ensayo se nebulizó con diversos generadores de aerosol (cabezales de atomización) y el diámetro de la mediana de la masa se midió mediante difracción láser. Se seleccionó el cabezal que produce un aerosol con un diámetro de la mediana de la masa de 3,0 µm para el estudio de deposición según se describe en el Ejemplo 1. El dispositivo se hizo funcionar con un caudal constante de 1,0 l/min y una frecuencia de pulsación de 36 Hz.

TABLA 4. Composición de la formulación de ensayo

	Ingrediente	[% en peso]	
5	Budesonida (Dosis: 120 µg/0,5 ml)	0,0236	
	Captisol™		3,57
	Ácido cítrico, anhidro		0,03
	Citrato sódico, dihidrato	0,05	
10	Cloruro sódico	0,57	
	Edetato disódico, dihidrato	0,01	
	Agua para inyección	hasta	100,0

15 *Proceso de ensayo* Para cada uno de los ensayos, el depósito del nebulizador se cargó con 0,5 ml de la disolución de budesonida. El nebulizador se hizo funcionar después en un modo continuo con un flujo de aerosol definido hasta que el depósito se vació y el dispositivo se desconectó automáticamente. Simultáneamente con el nebulizador, se hicieron funcionar los medios de vibración en un modo continuo. Posteriormente, el depósito se cargó de nuevo con 0,5 ml de la disolución de budesonida. El tubo para transportar el aerosol hacia el modelo colado se fijó ahora a la otra fosa nasal, y el nebulizador y los medios de vibración se hicieron funcionar de nuevo simultáneamente hasta

20 que el depósito se vació. Para evaluar la deposición del aerosol, el modelo se desensambló después. Los componentes respectivos se enjuagaron con un disolvente apropiado para extraer el ingrediente activo, el cual se cuantificó mediante HPLC. De manera similar, se analizó el contenido de fármaco de las zonas de contacto del nebulizador, de las partes restantes del modelo colado y del filtro dentro del regulador de flujo. La sustancia farmacológica encontrada en las partes restantes del modelo colado se agregó a la encontrada en los senos nasales para calcular la deposición sinusal total. El experimento se llevó a cabo tres veces.

25

Resultados La Tabla 5 muestra la deposición en el seno nasal de Budesonida (en µg). 28% de la cantidad de fármaco cargada depositada en todas las seis cavidades nasales y 33% depositada en la cavidad nasal. Por consiguiente, la deposición sinusal era de 61%. El tiempo de nebulización para 2 x 0,5 ml estaba en el intervalo de 3,3 a 3,5 minutos en todos los ensayos.

30

Tabla 5

Posición del seno nasal y Dimensiones				Budesonida Depositada en el seno nasal [µg]
Posición	Volumen del seno nasal [ml]	Diámetro de la ostia [mm]		
40	Frontal derecho	7,5	0,5	0,5
	Frontal izquierdo	7,5	0,5	0,5
	Maxilar derecho	23	2	25,2
	Maxilar izquierdo	23	2	28,0
45	Esfenoide derecho	12	1	8,3
	Esfenoide izquierdo	12	1	9,5

Ejemplo 5

50 Se efectúa un estudio de centelleo con disolución de cromoglicato disódico radiomarcado con ^{99m}Tc-DTPA (IsoCrom™ PARI Pharma, Munich, Alemania) en dos voluntarios sanos de la siguiente manera.

Proceso de ensayo El depósito del nebulizador se cargó con aprox. 1,0 ml de la disolución isotónica de cromoglicato marcado con ^{99m}Tc-DTPA (ácido dietilentriaminpenta-acético). El nebulizador se hizo funcionar después en un modo continuo con un flujo de aerosol definido de 1,0 l/min y una frecuencia de pulsación de 36 Hz durante 10 segundos en cada una de las fosas nasales. Inmediatamente después de la administración, cada uno de los voluntarios se colocó en posición anterior a la cámara de rayos gamma para adquirir imágenes de deposición. Se obtuvieron imágenes adicionales después de diferentes periodos de tiempo hasta 24 horas después de la administración. Los recuentos corregidos por degradación de cada una de las imágenes se representaron frente al tiempo y se ajustó

55

una curva de regresión exponencial a los datos. A partir de la ecuación de regresión se calculan los tiempos de vida media ($T_{1/2}$) y las constantes de tiempo (τ). Los datos se muestran en la Tabla 6.

5 Datos de eliminación publicados (Suman et al., "Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by a nebulizer and an aqueous spray pump", *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, N° 10, 1999) se procesaron de la misma forma para obtener el tiempo de vida media y la constante de tiempo de la retención de actividad de los sprays nasales ($T_{1/2} = 0,75$ h, $\tau = 1,0$ h) y nebulizadores ($T_{1/2} = 1,0$ h, $\tau = 1,5$ h).

Tabla 6

Sujeto 1		Sujeto 2	
Tiempo [h]	Retención [%]	Tiempo [h]	Retención [%]
0,03	100	0,06	100
1,28	72,2	0,68	68,8
3,08	63,7	1,2	62,6
22,7	8,4	4,5	48,9
		5,9	42,0
		24,6	8,7
Resultado:	$T_{1/2} = 6,3$ h, $\tau = 9,1$ h	Resultado:	$T_{1/2} = 6,8$ h, $\tau = 9,8$ h

10 La retención de fármaco obtenida después de la administración de fármaco a través del aparato de acuerdo con la invención es aproximadamente seis veces más alta en comparación con nebulizadores (aproximadamente 6,5 h frente a 1 h) equipados para la administración nasal de fármaco y aproximadamente ocho veces más alta que los sprays de bomba nasal dosificadores establecidos (aproximadamente 6,5 h frente a 0,75 h).

15 Ejemplo 6

Las formulaciones para productos de combinación que consisten en dos antibióticos que actúan de forma sinérgica para tratar infecciones bacterianas de la nariz y las cavidades paranasales provocadas por rinosinusitis crónica y/o fibrosis quística pueden estar compuestas por un macrólido con un aminoglucósido, una fluoroquinolona o una cefalosporina o un monobactam. Se dan a continuación algunos ejemplos que hacen uso de iones divalentes como excipientes formadores de complejos.

25 *Ejemplo 6-1* Se formuló un producto de combinación de etanolato de azitromicina monohidrato con tobramicina de la siguiente manera: se disolvieron 5,0 g de azitromicina en aproximadamente 82 g de agua para inyección utilizando HCl (1 M). Se agregó una cantidad equimolar de cloruro de magnesio hexahidrato (aproximadamente 1,4 g) a la disolución y se agitó hasta que se disolvió por completo. Los otros agentes enmascaradores del sabor trehalosa (al 2,0% en peso), sacarina sódica (al 0,025% en peso) y L-mentol (al 0,025% en peso) se agregaron y se disolvieron con agitación, después se ajustó el pH a pH 6,3 con NaOH 1 N y el volumen se llevó hasta 100 ml. Después, se agregaron 10,0 g de tobramicina a esta disolución. La disolución final se filtró en condiciones estériles mediante filtración bajo flujo de aire laminar y 0,5 ml de la misma se utilizaron para llenar un vial con sello de llenado por soplado de polietileno el cual se selló después de esto. Se midió que la osmolaridad de esta formulación era de 748 mOsmol/kg después de almacenar a 2-8 °C durante tres semanas.

35 *Ejemplo 6-2* Se disolvieron 5,0 g de etanolato de azitromicina monohidrato y aproximadamente 2,5 g de cloruro de magnesio hexahidrato en aproximadamente 86 g de agua para inyección mediante la adición gota a gota HCl 1 N para alcanzar un pH de aproximadamente 6. Se agregaron 3,0 g de levofloxacina y la mezcla se agitó hasta que se disolvió. Después de esto, el pH se ajustó a pH 6,3 con NaOH y el volumen se ajustó a 100 ml. La disolución transparente resultante se filtró en condiciones estériles bajo flujo de aire laminar. Después, 2 ml de esta disolución se utilizaron para llenar viales de sello por soplado de polipropileno gasificados con nitrógeno previamente esterilizado.

Ejemplo 7

40 Este ejemplo describe la fabricación de un liofilizado constituido por 75 mg/ml de aztreonam y 75 mg/ml de azitromicina como un producto de combinación para la nebulización mediante el aparato de acuerdo con la invención para tratar infecciones de la nariz y las cavidades paranasales ocasionadas por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

- Se suspendieron aproximadamente 7.5 g de aztreonam en aproximadamente 75 ml de agua para inyección. 90% de la cantidad calculada de lisina monohidrato se disolvió en aproximadamente 15% de la cantidad calculada de agua para inyección (disolución neutralizante I). La disolución de lisina monohidrato (disolución neutralizante I) se añadió lentamente a la suspensión de aztreonam bajo agitación constante y control de pH (pH-metro). 5,0 g de lisina monohidrato se disolvieron en 50,0 ml de agua para inyección (disolución neutralizante II). Esta disolución (disolución neutralizante II) se añadió a la disolución de aztreonam neutralizada hasta que se obtuvo el valor de pH deseado (bajo agitación constante y control de pH). Se agregó agua para inyección para obtener el volumen final calculado (= disolución para liofilización). A esta disolución de aztreonam se añadió una disolución de azitromicina (75 mg/ml) que se prepara de la siguiente manera:
- 5
- 10 Se disolvieron 7,6 g de etanolato de azitromicina monohidrato en aproximadamente 90 g de agua para inyección empleando HCl (1 M). Se añadieron 3% de manitol y aproximadamente 2,1 g de cloruro de magnesio hexahidrato a la disolución y se agitó hasta que se disolvió por completo. El pH se ajustó a pH 6,3 con NaOH 1 N y el volumen se llevó a 100 ml mediante adición de agua para inyección.
- 15 Después de esto, se mezclaron entre sí aproximadamente 90 ml de las dos disoluciones en una relación de 1:1 se filtraron a través de un filtro de 0,22 µm. Partes alícuotas de 4 ml se utilizaron para llenar viales de vidrio de color ámbar previamente esterilizados y se colocaron en la liofilizadora (Christ Epsilon 2-6D) y se liofilizaron de acuerdo con las condiciones indicadas a continuación.
- 20
- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| Congelación: | 6 horas, - 40 °C, sin vacío |
| Secado principal: | 18 horas, -10 °C, 0,25 mbar |
| Secado secundario: | 18 horas, +20 °C, 0,04 mbar |
- 25 Después de completar los ciclos de secado los viales se cerraron dentro de la liofilizadora y se sellaron después de esto. La torta se disolvió en 2 ml de agua estéril y la disolución se suministró en forma de aerosol con el nuevo sistema de suministro de fármacos paranasal para tratar a un paciente que padece una infección provocada por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas y el cual no ha tenido un tratamiento efectivo con diversas clases de antibióticos intravenosos y orales.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal, comprendiendo dicho aerosol una fase líquida dispersada una fase gaseosa continua, comprendiendo dicho método:
- 5 (a) proporcionar un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros/min;
- (b) proporcionar medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tenga una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz;
- 10 (c) proporcionar una composición líquida que comprenda dicho compuesto activo, en donde una dosis unitaria del compuesto activo está comprendida en un volumen menor que 5 ml de dicha composición líquida; y
- (d) hacer funcionar de forma simultánea dicho generador de aerosol para nebulizar dicha composición líquida como un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros/min y hacer funcionar dichos medios para efectuar una pulsación de presión del aerosol a una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz,
- en el que el caudal efectivo es el caudal del aerosol a medida que penetra en el sistema respiratorio del paciente.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que el generador de aerosol emite el aerosol a un caudal de no más de 3 litros/min.
3. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el generador de aerosol emite el aerosol a una densidad de por lo menos 0,05 µl de fase líquida dispersada por ml de fase gaseosa continua.
- 20 4. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa (d) se realiza de tal manera que se logra un flujo de aerosol efectivo no constante.
5. El método de la reivindicación 4, en el que la etapa (d) incluye una o más fases de flujo de aerosol efectivo sustancialmente ausente.
6. El método de la reivindicación 4, en el que el aerosol se emite a un primer caudal efectivo que es mayor que cero durante un primer periodo de tiempo, seguido de un segundo periodo de tiempo durante el cual el aerosol se emite a un segundo caudal, el cual es sustancialmente menor que el primer caudal.
- 25 7. El método de la reivindicación 6, caracterizado porque el segundo caudal es aproximadamente cero.
8. El método de la reivindicación 5, en el que el aerosol se emite durante fases alternantes (i) de un flujo de aerosol efectivo sustancialmente ausente durante el cual pulsa la presión del aerosol y (ii) de un flujo de aerosol efectivo el cual es sustancialmente diferente de cero durante el cual no pulsa el aerosol.
- 30 9. Un aerosol farmacéutico para el suministro de un compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal, comprendiendo dicho aerosol una fase líquida dispersada y una fase gaseosa continua, en donde la presión de dicho aerosol pulsa con una frecuencia en el intervalo de 10 a 90 Hz, en donde dicho aerosol exhibe un caudal efectivo menor que 5 litros/min, y en donde el caudal efectivo es el caudal del aerosol a medida que penetra en el sistema respiratorio del paciente.
- 35 10. El aerosol de la reivindicación 9, en donde el caudal efectivo no es más de 3 litros/min.
11. El aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, que tiene una densidad de por lo menos 0,05 µl de fase líquida dispersada por ml de fase gaseosa continua.
- 40 12. El uso de un compuesto activo para producir un aerosol farmacéutico para el suministro de dicho compuesto activo a la mucosa de la nariz, al complejo osteomeatal o a un seno paranasal para la prevención, gestión o tratamiento de cualquier enfermedad del tracto respiratorio inferior o superior, en donde dicho aerosol comprende una fase líquida dispersada y una fase gaseosa continua, y en donde dicho uso comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros/min;
- (b) proporcionar medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tenga una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz;
- 5 (c) proporcionar una composición líquida que comprenda dicho compuesto activo, en donde una dosis unitaria del compuesto activo está comprendida en un volumen menor que 5 ml de dicha composición líquida; y
- (d) hacer funcionar de forma simultánea dicho generador de aerosol para nebulizar dicha composición líquida como un aerosol a un caudal efectivo menor que aproximadamente 5 litros/min y hacer funcionar dichos medios para efectuar una pulsación de presión del aerosol a una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz,
- 10 en donde el caudal efectivo es el caudal del aerosol a medida que penetra en el sistema respiratorio del paciente.
13. El uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad es asma, fibrosis quística, sinusitis aguda o crónica o pólipos nasales.
14. Un aparato para generar el aerosol farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende un generador de aerosol adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo menor que 5 litros/min y medios para efectuar una pulsación de presión de un aerosol que tiene una frecuencia en el intervalo de 10 hasta 90 Hz, en donde el caudal efectivo es el caudal del aerosol a medida que penetra en el sistema respiratorio del paciente.
- 15 El aparato de la reivindicación 14, caracterizado porque el generador de aerosol está adaptado para emitir un aerosol a un caudal efectivo de no más de 3 litros/min.