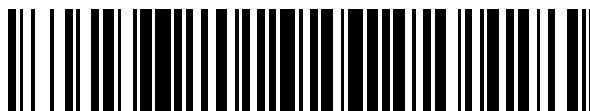


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 135**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/46</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/135</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/56</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/58</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/194</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/24</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/137</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/US2010/036650**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10138862**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10727551 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2435024**

54 Título: **Composiciones para administración por vía respiratoria de agentes activos y métodos y sistemas asociados**

30 Prioridad:

**29.05.2009 US 182565 P**  
**04.11.2009 US 258172 P**  
**01.03.2010 US 309365 P**  
**17.05.2010 US 345536 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.11.2016**

73 Titular/es:

**PEARL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**200 Saginaw Drive**  
**Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**VEHRING, REINHARD;**  
**HARTMAN, MICHAEL, STEVEN;**  
**SMITH, ADRIAN, EDWARD;**  
**JOSHI, VIDYA, B. y**  
**DWIVEDI, SARVAJNA, KUMAR**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 589 135 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones para administración por vía respiratoria de agentes activos y métodos y sistemas asociados

**Campo técnico**

5 La presente descripción se refiere en general a formulaciones farmacéuticas y métodos para la administración de uno o más agentes activos a través del tracto respiratorio. En ciertos aspectos, la presente descripción se refiere a composiciones, métodos y sistemas para la administración a los pulmones de agentes activos por medio de un inhalador dosificador.

**Antecedentes**

10 Con frecuencia son deseables métodos de administración dirigida de fármacos que suministran un agente activo en el sitio de acción. Por ejemplo, la administración dirigida de agentes activos puede reducir los efectos secundarios no deseados, disminuir los requisitos de dosificación y reducir los costes terapéuticos. En el contexto de la administración por vía respiratoria, los inhaladores son dispositivos muy conocidos para la administración de un agente activo al tracto respiratorio de un sujeto y actualmente están disponibles comercialmente varios sistemas de inhaladores diferentes. Tres sistemas de inhaladores comunes incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores dosificadores (abreviadamente en lo sucesivo MDI, por sus iniciales en inglés *Metered Dose Inhalers*).

15 Los MDI se pueden utilizar para administrar medicamentos en forma solubilizada o en forma de suspensión. Típicamente, los MDI usan un propulsor a una presión de vapor relativamente alta para expeler gotitas en aerosol que contienen un agente activo en el tracto respiratorio cuando se activa el MDI. Los inhaladores de polvo seco se basan generalmente en los esfuerzos de inspiración del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en el tracto respiratorio. Por otro lado, los nebulizadores forman un aerosol de medicamento para ser inhalado al impartir energía a una solución o suspensión líquida.

20 Los MDI son dispositivos de administración de agentes activos que utilizan la presión generada por un propulsor. Convencionalmente, en los sistemas de MDI se han utilizado como propulsores los clorofluorocarbonos (CFC), debido a su baja toxicidad, una presión de vapor deseable e idoneidad para la formulación de suspensiones estables. Sin embargo, se entiende que los propulsores tradicionales de CFC tienen un impacto medioambiental negativo, lo que ha llevado al desarrollo de propulsores alternativos que se cree que son más respetuosos con el medio ambiente, tales como compuestos perfluorados (PFC) e hidrofluoroalcanos (HFA).

25 El agente activo que se ha de administrar por un MDI se proporciona típicamente como partículas finas dispersadas en un propulsor o una combinación de dos o más propulsores (es decir, un "sistema" propulsor). Con el fin de formar las partículas finas, típicamente se microniza el agente activo. Las partículas finas del agente activo en suspensión en un propulsor o sistema propulsor tienden a agregarse o flocular rápidamente. Esto es particularmente cierto en el caso de agentes activos presentes en forma micronizada. A su vez, la agregación o floculación de estas partículas finas pueden complicar la administración del agente activo. Por ejemplo, la agregación o floculación pueden conducir a fallos mecánicos, como los que podrían ser causados por la obstrucción del orificio de la válvula del recipiente de aerosol. La agregación o floculación no deseada de las partículas de los fármacos pueden conducir también a una rápida sedimentación o formación de crema de las partículas de fármacos, y dicho comportamiento puede dar como resultado la administración inconsecuente de dosis, lo que puede ser particularmente problemático con medicamentos altamente potentes, a bajas dosis. Otro problema asociado con dichas formulaciones de suspensiones para MDI se refiere al crecimiento de cristales del fármaco durante su almacenamiento, dando como resultado una disminución con el tiempo de las propiedades del aerosol y la uniformidad de la dosis emitida por dichos MDI. Más recientemente, han sido propuestas algunas soluciones, tales como las descritas en la patente de EE.UU. n° 6.964.759, para formulaciones para MDI que contienen anticolinérgicos.

35 Una solución para mejorar el comportamiento como aerosol en inhaladores de polvo seco ha sido incorporar partículas de vehículo en partículas finas, tal como lactosa. El uso de dichos excipientes finos no se ha investigado en gran medida para los MDI. Un reciente informe de Young et al., "*The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers*"; *Aerosol Science* 40, pp. 324-337 (2009), sugiere que el uso de dichos vehículos de partículas finas en los MDI da como resultado en realidad una disminución en el comportamiento como aerosol.

40 En los sistemas de CFC tradicionales, cuando el agente activo presente en una formulación para MDI se solubiliza en el propulsor o sistema propulsor, se utilizan con frecuencia tensioactivos para recubrir las superficies del agente activo con el fin de minimizar o prevenir el problema de agregación y mantener una dispersión sustancialmente uniforme. El uso de tensioactivos de esta manera se denomina a veces "estabilización" de la suspensión. Sin embargo, muchos tensioactivos que son solubles y por tanto eficaces en los sistemas de CFC no son eficaces en los sistemas propulsores HFA y PFC, debido a que dichos tensioactivos presentan diferentes características de solubilidad en propulsores que no son CFC.

55 El uso de fosfolípidos como tensioactivos para inhaladores dosificadores se conoce por los documentos WO96/19198 y US2003/0114428.

**Breve descripción de los dibujos**

- 5 La FIG. 1 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas presentada por una composición de cosuspensión ilustrativa de acuerdo con la presente descripción, que incluía como agente activo glicopirrolato, un antagonista muscarínico de acción prolongada. Los MDI con cosuspensión se sometieron a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C) durante 12 semanas.
- La FIG. 2 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas presentada por una composición de cosuspensión ilustrativa de acuerdo con la presente descripción, que incluía como agente activo glicopirrolato, un antagonista muscarínico de acción prolongada. Los MDI con cosuspensión se sometieron a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C) durante 24 semanas.
- 10 La FIG. 3 proporciona una micrografía que ilustra las morfologías de una variedad de partículas en suspensión preparadas de acuerdo con el Ejemplo 5.
- La FIG. 4 es una fotografía de dos viales que permite la visualización de una cosuspensión formada usando partículas de agente activo formadas utilizando glicopirrolato y partículas en suspensión formadas usando un sacárido.
- 15 La FIG. 5 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 4,5 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometida a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C).
- La FIG. 6 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 36 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometida a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C).
- 20 La FIG. 7 es un gráfico, que representa la dosis emitida durante la vida de un bote de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 4,5 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión.
- 25 La FIG. 8 es un gráfico, que representa la dosis emitida durante la vida de un bote de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 36 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión.
- La FIG. 9 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 36 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y almacenada durante 12 meses a 25°C/60% de humedad relativa (HR) sin protección.
- 30 La FIG. 10 es un gráfico, que representa la dosis emitida durante la vida de un bote de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 32 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometida a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C).
- 35 La FIG. 11 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 32 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometida a condiciones de ciclos de temperatura (alternando un tiempo de mantenimiento de 6 h a -5 o 40°C).
- 40 La FIG. 12 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de una cosuspensión de glicopirrolato ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción, que contenía 24 µg por dosis emitida por descarga de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y almacenada durante 6 semanas a 50°C/humedad relativa ambiente y a 12 semanas a 40°C.
- 45 La FIG. 13 es una fotografía que permite la visualización de composiciones de cosuspensiones preparadas de acuerdo con la presente descripción que incluyen partículas del agente activo fumarato de formoterol.
- La FIG. 14 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida conseguida por composiciones de cosuspensiones de formoterol preparadas de acuerdo con la presente descripción.
- 50 La FIG. 15 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas determinada por impacto en cascada de composiciones de cosuspensiones de formoterol ilustrativas preparadas de acuerdo con la presente descripción y almacenadas durante tres meses a 25°C/75% de HR, con envoltura protectora, o a 40°C/75% de HR con envoltura protectora.
- La FIG. 16 es un gráfico, que representa la estabilidad química de composiciones de cosuspensiones ilustrativas que incluían como agente activo formoterol cristalino. Los resultados representados en esta figura permiten la compara-

ción de la estabilidad química del formoterol conseguida en una composición de cosuspensión formulada utilizando material de formoterol cristalino con la estabilidad química de formulaciones de suspensiones preparadas usando fumarato de formoterol secado por pulverización.

5 La FIG. 17 a la Fig. 20 son micrografías electrónicas de partículas en suspensión preparadas a partir de varios materiales diferentes, proporcionando la figura 17 una micrografía de partículas en suspensión de trehalosa, proporcionando la figura 18 una micrografía de partículas en suspensión de HP- $\beta$ -ciclodextrina, proporcionando la figura 19 una micrografía de partículas en suspensión de Ficoll MP 70 y proporcionando la figura 20 una micrografía de partículas en suspensión de inulina.

10 La FIG. 21 proporciona un gráfico que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas determinada por impacto en cascada de composiciones de cosuspensiones ilustrativas preparadas de acuerdo con la presente descripción y que incluían partículas del agente activo glicopirrolato.

La FIG. 22 proporciona un gráfico que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas determinada por impacto en cascada de composiciones de cosuspensiones ilustrativas preparadas de acuerdo con la presente descripción y que incluían partículas del agente activo formoterol.

15 La FIG. 23 proporciona un gráfico que representa la uniformidad de la dosis emitida conseguida por composiciones de cosuspensiones de formoterol en dosis ultra bajas preparadas de acuerdo con la presente descripción.

La FIG. 24 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de una formulación de cosuspensión que contenía glicopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción.

20 La FIG. 25 es un gráfico, que representa la relación entre dosis emitidas de la formulación de cosuspensión descrita con relación a la Fig. 24.

La FIG. 26 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de una segunda formulación de cosuspensión que contenía fumarato de formoterol y glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción.

La FIG. 27 es un gráfico, que representa la relación entre dosis emitidas de la segunda formulación de cosuspensión descrita con relación a la Fig. 26.

25 La FIG. 28 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de cosuspensión preparada de acuerdo con la presente descripción conservada en diferentes condiciones, como se indica.

30 La FIG. 29 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de glicopirrolato (parte superior) y de formoterol (parte inferior) en formulaciones de cosuspensiones ilustrativas preparadas de acuerdo con la presente descripción almacenadas en diferentes condiciones, como se indica.

La FIG. 30 proporciona gráficos, que ilustran la distribución de tamaños de partículas de glicopirrolato (parte superior) y de formoterol (parte inferior) conseguida por una cosuspensión ilustrativa almacenada en las condiciones indicadas.

35 La FIG. 31 proporciona gráficos, que ilustran la distribución de tamaños de partículas de glicopirrolato (parte superior) y de formoterol (parte inferior) conseguida por una cosuspensión doble ilustrativa en comparación con las distribuciones de tamaños de partículas conseguidas por formulaciones que incluían glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.

40 La FIG. 32 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de fumarato de formoterol conseguida por una cosuspensión preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas microcristalinas de los agentes activos fumarato de formoterol y glicopirrolato, en comparación con una cosuspensión que solo contenía fumarato de formoterol cristalino.

45 La FIG. 33 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de glicopirrolato conseguida por una cosuspensión doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas del agente activo glicopirrolato microcristalino y partículas del agente activo fumarato de formoterol microcristalino con dos distribuciones de tamaños de partículas diferentes (denominadas "fina" y "gruesa") o fumarato de formoterol secado por pulverización.

50 La FIG. 34 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de fumarato de formoterol conseguida por una segunda cosuspensión doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas de los agentes activos fumarato de formoterol microcristalino y glicopirrolato microcristalino en comparación con otra que contenía partículas del agente activo glicopirrolato microcristalino y partículas de fumarato de formoterol secado por pulverización.

La FIG. 35 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de cosuspensión doble ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción.

La FIG. 36 representa la uniformidad de la dosis emitida por cada agente activo incluido en una composición de cosuspensión triple ilustrativa, que incluía partículas de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona microcristalinos.

5 La FIG. 37 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de fumarato de formoterol conseguidas en una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas microcristalinas de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, en comparación con las conseguidas en una cosuspensión doble que incluía glicopirrolato y fumarato de formoterol.

10 La FIG. 38 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de glicopirrolato conseguidas en una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas microcristalina de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, en comparación con las conseguidas en una cosuspensión doble que incluía glicopirrolato y fumarato de formoterol.

15 La FIG. 39 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de glicopirrolato y bromuro de tiotropio conseguidas por una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que además de glicopirrolato o bromuro de tiotropio incluía partículas microcristalinas de los agentes activos fumarato de formoterol y furoato de mometasona.

### Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los temas de estudio que no están abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención actualmente reivindicada.

20 De acuerdo con una primera realización, la invención proporciona una cosuspensión emitible por un inhalador dosificador, comprendiendo la cosuspensión estable:

un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable;

25 una pluralidad de partículas de agentes activos que comprende una combinación de agentes activos seleccionados de: (a) una combinación de formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros, y (b) una combinación de glicopirrolato, formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros; y

una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la pluralidad de partículas en suspensión respirables están situadas conjuntamente con la pluralidad de partículas de agentes activos a pesar de las diferencias de flotación entre las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión;

30 en donde las partículas en suspensión respirables son microestructuras perforadas que comprenden DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y cloruro de calcio. De acuerdo con una segunda realización, la invención proporciona un inhalador dosificador que comprende un bote con una válvula de salida que incluye un accionador para emitir un volumen dosificado, conteniendo dicho bote una cosuspensión de la invención, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida (abreviadamente "DDU", por su expresión en inglés *Delivered Dose Uniformity*) para la formulación de cosuspensión seleccionada de una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, y una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, durante el vaciado del bote. De acuerdo con una tercera realización, la invención proporciona una cosuspensión de la invención para uso en medicina.

40 De acuerdo con una cuarta realización, la invención proporciona una cosuspensión de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padezca una enfermedad o estado pulmonar inflamatorio u obstructivo.

45 La presente descripción proporciona composiciones, métodos y sistemas para administración por vía respiratoria de uno o más agentes activos. En realizaciones particulares, las composiciones descritas en la presente memoria se formulan para la administración a los pulmones de uno o más agentes activos por medio de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden formular para administración nasal por medio de un MDI. Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para estabilizar formulaciones que incluyen uno o más agentes activos para administración por vía respiratoria, así como métodos para administración a los pulmones de agentes activos. En realizaciones específicas, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para estabilizar formulaciones que incluyen uno o más agentes activos que tienen características específicas, tales como agentes activos potentes y altamente potentes y agentes activos con características de solubilidad particulares. En otras realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir la administración de dichos agentes activos a un paciente. También se han descrito en la presente memoria sistemas para administración a los pulmones de uno o más agentes activos, con realizaciones específicas de dichos sistemas incluyendo un sistema de MDI que utiliza una composición como se ha descrito en la presente memoria.

55 En realizaciones específicas, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para tratar una enfer-

medad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento por administración por vía respiratoria de una composición de cosuspensión como se ha descrito en la presente memoria. Por ejemplo, las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertas realizaciones, las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de terapia con otros fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de, por ejemplo, un antagonista muscarínico de acción prolongada (abreviadamente LAMA, por la expresión inglesa *Long-Acting Muscarinic Antagonist*), un beta-agonista de acción prolongada (abreviadamente LABA, por la expresión inglesa *Long-Acting Beta-Agonist*), un corticosteroide u otro agente activo como se ha descrito en la presente memoria, ya sea solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar inflamación y obstrucción pulmonar asociadas a la fibrosis quística. Como se usa en la presente memoria, los términos "EPOC" y "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" abarcan la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (EOCR), la limitación crónica del flujo de aire (LCF) y la enfermedad respiratoria obstructiva crónica (EROOC) e incluyen bronquitis, bronquiectasia y enfisema crónicos. Como se utiliza en la presente memoria, el término "asma" se refiere al asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. Debe entenderse también que asma abarca el síndrome sibilante infantil.

### Definiciones

Salvo que se definan específicamente de otro modo, los términos técnicos, como se usa en la presente memoria, tienen su significado normal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente para mayor claridad.

El término "agente activo" se usa en la presente memoria para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que se pueda utilizar, o administrar a un ser humano o animal para cualquier fin, incluyendo agentes terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, de diagnóstico, cosméticos y profilácticos e inmunomoduladores. El término "agente activo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "fármaco", "producto farmacéutico", "medicamento", "sustancia farmacológica" o "agente terapéutico". Como se usa en la presente memoria el "agente activo" también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que generalmente no se consideran terapéuticos.

Los términos "asociado", "asociado a" o "asociación" se refieren a una interacción o relación entre una entidad, composición o estructura químicas en un estado de proximidad a una superficie, tal como la superficie de otra entidad, composición o estructura químicas. La asociación incluye, por ejemplo, adsorción, adherencia, enlace covalente, enlace por puente de hidrógeno, enlace iónico y atracción electrostática, interacciones de Lifshitz-van der Waals e interacciones polares. El término "adherir" o "adherencia" es una forma de asociación y se usa como un término genérico para todas las fuerzas que tienden a hacer que una partícula o masa sea atraída a una superficie. "Adherir" se refiere también a llevar y mantener partículas en contacto unas con otras, de manera que no haya sustancialmente ninguna separación visible entre las partículas debido a sus diferentes flotaciones en un propulsor en condiciones normales. En una realización, una partícula que se fija o une a una superficie está abarcada por el término "adherir". Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debida a la gravedad. Como se ha descrito en la presente memoria, las partículas de agentes activos se pueden asociar a las partículas en suspensión para formar una cosuspensión, en donde no hay sustancialmente una separación visible entre las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos o sus floculados debido a las diferencias de flotación dentro de un propulsor.

La expresión "partículas en suspensión" se refiere a un material o combinación de materiales que es aceptable para administración por vía respiratoria y actúa como un vehículo para las partículas de agentes activos. Las partículas en suspensión interaccionan con las partículas de agentes activos para facilitar la dosificación, la administración o el transporte repetibles de los agentes activos al sitio diana de administración, es decir, al tracto respiratorio. Las partículas en suspensión descritas en la presente memoria se dispersan en un medio de suspensión que incluye un propulsor o sistema propulsor y pueden estar configuradas de acuerdo con cualquier forma, tamaño o característica superficial adecuado para lograr una estabilidad en la suspensión o comportamiento de administración de los agentes activos deseados. Las partículas en suspensión ilustrativas incluyen partículas que presentan un tamaño de partículas que facilita la administración por vía respiratoria de agentes activos y que tienen configuraciones físicas adecuadas para la formulación y administración de las suspensiones estabilizadas como se ha descrito en la presente memoria.

El término "cosuspensión" se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones en un medio de suspensión, donde un tipo de partículas se asocia al menos parcialmente a uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales en suspensión en el medio de suspensión. Las características modifi-

cadras por la asociación pueden incluir, por ejemplo, uno o más de la tasa de agregación o floculación, la velocidad y naturaleza de la separación, es decir, la sedimentación o formación de crema, la densidad de una capa de crema o sedimento, la adherencia a las paredes de los recipientes, la adherencia a los componentes de las válvulas y la tasa y nivel de dispersión por agitación.

- 5 Los métodos ilustrativos para evaluar si está presente una cosuspensión pueden incluir los siguientes: si un tipo de partículas tiene una densidad picnométrica mayor que la del propulsor y otro tipo de partículas tiene una densidad picnométrica menor que la del propulsor, se puede emplear una observación visual del comportamiento de formación de crema o sedimentación para determinar la presencia de una cosuspensión. El término "densidad picnométrica" se refiere a la densidad de un material que constituye una partícula, excluyendo los huecos dentro de la partícula. En una realización, los materiales se pueden formular o transferir a un vial transparente, típicamente un vial de vidrio, para observación visual. Después de la agitación inicial, el vial se deja en reposo durante un tiempo suficiente para la formación de una capa de sedimento o crema, típicamente 24 horas. Si se observa que la capa de sedimento o crema es completa o mayoritariamente una sola capa uniforme, está presente una cosuspensión. El término "cosuspensión" incluye cosuspensiones parciales, en las que una mayoría de las al menos dos tipos de partículas están asociadas entre sí, sin embargo, se puede observar cierta separación (es decir, menos de una mayoría) de al menos dos tipos de partículas.

El análisis de la cosuspensión ilustrativo se puede realizar a diferentes temperaturas del propulsor para acentuar el comportamiento de sedimentación o formación de crema de tipos de partículas con una densidad próxima a la densidad del propulsor a temperatura ambiente. Si los diferentes tipos de partículas tienen la misma naturaleza de separación, es decir, todos los sedimentos o toda la crema, la presencia de una cosuspensión se puede determinar midiendo otras características de la suspensión, tales como la tasa de agregación o floculación, la velocidad de separación, la densidad de la capa de crema o sedimento, la adherencia a las paredes de los recipientes, la adherencia a los componentes de las válvulas y la tasa y el nivel de dispersión por agitación, y comparándolos con las características respectivas de los tipos de partículas individuales en suspensión de manera similar. Para medir estas características se pueden emplear varios métodos analíticos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas, etc., respirables tales como las composiciones descritas en la presente memoria, el término "dosis de partículas finas" o "FPD (por la expresión inglesa *Fine Particle Dose*)" se refiere a la dosis, en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que está dentro de un intervalo respirable. La dosis que está dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la dosis que se deposita más allá de la zona de garganta de un impactador de cascada, es decir, la suma de las dosis emitidas en las zonas 3 a través del filtro en un *Next Generation Impactor* (NGI) que funcionaba a un caudal de 30 L/min.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas, etc., respirables tales como las composiciones descritas en la presente memoria, el término "fracción de partículas finas" o "FPF" se refiere a la proporción del material emitido con relación a la dosis emitida (es decir, la cantidad que sale del accionador de un dispositivo administrador, tal como un MDI) que está dentro de un intervalo respirable. La cantidad de material emitido dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la cantidad de material que se deposita más allá de la zona de garganta de un impactador de cascada, por ejemplo, la suma del material emitido en las zonas 3 a través del filtro en un *Next Generation Impactor* que funcionaba a un caudal de 30 L/min.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término "inhibir" se refiere a que se produzca una disminución medible de la tendencia de un fenómeno, síntoma o afección o del grado en que se produce dicho fenómeno, síntoma o afección. El término "inhibir" o cualquiera de sus formas, se utiliza en su sentido más amplio e incluye minimizar, prevenir, reducir, reprimir, suprimir, frenar, constreñir, restringir, ralentizar el progreso y similares.

45 "Diámetro aerodinámico mediano en masa" o "MMAD (por su expresión inglesa *Mass Median Aerodynamic Diameter*)" como se usa en la presente memoria se refiere al diámetro aerodinámico de un aerosol por debajo del cual el 50% de la masa del aerosol consiste en partículas con un diámetro aerodinámico menor que el MMAD, habiéndose calculado el MMAD de acuerdo con la monografía 601 de la Farmacopea de Estados Unidos ("USP").

50 Cuando se hace referencia en la presente memoria, el término "diámetro óptico" indica el tamaño de una partícula medida por el modo de difracción de Fraunhofer con un analizador de tamaño de partículas por difracción con láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

El término "transformación mediada por solución" se refiere al fenómeno en el que una forma más soluble de un material sólido (es decir, partículas con pequeño radio de curvatura (una fuerza impulsora para la maduración de Ostwald) o material amorfo) se disuelve y recristaliza en forma cristalina más estable que pueden coexistir en equilibrio con su solución saturada del propulsor.

55 Un "paciente" se refiere a un animal en el que uno o más agentes activos como se ha descrito en la presente memoria tendrán un efecto terapéutico. En una realización, el paciente es un ser humano.

"Microestructuras perforadas" se refiere a partículas en suspensión que incluyen una matriz estructural que presenta, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones o

5 agujeros que permiten que el medio de suspensión circundante permee, llene o penetre la microestructura, tales como los materiales y preparaciones descritos en la patente de EE.UU. nº 6.309.623 de Weers, et al. La forma primaria de la microestructura perforada es, generalmente, no esencial y en la presente memoria se contempla cualquier configuración global que proporcione las características de formulación deseadas. En consecuencia, en una realización, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tales como microesferas secadas por pulverización huecas y porosas. Sin embargo, también pueden ser compatibles partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas de cualquier forma primaria o relación de aspecto.

10 Igual que en el caso de las partículas en suspensión descritas en la presente memoria, se pueden formar microestructuras perforadas de cualquier material biocompatible que no se degrade ni disuelva sustancialmente en el medio de suspensión seleccionado. Aunque se pueden usar una amplia variedad de materiales para formar las partículas, en algunas realizaciones, la matriz estructural se asocia, o incluye, un tensioactivo, tal como un tensioactivo fosfolípido o fluorado. Aunque no es necesario, la incorporación de un tensioactivo compatible en la microestructura perforada o, más generalmente, las partículas en suspensión, puede mejorar la estabilidad de las dispersiones para vías respiratorias, aumentar la deposición en los pulmones y facilitar la preparación de la suspensión.

15 El término "medio de suspensión", como se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual pueden estar dispersadas partículas de agentes activos y partículas en suspensión para proporcionar una formulación de cosuspensión. El medio de suspensión usado en formulaciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria incluye un propulsor. Como se utiliza en la presente memoria, el término "propulsor" se refiere a una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor  
20 suficientemente alta a temperatura ambiente normal para propulsar un medicamento desde el bote de un MDI a un paciente al accionar la válvula dosificadora de los MDI. Por tanto, el término "propulsor" se refiere tanto a un solo propulsor como a una combinación de dos o más propulsores diferentes que formen un "sistema propulsor."

El término "respirable" se refiere generalmente a partículas, agregados, gotas, etc., de un tamaño tal que puedan ser inhalados y alcancen las vías respiratorias de los pulmones.

25 Cuando se usan para referirse a composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria, los términos "estabilidad física" y "físicamente estable" se refieren a una composición que es resistente a uno o más cambios de agregación, floculación y tamaño de partículas debido a las transformaciones mediadas por solución y es capaz de mantener sustancialmente el MMAD de las partículas en suspensión y la dosis de partículas finas. En una realización, la estabilidad física se puede evaluar sometiendo las composiciones a condiciones de degradación aceleradas, tal como ciclos de temperatura como se ha descrito en la presente memoria.  
30

Cuando se hace referencia a agentes activos, el término "potente" indica agentes activos que son terapéuticamente eficaces a dosis, o inferiores a ellas, que varían desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. Las dosis típicas de agentes activos potentes varían generalmente desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg.

35 Cuando se hace referencia a agentes activos, el término "altamente potente" indica agentes activos que son terapéuticamente eficaces a dosis, o inferiores a ellas, de aproximadamente 10 µg/kg. Las dosis típicas de agentes activos altamente potentes varían generalmente hasta aproximadamente 100 µg.

40 Los términos "estabilidad de la suspensión" y "suspensión estable" se refieren a formulaciones de suspensiones capaces de mantener las propiedades de una cosuspensión de partículas de agentes activos y partículas en suspensión durante un período de tiempo. En una realización, la estabilidad de la suspensión se puede medir por la uniformidad de la dosis emitida conseguida por las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria.

45 El término "sustancialmente insoluble" significa que una composición es totalmente insoluble en un disolvente particular o es poco soluble en dicho disolvente particular. El término "sustancialmente insoluble" significa que un soluto particular tiene una solubilidad menor que una parte por 100 partes de disolvente. El término "sustancialmente insoluble" incluye las definiciones de "ligeramente soluble" (de 100 a 1000 partes de disolvente por 1 parte de soluto), "muy ligeramente soluble" (de 1000 a 10.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto) y "prácticamente insolubles" (más de 10.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto) como se recoge en la Tabla 16-1 de *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

50 El término "tensioactivo", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier agente que adsorba preferiblemente una interfase entre dos fases inmiscibles, tal como la interfase entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfase agua/aire o una interfase disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos generalmente poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, tal que, por adsorción a micropartículas, tienden a presentar restos a la fase continua que no atraen partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas. En algunas realizaciones, los tensioactivos también pueden promover la adsorción de un fármaco y aumentar la biodisponibilidad del fármaco.  
55

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de compuesto que consigue un efecto terapéutico inhibiendo una enfermedad o trastorno en un paciente o inhibiendo profilácticamente o evitando la aparición de una enfermedad



o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que alivie en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno de un paciente; vuelve a valores normales parcial o totalmente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con una enfermedad o trastorno o causantes de ellos; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad o trastorno.

- 5 Los términos "químicamente estable" y "estabilidad química" se refieren a formulaciones de cosuspensiones en las que los productos de degradación individuales de los agentes activos permanecen por debajo de los límites especificados por los requisitos reglamentarios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, 1% del área del pico cromatográfico total por la directriz Q3B(R2) de ICH) y existe un balance de materia aceptable (por ejemplo, tal como se define en la directriz Q1E de ICH) entre el ensayo de los agentes activos y los productos de degradación  
10 totales.

### Composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria son cosuspensiones que incluyen un medio de suspensión que incluye un propulsor, partículas de agentes activos y partículas en suspensión. Por supuesto, si se desea, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Por otra parte, se  
15 pueden usar variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, las partículas de agentes activos incluidas en las formulaciones de cosuspensiones pueden incluir dos o más agentes activos, o se pueden usar dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos, con cada una de las diferentes especies de partículas de agentes activos que incluyen uno o más agentes activos diferentes. Alternativamente, se pueden usar dos o más especies de partículas en suspensión en composiciones para la administración de uno o más agentes activos o partículas de agentes activos. Aún más, por ejemplo, las composiciones  
20 pueden incluir un agente activo dispuesto dentro del material que forma una partícula en suspensión y otro u otros agentes activos en cosuspensión como partículas de agentes activos con las partículas en suspensión.

Se ha encontrado que, en las formulaciones de acuerdo con la presente descripción, las partículas de agentes activos presentan una asociación con las partículas en suspensión de modo que se evite sustancialmente la separación de las partículas de agentes activos de las partículas en suspensión, dando como resultado la situación conjunta de las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Generalmente, debido a las diferencias de densidades entre distintas especies de partículas y el medio en el que están en suspensión (por ejemplo, un propulsor o sistema propulsor), las fuerzas de flotación provocan la formación de crema de las partículas con menor densidad que el propulsor y la sedimentación de las partículas con mayor densidad que el propulsor. Por tanto, en suspensiones que constan de una mezcla de diferentes tipos de partículas con diferentes densidades o diferentes tendencias a flocular, se espera que el comportamiento de sedimentación o formación de crema sea específico para cada uno de los diferentes tipos de partículas y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partículas en el medio de suspensión.

Sin embargo, las combinaciones de propulsor, partículas de agentes activos y partículas en suspensión descritas en la presente memoria proporcionan cosuspensiones en las que las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión están situadas conjuntamente dentro del propulsor (es decir, las partículas de agentes activos se asocian con las partículas en suspensión de tal modo que las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos no presenten una separación sustancial entre sí, como por sedimentación o formación de crema diferencial, incluso después de un tiempo suficiente para la formación de una capa de crema o sedimento). En realizaciones particulares, por ejemplo, las composiciones descritas en la presente memoria forman cosuspensiones en las que las partículas en suspensión permanecen asociadas con partículas de agentes activos cuando están sometidas a fuerzas de flotación amplificadas por fluctuaciones de temperatura y/o centrifugación a aceleraciones de hasta más de, por ejemplo, 1 g, 10 g, 35 g, 50 g y 100 g. Sin embargo, las cosuspensiones descritas en la presente memoria no se definen por una fuerza de asociación umbral específica. Por ejemplo, se puede lograr con éxito una cosuspensión como se contempla en la presente memoria en la que las partículas de agentes activos se asocian con las partículas en suspensión de tal modo que no haya separación sustancial de partículas de agentes activos y partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión bajo condiciones típicas de uso por el paciente.

Las cosuspensiones de partículas de agentes activos y partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de estabilidad química, de estabilidad en suspensión y de administración de agentes activos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando están presentes dentro de un bote MDI, las cosuspensiones como se han descrito en la presente memoria pueden inhibir o reducir uno o más de los siguientes: la floculación de los agentes activos; la sedimentación o formación de crema diferenciales de las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión; la transformación mediada por solución de los agentes activos; y la pérdida de agentes activos hasta las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Dichas cualidades actúan para conseguir y conservar el comportamiento como aerosol a medida que la formulación de cosuspensión es emitida desde un MDI, de tal manera que se logren las características deseables de fracción de partículas finas, de dosis de partículas finas y de uniformidad de la dosis emitida y sustancialmente se mantengan durante el vaciado de un bote MDI en el que está contenida la formulación de cosuspensión. Además, las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación estable que proporcione características de dosificación consistentes, incluso para agentes activos potentes y alta-

mente potentes, aunque se utilice un medio de suspensión de HFA relativamente simple que no requiera modificación por la adición de, por ejemplo, codisolventes, antisolventes, agentes solubilizantes o adyuvantes.

5 Proporcionar una cosuspensión de acuerdo con la presente descripción puede simplificar también la formulación, administración y dosificación de los agentes activos deseados. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que consiguiendo una cosuspensión de partículas de agentes activos y partículas en suspensión, la administración, estabilidad física y dosificación de un agente activo contenido en dicha dispersión pueden ser controladas sustancialmente controlando el tamaño, la composición, la morfología y la cantidad relativa de las partículas en suspensión, y son menos dependientes del tamaño y la morfología de las partículas de agentes activos. Por otra parte, en realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden formular con un propulsor o sistema propulsor que no sea CFC sustancialmente libre de antisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes.

15 Las composiciones de cosuspensiones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación física y química de los agentes activos incluidos en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria pueden inhibir una o más de degradación química, floculación, agregación y transformación mediada por solución de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad química y de la suspensión proporcionadas por las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria permiten que las composiciones se dispensen de forma que logren la uniformidad de la dosis emitida ("DDU") deseable durante el vaciado de un bote MDI, aun cuando los agentes activos que se van a administrar sean muy potentes y se administren a dosis muy bajas.

20 Las composiciones de cosuspensiones como se han descrito en la presente memoria pueden conseguir una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en ellas. En una de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria alcanzan una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en ellas. En otra de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria alcanzan una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en ellas. Además, las composiciones de cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar sustancialmente el comportamiento de la FPF y la FPD durante el vaciado de un bote MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación aceleradas. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95% o más, del comportamiento original de la FPF o la FPD, incluso después de ser sometidas a condiciones de degradación aceleradas.

30 Las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria proporcionan la ventaja añadida de conseguir dicho comportamiento cuando se formulan usando propulsores que no sean CFC. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una o más de DDU, FPF o FPD deseadas, aunque sean formuladas con un medio de suspensión que incluya sólo uno más propulsores que no sean CFC y sin necesidad de modificar las características del propulsor que no sea CFC, tal como por adición de, por ejemplo, uno o más codisolvente, antisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

### Medio de suspensión

40 El medio de suspensión incluido en una composición descrita en la presente memoria incluye uno o más propulsores. En general, los propulsores adecuados para uso como medios de suspensión son los gases propulsores que se pueden licuar bajo presión a temperatura ambiente, y por inhalación o uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Además, es deseable que el propulsor seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión o partículas de agentes activos. Los propulsores compatibles ilustrativos incluyen hidrofluoroalcanos (HFA), compuestos perfluorados (PFC) y clorofluorocarbonos (CFC).

45 Los ejemplos específicos de propulsores que se pueden usar para formar el medio de suspensión de las cosuspensiones descritas en la presente memoria incluyen: 1,1,1,2-tetrafluoroetano ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ( $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-fluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones. Incluso además, propulsores adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de cadena corta; clorofluorocarbonos de  $\text{C}_{1-4}$  que contienen hidrógeno, tales como  $\text{CH}_2\text{ClF}$ ,  $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$ ,  $\text{CF}_3\text{CHClF}$ ,  $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$ ,  $\text{CHClFCHF}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$  y  $\text{CClF}_2\text{CH}_3$ ; fluorocarbonos de  $\text{C}_{1-4}$  que contienen hidrógeno (por ejemplo, HFA), tales como  $\text{CHF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2\text{CH}_3$  y  $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ; y perfluorocarbonos, tales como  $\text{CF}_3\text{CF}_3$  y  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

50 Fluorocarbonos específicos, o clases de compuestos fluorados, que se pueden utilizar como medios de suspensión incluyen, aunque sin limitación, fluoroheptano, fluorocicloheptano, fluorometilcicloheptano, fluorohexano, fluorociclohexano, fluoropentano, fluorociclopentano, fluorometilciclopentano, fluorodimetilciclopentanos, fluorometilciclobutano, fluorodimetilciclobutano, fluorotrimetilciclobutano, fluorobutano, fluorociclobutano, fluoropropano, fluorodióxidos, fluoropolímeros y fluorotrietilaminas. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con propulsores más volátiles.

Además de los fluorocarbonos e hidrofluoroalcanos antes mencionados, también se pueden usar como medios de suspensión diversos clorofluorocarbonos y compuestos fluorados sustituidos ilustrativos. A este respecto, también se pueden usar FC-11 ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ), FC-11 B1 ( $\text{CBr}_2\text{ClF}$ ), FC-11 B2 ( $\text{CBr}_2\text{ClF}$ ), FC12B2 ( $\text{CF}_2\text{Br}_2$ ), FC21 ( $\text{CHCl}_2\text{F}$ ), FC21 B1

(CHBrClF), FC-21 B2 (CHBr<sub>2</sub>F), FC-31 B1 (CH<sub>2</sub>BrF), FC113A (CCl<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>), FC-122 (CClF<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub>), FC-123 (CF<sub>3</sub>CHCl<sub>2</sub>), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF<sub>2</sub>), FC-141 (CH<sub>2</sub>ClCHClF), FC-141B (CCl<sub>2</sub>FCH<sub>3</sub>), FC-142 (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), FC-151 (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>Cl), FC-152 (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>F), FC-1112 (CClF=CClF), FC-1121 (CHCl=CFCl) y FC-1131 (CHCl=CHF), aunque reconociendo los posibles problemas ambientales que conllevan. En este sentido, cada uno de estos compuestos se puede usar, solo o en combinación con otros compuestos (es decir, fluorocarbonos menos volátiles) para formar las suspensiones estabilizadas descritas en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado de un solo propulsor. En otras realizaciones, se puede usar una combinación de propulsores para formar el medio de suspensión. En algunas realizaciones, se pueden mezclar compuestos relativamente volátiles con componentes de menor presión de vapor para proporcionar medios de suspensión que tengan características físicas especificadas seleccionados para mejorar la estabilidad o potenciar la biodisponibilidad del agente activo dispersado. En algunas realizaciones, los compuestos de menor presión de vapor comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarbonos) que tengan un punto de ebullición mayor que aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, los compuestos fluorado de menor presión de vapor para uso en el medio de suspensión pueden incluir bromuro de perfluorooctilo C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>Br (PFOB o perflubron), dicloro-fluorooctano C<sub>8</sub>F<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>, perfluorooctiletano C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (PFOE), bromuro de perfluorodecilo C<sub>10</sub>F<sub>21</sub>Br (PFDB) o perfluorobutiletano C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. En ciertas realizaciones, estos compuestos de menor presión de vapor están presentes en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos se pueden añadir directamente al medio de suspensión o pueden estar asociados con las partículas en suspensión.

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor que esté sustancialmente libre de materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes. Sin embargo, en otras realizaciones, dependiendo de la selección del propulsor, las propiedades de las partículas en suspensión, o la naturaleza de los agentes activos que se han de administrar, se pueden añadir materiales adicionales, tales como, por ejemplo, uno o más de un antisolvente, agentes solubilizantes, codisolvente o adyuvante adecuados, por ejemplo, para ajustar la presión de vapor, la estabilidad o la solubilidad de las partículas en suspensión. Por ejemplo, se pueden incorporar con el propulsor en el medio de suspensión propano, etanol, alcohol isopropílico, butano, isobutano, pentano, isopentano o un éter dialquílico, tal como éter dimetílico. Del mismo modo, el medio de suspensión puede contener un fluorocarbono volátil. En otras realizaciones, se pueden añadir al medio de suspensión uno o ambos de polivinilpirrolidona ("PVP") o polietilenglicol ("PEG"). La adición de PVP o PEG al medio de suspensión puede conseguir una o más características funcionales deseadas y en un ejemplo, se puede añadir PVP o PEG al medio de suspensión como inhibidor del crecimiento de cristales. En general, cuando se utilizan, hasta aproximadamente 1% p/p del propulsor puede comprender un codisolvente o adyuvante volátil, tal como un hidrocarburo o fluorocarbono. En otras realizaciones, el medio de suspensión puede comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p de codisolvente o adyuvante. Cuando se incluyen en el medio de suspensión PVP o PEG, dichos constituyentes pueden comprender hasta aproximadamente 1% p/p, o pueden comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión.

### Partículas de agentes activos

Las partículas de agentes activos incluidas en las cosuspensiones descritas en la presente memoria están formadas de un material capaz de ser dispersado y puesto en suspensión en el medio de suspensión y ser de un tamaño que facilite la administración de las partículas respirables desde la cosuspensión. En una realización, por lo tanto, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menor. En otras realizaciones, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado en un intervalo de aproximadamente 7 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm y de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 2 µm. En realizaciones adicionales, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado de 6 µm o menor, 5 µm o menor, 4 µm o menor o 3 µm o menor. En otra realización, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico de aproximadamente 4 µm o menor. En realizaciones adicionales, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado de aproximadamente 3 µm o menor, aproximadamente 2 µm o menor, aproximadamente 1,5 µm o menor y aproximadamente 1 µm o menor. Todavía en otras realizaciones, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado en un intervalo de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 1,3 µm y aproximadamente 1,9 µm.

Las partículas de agentes activos pueden estar formadas enteramente de agente activo o pueden estar formuladas de manera que incluyan uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En realizaciones específicas, un agente activo presente en las partículas de agentes activos puede ser completamente o sustancialmente cristalino. En otra realización, las partículas de agentes activos pueden incluir un agente activo presente tanto en estado cristalino como amorfo. Incluso en otra realización, las partículas de agentes activos pue-

den incluir un agente activo presente sustancialmente en estado amorfo. Incluso en otra realización más, cuando en las partículas de agentes activos están presentes dos o más agentes activos, al menos uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y al menos otro agente activo puede estar presente en estado amorfo. Todavía en otra realización, cuando en las partículas de agentes activos están presentes dos o más agentes activos, cada uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina. Cuando las partículas de agentes activos descritas en la presente memoria incluyen uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes se pueden seleccionar basándose en las propiedades físicas y químicas del agente activo utilizado. Por otra parte, los excipientes adecuados para la formulación de partículas de agentes activos incluyen los descritos en la presente memoria en asociación con las partículas en suspensión. En realizaciones específicas, por ejemplo, las partículas de agentes activos pueden estar formuladas con uno o más materiales de lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales o tensioactivos como se ha descrito, por ejemplo, en asociación con las partículas en suspensión.

En otras realizaciones que incluyen dos o más agentes activos, al menos uno de los agentes activos está incluido en las partículas de agentes activos en cosuspensión con las partículas en suspensión, mientras que al menos otro agente activo puede estar incluido en las partículas en suspensión utilizadas en la cosuspensión. Por ejemplo, se pueden añadir uno o más agentes activos a una solución de uno o más materiales de lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales o tensioactivos y secarse por pulverización para formar una o más especies diferentes de las partículas en suspensión que contiene el agente activo dentro del material que forma las partículas en suspensión.

Se puede emplear cualquier procedimiento adecuado para conseguir el agente activo micronizado para su inclusión en las composiciones descritas en la presente memoria. Se puede usar una variedad de procedimientos para crear partículas de agentes activos adecuadas para su uso en las formulaciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, micronización por procesos de molienda o trituración, procesos de cristalización o recristalización y procesos que usan precipitación en disolventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, secado por congelación y pulverización o liofilización. Las referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para la obtención de partículas micronizadas de agentes activos incluyen, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.063.138, la patente de EE.UU. nº 5.858.410, la patente de EE.UU. nº 5.851.453, la patente de EE.UU. nº 5.833.891, la patente de EE.UU. nº 5.707.634 y la publicación de patente internacional nº WO 2007/009164. Cuando las partículas de agentes activos incluyen el agente activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, las partículas micronizadas de agentes activos se pueden formar usando uno o más de los procedimientos anteriores y dichos procedimientos se pueden utilizar para conseguir partículas de agentes activos que tengan una distribución de tamaños y una configuración de partículas deseadas.

Las partículas de agentes activos se pueden proporcionar en cualquier concentración adecuada en el medio de suspensión. El agente activo incluido en las partículas de agentes activos es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión. En algunas realizaciones, el agente activo, a pesar de ser sustancialmente insoluble, presenta una solubilidad medible en el medio de suspensión. Sin embargo, incluso cuando el agente activo presenta una solubilidad medible en el medio de suspensión, las composiciones descritas en la presente memoria actúan para preservar la estabilidad física de dichos agentes activos. En particular, en realizaciones específicas, un agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria puede presentar suficiente solubilidad en el medio de suspensión, de tal manera que se disuelva en el medio de suspensión tanto como el 5% de la masa total de agente activo. Alternativamente, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado la disolución en el medio de suspensión de tanto como el 1% de la masa total del agente activo. En otra realización, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado la disolución en el medio de suspensión de tanto como el 0,5% de la masa total del agente activo. Incluso en otra realización, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado la disolución en el medio de suspensión de tanto como el 0,05% de la masa total del agente activo. Todavía en otra realización, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado la disolución en el medio de suspensión de tanto como el 0,025% de la masa total del agente activo.

Cuando sea apropiado, los agentes activos proporcionados en la composición, incluyendo aunque sin limitación los descritos específicamente en la presente memoria, se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos) o como ésteres, solvatos (hidratos), derivados o una de sus bases libres. Además, los agentes activos pueden estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o como sus mezclas. En este aspecto, se puede seleccionar la forma de los agentes activos para optimizar la actividad y/o estabilidad del agente activo y/o minimizar la solubilidad del agente activo en el medio de suspensión.

Debido a que las composiciones descritas permiten la administración reproducible de dosis muy bajas de agentes activos, en ciertas realizaciones, el agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria puede ser seleccionado de uno o más agentes activos potentes o altamente potentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más agentes activos potentes que se han a administrar a una dosis seleccionada entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 µg y 1 mg por descarga de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más agentes activos

potentes o altamente potentes que se han a administrar a una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 80 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg o entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg por descarga de un MDI. Además, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir uno o más agentes activos altamente potentes que se han a administrar a una dosis seleccionada entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 µg, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 µg y aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 µg por descarga de un MDI.

Una composición como se ha descrito en la presente memoria contiene una combinación de dos o más agentes activos. Por ejemplo, una combinación de dos o más especies de partículas de agentes activos puede ser puesta en cosuspensión con una sola especie de partículas en suspensión. Alternativamente, una composición puede incluir dos o más especies de partículas de agentes activos en cosuspensión con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión. Incluso además, una composición como se ha descrito en la presente memoria puede incluir dos o más agentes activos combinados dentro de una sola especie de partículas de agentes activos. Por ejemplo, cuando las partículas de agentes activos se formulan usando uno o más excipientes o adyuvantes además del agente activo, dichas partículas de agentes activos pueden incluir partículas individuales que incluyen dos o más agentes activos diferentes.

En ciertas realizaciones, un agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria es glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables.

El glicopirrolato se puede utilizar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos, tales como, por ejemplo, los descritos en la presente memoria. Como anticolinérgico, el glicopirrolato actúa como broncodilatador y proporciona un efecto antisecretor, que es una ventaja para su uso en la terapia de enfermedades y trastornos pulmonares caracterizados por el aumento de secreciones mucosas. El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Cuando sea apropiado, el glicopirrolato se puede usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácidos) o como ésteres o solvatos (hidratos). Además, el glicopirrolato puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una de sus mezclas. En este aspecto, se puede seleccionar la forma de glicopirrolato para optimizar la actividad y/o estabilidad del glicopirrolato y/o minimizar la solubilidad del glicopirrolato en el medio de suspensión. Los contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En realizaciones particulares de las composiciones descritas en la presente memoria, se utiliza la sal bromuro de glicopirrolato, es decir, bromuro de 3-[[[ciclopentil-hidroxifenilacetil]oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio], y se puede preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en la patente de EE.UU. n° 2.956.062.

Cuando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen glicopirrolato, en ciertas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 200 µg por descarga de un MDI, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 150 µg por descarga de un MDI y aproximadamente 18 µg y 144 µg por descarga de un MDI. En otras de dichas realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 200 µg, hasta aproximadamente 150 µg, hasta aproximadamente 75 µg, hasta aproximadamente 40 µg o hasta aproximadamente 20 µg por descarga. Incluso en otras realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada desde aproximadamente 18 µg por descarga, 36 µg por descarga o aproximadamente 72 µg por descarga. Con el fin de lograr dosis administradas deseadas como se ha descrito en la presente memoria, cuando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen glicopirrolato como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de glicopirrolato incluida en las composiciones se puede seleccionar entre, por ejemplo, aproximadamente 0,04 mg/mL y aproximadamente 2,25 mg/mL.

Las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un agente activo LABA. En dichas realizaciones, un agente activo LABA se puede seleccionar de formoterol y cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables. El formoterol se selecciona como el agente activo LABA. El formoterol se puede utilizar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos, tales como, por ejemplo, los descritos en la presente memoria. El formoterol tiene el nombre químico (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]formanilida y se utiliza comúnmente en composiciones farmacéuticas como la sal racémica fumarato dihidrato. Cuando sea apropiado, el formoterol se puede usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácidos) o como ésteres o solvatos (hidratos). Además, el formoterol puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una de sus mezclas. En este aspecto, la forma de formoterol se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del formoterol y/o minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Las sales farmacéuticamente aceptables de formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácidos fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico,

metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftaleno-carboxílico.

Los hidratos de formoterol están descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 3.994.974 y en la patente de EE.UU. nº 5.684.199. Las formas cristalinas específicas de formoterol y otros agonistas de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos están descritos, por ejemplo, en el documento WO 95/05805, y los isómeros específicos de formoterol están descritos en la patente de EE.UU. nº 6.040.344.

En realizaciones específicas, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es fumarato de formoterol y, en una de dichas realizaciones, el fumarato de formoterol está presente en forma de dihidrato. Cuando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen formoterol, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir formoterol a una concentración que consiga una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 30  $\mu\text{g}$ , aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{g}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{g}$  y 5  $\mu\text{g}$ , aproximadamente 2  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{g}$ , aproximadamente 5  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{g}$ , y 3  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  por descarga de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 30  $\mu\text{g}$ , hasta aproximadamente 10  $\mu\text{g}$ , hasta aproximadamente 5  $\mu\text{g}$ , hasta aproximadamente 2,5  $\mu\text{g}$ , hasta aproximadamente 2  $\mu\text{g}$  o hasta aproximadamente 1,5  $\mu\text{g}$  por descarga. Con el fin de conseguir dosis administradas deseadas como se ha descrito en la presente memoria, cuando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen formoterol como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de formoterol incluida en las composiciones se puede seleccionar entre, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 1 mg/mL, entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 0,5 mg/mL y entre aproximadamente 0,03 mg/mL y aproximadamente 0,4 mg/mL.

Las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un corticosteroide, budesonida.

Las composiciones descritas en la presente memoria incluyen budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar la dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 240  $\mu\text{g}$ , aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 120  $\mu\text{g}$ , y entre aproximadamente 30  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  por descarga de un MDI. Todavía en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 240  $\mu\text{g}$ , hasta aproximadamente 120  $\mu\text{g}$  o hasta aproximadamente 50  $\mu\text{g}$  por descarga de un MDI.

Una composición de cosuspensión como se ha descrito en la presente memoria puede incluir una combinación de agentes activos seleccionados de una combinación de formoterol y budesonida, y una combinación de glicopirrolato, formoterol y budesonida.

Con ayuda de la presente descripción, los expertos en la técnica apreciarán que se puede incorporar una amplia variedad de agentes activos en las suspensiones descritas en la presente memoria. La lista anterior de agentes activos es ilustrativa y no limitativa.

### Partículas en suspensión

Las partículas en suspensión incluidas en las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria actúan para facilitar la estabilización y liberación del agente activo incluido en las composiciones. Aunque se pueden usar diversas formas de partículas en suspensión, las partículas en suspensión se forman típicamente a partir de material farmacológicamente inerte que sea aceptable para inhalación y sea sustancialmente insoluble en el propulsor seleccionado. Generalmente, la mayoría de las partículas en suspensión tienen un tamaño en un intervalo respirable. En realizaciones particulares, por tanto, el MMAD de las partículas en suspensión no excederá aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , pero no será inferior a aproximadamente 500 nm. En una realización alternativa, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 750 nm. Incluso en otra realización, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . Cuando se utiliza en una realización para la administración por vía nasal desde un MDI, el MMAD de las partículas en suspensión está entre 10  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ .

Con el fin de conseguir partículas en suspensión respirables dentro de los intervalos de MMAD descritos, las partículas en suspensión presentarán típicamente un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En una realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen que no exceda de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen seleccionado entre aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , entre aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y entre aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

La concentración de partículas en suspensión incluidas en una composición de acuerdo con la presente descripción se puede ajustar, dependiendo de, por ejemplo, la cantidad de partículas de agentes activos y del medio de suspensión usados. En una realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración seleccionada desde aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 15 mg/mL, desde aproximada-

mente 3 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, desde 5 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL y aproximadamente 6 mg/mL. En otra realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 30 mg/mL. Incluso en otra realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 25 mg/mL.

- 5 Se selecciona la cantidad relativa entre las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos para conseguir una cosuspensión como se contempla en la presente memoria. Se puede conseguir una composición de cosuspensión en la que la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, sea superior a la de las partículas de agentes activos. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos puede estar entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, o alternativamente entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Alternativamente, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos puede ser superior a aproximadamente 1, tal como hasta aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150 y hasta aproximadamente 200, dependiendo de la naturaleza de las partículas en suspensión y de las partículas de agentes activos usadas. En otras realizaciones, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos se puede seleccionar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 60 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 170, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, aproximadamente 16, aproximadamente 60 y aproximadamente 170.

En otras realizaciones, la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, es menor que la de las partículas de agentes activos. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la masa de las partículas en suspensión puede ser tan baja como 20% de la masa total de las partículas de agentes activos. Sin embargo, en algunas realizaciones, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o ser igual a la masa total de las partículas de agentes activos.

Las partículas en suspensión adecuadas para uso en las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar formadas de uno o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la administración por inhalación y no se degraden ni disuelvan sustancialmente en el medio de suspensión. En una realización, se pueden utilizar como partículas en suspensión microestructuras perforadas, como se definen en la presente memoria. Excipientes ilustrativos que se pueden usar en la formulación de partículas en suspensión descrita en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación: (a) carbohidratos, por ejemplo, monosacáridos, tales como fructosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como sacarosa, lactosa, trehalosa, celobiosa, y similares; ciclodextrinas, tal como 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina; y polisacáridos, tales como rafinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, quitina, quitosano, inulina, y similares; (b) aminoácidos, tales como alanina, glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, y similares; (c) sales metálicas y orgánicas preparadas a partir de ácidos y bases orgánicos, tales como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, hidrocloreuro de trometamina, y similares; (d) péptidos y proteínas, tales como aspartamo, trileucina, seroalbúmina humana, colágeno, gelatina, y similares; (e) alditoles, tales como manitol, xilitol, y similares; (f) polímeros sintético o naturales o sus combinaciones, tales como polilactidas, polilactida-glicolidas, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, ácido hialurónico, polietilenglicoles; y (g) tensioactivos, incluyendo compuestos fluorados y no fluorados, tales como lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos y sus combinaciones.

Se utilizan fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas en la preparación de partículas en suspensión adecuadas para uso en las composiciones descritas en la presente memoria. El fosfolípido elegido es diesteroilfosfatidilcolina. Excipientes adicionales están descritos en la publicación de patente internacional n° WO 96/32149 y en las patentes de EE.UU. n° 6.358.530, 6.372.258 y 6.518.239.

En realizaciones particulares, las partículas en suspensión se pueden formar usando uno o más lípidos, fosfolípidos o sacáridos, como se ha descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, las partículas en suspensión incluyen uno o más tensioactivos. El uso de partículas en suspensión formadas de uno o más tensioactivos, o que los incorporan, pueden promover la absorción del agente activo seleccionado, aumentando con ello la biodisponibilidad. Las partículas en suspensión descritas en la presente memoria, tal como, por ejemplo, las partículas en suspensión formadas usando uno o más lípidos, se pueden formar para que presenten una rugosidad superficial deseada (aspereza), que puede reducir aún más las interacciones entre las partículas y mejorar la aerosolización al reducir el área superficial disponible para la interacción partícula-partícula. En realizaciones adicionales, si es apropiado, se podría usar un lípido, que se produce de forma natural en el pulmón, en la formación de las partículas en suspensión, de tal forma que las partículas en suspensión que tienen el potencial reduzcan la opsonización (y con ello reduzcan la fagocitosis por los macrófagos alveolares), proporcionando así una partícula de liberación controlada de vida más larga en el pulmón.

En otro aspecto, se pueden seleccionar las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones descritas en la presente memoria para aumentar la estabilidad en almacenamiento del agente activo seleccionado, de forma similar

a la descrita en la publicación de la patente internacional nº WO 2005/000267. Por ejemplo, en una realización, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables para la estabilización cristalina que tengan una Tg de al menos 55°C, al menos 75°C o al menos 100°C. Los formadores de cristales adecuados para uso en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, uno o más de tri-leucina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacaro-sa, trehalosa, lactosa y prolina. Ejemplos de excipientes formadores de cristales adicionales están descritos en las patentes de EE.UU. nº RE 37.872, 5.928.469, 6.258.341 y 6.309.671. Las partículas en suspensión incluyen, por ejemplo, cloruro de calcio, como se ha descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 7.442.388.

Las partículas en suspensión pueden ser diseñadas, dimensionadas y conformadas como se desee para propor-cionar características deseables de estabilidad y administración de los agentes activos. En una realización ilustrativa, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se ha descrito en la presente memoria. Cuando se utilizan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en la presente memoria, se pueden formar usando uno o más excipientes, como se ha descrito en la presente memoria. Por ejemplo, en realizaciones particulares, las microestructuras perforadas pueden incluir al menos uno de los si-guientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, ten-sioactivos fluorados biocompatibles y sus combinaciones, en particular los aprobados para uso pulmonar. Los ten-sioactivos específicos que se pueden usar en la preparación de microestructuras perforadas incluyen poloxámero 188, poloxámero 407 y poloxámero 338. Otros tensioactivos específicos incluyen ácido oleico o sus sales alcalinas. En una realización, las microestructuras perforadas incluyen más de aproximadamente 10% p/p de tensioactivo.

En algunas realizaciones, las partículas en suspensión se pueden preparar formando una emulsión del tipo aceite-en-agua, usando un aceite fluorocarbonado (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina), que se puede emulsionar con un tensioactivo, tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. La emulsión de perfluoro-carbono en agua resultante se puede procesar a continuación usando un homogeneizador de alta presión para re-ducir el tamaño de las gotitas de aceite. La emulsión de perfluorocarbono se puede alimentar a un secador por pul-verización, opcionalmente con una solución de agente activo, si se desea que incluya un agente activo dentro de la matriz de las microestructuras perforadas. Como es bien sabido, el secado por pulverización es un procedimiento en una etapa que convierte una alimentación líquida en una forma de partículas secas. El secado por pulverización se ha usado para proporcionar material farmacéutico en polvo para diversas vías de administración, incluyendo la inha-lación. Las condiciones de funcionamiento del secador por pulverización (tales como la temperatura de entrada y salida, el caudal de alimentación, la presión de atomización, el caudal del aire de secado y la configuración de la boquilla) se pueden ajustar para obtener el tamaño de partículas deseado para mejorar el rendimiento de las micro-estructuras secas resultantes. Dichos métodos de producción de microestructuras perforadas ilustrativas están des-critos en la patente de EE.UU. nº 6.309.623 de Weers et al.

Las microestructuras perforadas como se han descrito en la presente memoria se pueden formar también por liofili-zación y posterior molienda o micronización. La liofilización es un proceso de secado por congelación en el que se sublima el agua de la composición después de que se congela. Este proceso permite el secado sin temperaturas elevadas. Incluso en otras realizaciones, las partículas en suspensión se pueden producir usando un proceso de secado por congelación y pulverización, tal como está descrito en la patente de EE.UU. 5.727.333.

Además, las partículas en suspensión como se ha descrito en la presente memoria pueden incluir agentes de carga, tales como partículas poliméricas. Los polímeros poliméricos se pueden formar a partir de polímeros, copolímeros biocompatibles y/o biodegradables o sus mezclas. En una realización, se pueden usar polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, tales como copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados y polianhidri-dos biodegradables. Por ejemplo, se pueden usar polímeros erosionantes de la carga a base de poliésteres que in-cluyen poli(hidroxiácidos). Para formar partículas en suspensión se pueden usar poli(ácido glicólico) (PGA), po-li(ácido láctico) (PLA) o sus copolímeros. El poliéster puede incluir un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar formadas de poli(ácido D,L-láctico) y/o po-li(ácido D,L-láctico-co- glicólico) (PLGA), que incorporan un tensioactivo, tal como DPPC.

Otros potenciales candidatos de polímeros para uso en las partículas en suspensión pueden incluir poliamidas, poli-carbonatos, polialquilenos, tales como polietileno, polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), compuestos de polivinilo, tales como poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílico) y poli(ésteres vinílicos), polímeros de ácidos acrílico y metacrílico, celulosas y otros polisacáridos, y péptidos o proteínas, o sus copolímeros o mezclas. Los polímeros se pueden seleccionar o modificar para que tengan *in vivo* las tasas de estabilidad y de-gradación apropiadas para diferentes aplicaciones de administración controlada de fármacos.

En una realización de una composición, como se ha descrito en la presente memoria, que incluye uno o más de gli-copirrolato y budesonida como agente activo, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la ma-sa total de las partículas de agentes activos se puede seleccionar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15 y aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10. En una realiza-ción de una composición, como se ha descrito en la presente memoria que incluye la budesonida como agente acti-vo, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos se puede seleccionar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 1,5 y aproximada-mente 10 y entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 8. Incluso en otra realización, en la que una composición



como se ha descrito en la presente memoria incluye formoterol como agente activo, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del agente activo se puede seleccionar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125, aproximadamente 5 y aproximadamente 50, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10, y entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 8.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir dos o más especies de partículas en suspensión. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir una sola especie de partículas de agentes activos y dos o más especies de partículas en suspensión. Alternativamente, en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir dos o más especies de partículas de agentes activos combinadas con dos o más especies de partículas en suspensión. Aún más, las composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir partículas en suspensión que incluyen uno o más agentes activos incorporados en las partículas en suspensión. Cuando el agente activo está incorporado en las partículas en suspensión, las partículas en suspensión tendrán un tamaño respirable y pueden ser formuladas y producidas utilizando, por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente memoria en asociación con las partículas de agentes activos, las partículas en suspensión y los ejemplos experimentales proporcionados.

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria inhiben una o más de floculación, agregación y transformación mediada por solución del agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son adecuadas para administración por vía respiratoria por MDI de manera que consigan una uniformidad de la dosis emitida deseable ("DDU") de cada agente activo incluido en una combinación de dos o más agentes activos, incluso con combinaciones que incluyan agentes activos potentes y altamente potentes. Como se ilustra en detalle en los ejemplos incluidos en la presente memoria, incluso cuando se administran dosis muy bajas de dos o más agentes activos, las composiciones descritas en la presente memoria pueden conseguir una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI. En una de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI. Incluso en otra de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU para el agente activo de  $\pm 20\%$ , o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria sirven también para preservar sustancialmente el comportamiento de la FPF y la FPD durante el vaciado de un bote MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación aceleradas. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95%, o más, del comportamiento de la FPF y la FPD original durante el vaciado de un bote MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación aceleradas. Las composiciones descritas en la presente memoria proporcionan la ventaja añadida de conseguir dicho comportamiento cuando son formuladas usando propulsores que no sean CFC y eliminando o evitando sustancialmente los efectos de combinación experimentados con frecuencia con composiciones que incorporan múltiples agentes activos. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen uno o todos de un comportamiento deseado de la DDU, la FPF y la FPD cuando son formuladas con un medio de suspensión que incluye sólo uno o más propulsores que no sea CFC y sin necesidad de modificar las características del propulsor que no es CFC, tal como por adición de, por ejemplo, uno o más codisolvente, antisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

## Métodos

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria inhiben una o más de floculación, agregación y maduración de Ostwald del o de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad proporcionada por las composiciones descritas en la presente memoria permite que las composiciones sean dispensadas de manera que consigan una uniformidad de la dosis emitida ("DDU") deseable durante el vaciado de un bote MDI, incluso cuando el agente activo que se va a administrar es altamente potente y la dosis administrada del agente activo se selecciona de, por ejemplo, menos de uno de 100  $\mu\text{g}$ , 80  $\mu\text{g}$ , 40  $\mu\text{g}$ , 20  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{g}$ , 9  $\mu\text{g}$ , 8  $\mu\text{g}$ , 7  $\mu\text{g}$ , 6  $\mu\text{g}$ , 5  $\mu\text{g}$ , 4  $\mu\text{g}$ , 3  $\mu\text{g}$ , 2  $\mu\text{g}$ , 1  $\mu\text{g}$ , 0,5  $\mu\text{g}$  y 0,1  $\mu\text{g}$  por descarga del MDI. Como se ha descrito en detalle en los ejemplos incluidos en la presente memoria, incluso a dosis bajas de agentes activos altamente potentes, las composiciones descritas en la presente memoria pueden conseguir una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición. En una realización alternativa, las composiciones descritas en la presente memoria alcanzan una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición. Incluso en otra realización, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición.

Además, las composiciones de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar sustancialmente el comportamiento de la FPF y la FPD durante el vaciado de un bote MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación aceleradas. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95% o más, del comportamiento original de la FPF y la FPD, incluso cuando incorporan múltiples agentes activos. Las composiciones descritas en la presente memoria proporcionan la ventaja añadida de conseguir

dicho comportamiento cuando son formuladas usando propulsores que no son CFC. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una o todas de un comportamiento deseado de DDU, FPF y FPD cuando son formuladas con un medio de suspensión que incluye sólo uno o más propulsores que no son CFC y sin necesidad de modificar las características del propulsor que no es CFC, tal como por adición de, por ejemplo, uno o más codisolvente, antisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

Las características de estabilidad y físicas de las composiciones descritas en la presente memoria apoyan diversos métodos. Por ejemplo, en una realización, se proporciona en la presente memoria un método de formulación de una composición farmacéutica para administración por vía respiratoria de un agente activo. El método implica las etapas de proporcionar un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agentes activos y una o más especies de partículas en suspensión, como se ha descrito en la presente memoria, y combinar dichos constituyentes para formar una composición en la que las partículas de agentes activos se asocian con las partículas en suspensión y situar conjuntamente las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión de tal manera que se forme una cosuspensión como se ha descrito en la presente memoria. En una de dichas realizaciones, la asociación de las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a su diferente flotación en un propulsor. Como se apreciará, un método para formular una composición farmacéutica como se ha descrito en la presente memoria puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agentes activos en combinación con una o más especies de partículas en suspensión. Alternativamente, el método puede incluir proporcionar dos o más partículas en suspensión en combinación con una o más especies de partículas de agentes activos.

En realizaciones adicionales las composiciones descritas en la presente memoria apoyan, por ejemplo, métodos para formar formulaciones estabilizadas de agentes activos para administración a los pulmones, métodos para preservar la FPF y/o la FPD durante el vaciado de un bote MDI, métodos para administrar a los pulmones agentes activos potentes o altamente potentes y métodos para conseguir una DDU seleccionada de  $\pm 30\%$ , o mejor,  $\pm 25\%$ , o mejor, y  $\pm 20\%$ , o mejor, para fármacos potentes y altamente potentes administrados a los pulmones.

En los métodos que implican la administración a los pulmones de agentes activos utilizando composiciones descritas en la presente memoria, las composiciones pueden ser administradas por un MDI. Por tanto, en métodos particulares, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en la presente memoria, y el agente activo deseado se administra a los pulmones de un paciente por medio de una descarga del MDI. Por ejemplo, después de agitar el dispositivo MDI, el aplicador bucal se introduce en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente exhala profundamente de manera normal para vaciar los pulmones y luego realiza una respiración lenta y profunda, mientras acciona el cartucho del MDI. Cuando se ha producido la descarga, el volumen especificado de la formulación se desplaza hasta la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y en forma de una pulverización a alta velocidad se introduce en los pulmones de un paciente. En una realización, la dosis de agente activo emitida durante el vaciado de un bote MDI no es más del 20% mayor que la dosis media emitida y no es menos del 20% menor que la dosis media emitida.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una formulación estabilizada de agente activo para administración a los pulmones, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución de un agente activo en una formulación farmacéutica para administración a los pulmones. En una realización, se obtiene un medio de suspensión como se ha descrito en la presente memoria, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor HFA. También se obtienen o preparan partículas en suspensión como se ha descrito en la presente memoria. También se obtienen una o más especies de partículas de agentes activos, tal como se ha descrito en la presente memoria, y se combinan el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos para formar una cosuspensión en la que las partículas de agentes activos están asociadas con las partículas en suspensión y situadas conjuntamente con las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. Cuando se compara con el agente activo contenido en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha encontrado que las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción presentan una mayor tolerancia a la transformación mediada por solución y a la agregación irreversible de cristales, y por tanto pueden conducir a una mejor estabilidad y uniformidad de dosificación, permitiendo que la formulación de agentes activos sea algo inestable físicamente en el medio de suspensión solo.

En realizaciones específicas de métodos para preservar la FPF y/o la FPD proporcionada por una formulación farmacéutica para administración a los pulmones, se proporciona una cosuspensión respirable como se ha descrito en la presente memoria que es capaz de mantener la FPD y/o la FPF hasta dentro de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$  o incluso  $\pm 5\%$  de la FPD y/o la FPF iniciales, respectivamente, durante el vaciado de un bote MDI. Dicho comportamiento puede conseguirse incluso después de que la cosuspensión sea sometida a condiciones de degradación aceleradas. En una realización, se obtiene un medio de suspensión como se ha descrito en la presente memoria, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor HFA. También se obtienen o preparan partículas en suspensión como se ha descrito en la presente memoria. También se obtienen una o más especies de partículas de agentes activos, tal como se ha descrito en la presente memoria, y se combinan el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos para formar una cosuspensión en la que las partículas de agentes activos están asociadas con las partículas en suspensión y situadas conjuntamente con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Incluso después de exposición de dicha composición a uno o más episodios de ciclos de temperatura, la cosuspensión mantiene una FPD o FPF dentro de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 10\%$  o incluso  $\pm 5\%$  de los valores respectivos

medidos antes de la exposición de la composición a uno o más episodios de ciclos de temperatura.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva. Dichos métodos específicos incluyen la administración a los pulmones de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, y en ciertos de dichos métodos la administración a los pulmones de la composición farmacéutica se consigue administrando la composición usando un MDI. En ciertas realizaciones, se pueden utilizar las composiciones y sistemas descritos en la presente memoria para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de la terapia con otros fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otro enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de, por ejemplo, un LAMA, LABA, corticosteroides u otro agente activo como se ha descrito en la presente memoria, solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, se pueden usar las composiciones descritas en la presente memoria para tratar la inflamación pulmonar y la obstrucción asociadas a la fibrosis quística. En métodos específicos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva, la enfermedad o afección pulmonar se selecciona de las descritas específicamente en la presente memoria, y el método incluye la administración a los pulmones de un paciente de una composición de cosuspensión de acuerdo con la presente descripción por medio de un MDI, en donde la administración a los pulmones de dicha composición incluye la administración de uno o más agentes activos a una dosis o intervalo de dosis como se ha descrito en asociación con las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria.

### Sistemas inhaladores dosificadores

Como se ha descrito con relación a los métodos proporcionados en la presente memoria, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden usar en un sistema MDI. Los MDI se configuran para emitir una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una realización, un sistema MDI incluye un bote lleno de una formulación en fase líquida a presión, dispuesto en un accionador formado con un aplicador bucal. El sistema MDI puede incluir las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un medio de suspensión, al menos una especie de partículas de agentes activos y al menos una especie de partículas en suspensión. El bote usado en el MDI puede tener cualquier configuración adecuada, y en una realización ilustrativa, el bote puede tener un volumen que varía desde aproximadamente 5 mL hasta aproximadamente 25 mL, tal como, por ejemplo un bote que tiene un volumen de 19 mL. Después de agitar el dispositivo, el aplicador bucal se inserta en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente exhala profundamente de manera normal para vaciar los pulmones y luego realiza una respiración lenta y profunda mientras acciona el cartucho.

Dentro de un cartucho ilustrativo se encuentra una válvula dosificadora que incluye una cámara dosificadora capaz de alojar un volumen definido de la formulación (por ejemplo, 63  $\mu$ L o cualquier otro volumen adecuado disponible en válvulas dosificadoras comercialmente disponibles), que es liberado a una cámara de expansión en el extremo distal del vástago de la válvula cuando es accionada. El accionador retiene el bote y también puede incluir un orificio con una boquilla accionadora para recibir el vástago de la válvula dosificadora. Cuando se acciona, el volumen especificado de la formulación se desplaza hasta la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y en forma de una pulverización a alta velocidad se introduce en los pulmones de un paciente.

Cualquiera de los agentes activos y reactivos utilizados en los siguientes ejemplos están disponibles comercialmente o, con la ventaja de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria, los expertos en la técnica pueden prepararlos de acuerdo con procedimientos estándares de la bibliografía.\*\*\*

### Ejemplo 1 (referencia)

Se formaron partículas del agente activo constituido por glicopirrolato (bromuro 3-((ciclopentilhidroxi-fenilacetil)oxi)-1,1-dimetilpirrolidinio) por micronización del glicopirrolato usando un molino de chorro. La distribución de tamaños de partículas del glicopirrolato (GP) micronizado se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 2,1  $\mu$ m y 90% en volumen eran más pequeñas que 5  $\mu$ m.

Se prepararon partículas en suspensión como sigue: Se prepararon 500 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido. Se homogeneizaron 18,7 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,3 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Durante la homogeneización se añadieron lentamente 100 mL de PFOB. Después, se homogeneizó adicionalmente la emulsión gruesa resultante usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, Canadá) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pases.

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: Temperatura de entrada 95°C, temperatura de salida 72°C, caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, caudal total de gas 525 L/min. La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 2,9  $\mu$ m y la desviación

típica geométrica de la distribución era 1,8.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de las partículas de GP micronizado y la partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (PFP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Las masas deseadas y las dosis emitidas deseadas que suponen 20% de la descarga del accionador se recogen en la Tabla 1 para cinco configuraciones diferentes (las Configuraciones 1A a 1C que representan diferentes suspensiones de partículas de GP y partículas en suspensión; representando la Configuración 1D solo partículas de GP; representando la Configuración 1E solo partículas en suspensión). Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63  $\mu$ L I (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 12,4 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). Se prepararon inhaladores adicionales para la observación visual de la calidad de suspensión usando viales de vidrio.

Tabla 1: Resultados de cosuspensiones de glicopirrolato del Ejemplo 1

Identificación de la configuración	GP (mg/bote)	Partículas en suspensión (mg/bote)	Dosis emitida deseada ( $\mu$ g)	Dosis emitida ( $\mu$ g)	FPF (%)	MMAD ( $\mu$ m)
1A	3,4	61	16,5	17,8	41,3	3
1B	4,1	61	20	19,4	42,0	3
1C	4,1	15	20	19,2	42,7	3,2
1D	4,1	0	20	11,1-15,3	27,0	3
1E	0	61	-	-	53,6*	3,2

\* Basado en el análisis de DSPC.

Se evaluó el comportamiento como aerosol poco después de la preparación de acuerdo con USP <601> (Monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos). Para la determinación de la distribución de tamaños de partículas se utilizó un *Next Generation Impactor* (NGI) que funcionaba a un caudal de 30 L/min. Se insertaron botes de muestra en un accionador con dos descargas de residuos y dos descargas adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco descargas en el NGI con una garganta según USP unida. La válvula, el accionador, la garganta, las copas del NGI, las zonas y el filtro se lavaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico de fármacos. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las zonas 3 a través del filtro. El análisis de la uniformidad de la dosis emitida por uso se realizó empleando un aparato de muestreo de la uniformidad de dosis como se ha descrito en USP <601>. Se insertaron inhaladores y se cebaron como se ha descrito antes. Se recogieron dos descargas y se analizaron al principio, a la mitad y al final de su uso.

La observación visual de las Configuraciones en cosuspensión (1A, 1B, 1C) no mostró sedimentación de cristales de fármaco. La suspensión floculó lentamente y se formó una sola capa de crema homogénea similar a la de la Configuración de comparación 1E, que incluía solo partículas en suspensión. En contraste, las partículas de GP micronizado solas (Configuración 1D) floculaban y sedimentaban rápidamente. La Configuración 1B no mostró ninguna indicación de separación de partículas de GP de las partículas en suspensión incluso después de centrifugación a 35 g durante 20 minutos. Se observó el mismo resultado (es decir, falta de separación de partículas GP) cuando se centrifugó hasta 200 g. La Configuración 1C (baja concentración de suspensión) mostró una pequeña cantidad de cristales de GP que sedimentaban después de centrifugación a 35 g durante 20 minutos.

Aunque las configuraciones en cosuspensión conseguían una dosis emitida dentro del 10% de la deseada, las partículas de GP en suspensión solas mostraron mucha mayor variabilidad en la dosis emitida en un intervalo significativamente por debajo del deseado. La fracción de partículas finas con respecto a la configuración 1D fue mejorada en más de 50%. Los MMAD de las configuraciones en cosuspensión eran aceptables y dependían de la concentración de la suspensión de las partículas en suspensión. Se analizó la uniformidad de la dosis emitida por uso para las Configuraciones 1B y 1C. Todas las dosis individuales emitidas estaban dentro de  $\pm$  20% del valor medio. Los resultados mostraron que los cristales de fármaco que formaban las partículas de GP estaban asociados a las partículas en suspensión, formándose una cosuspensión y el comportamiento como aerosol de la cosuspensión estaba determinado principalmente por las partículas en suspensión.

La asociación entre los cristales de GP y las partículas en suspensión era lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotación, puesto que se observó que los cristales de GP no se separaban de las microestructuras perforadas y se inhibía la sedimentación de los cristales

**Ejemplo 2 (referencia)**

5 Se formaron partículas de glicopirrolato (GP) por micronización utilizando un molino de chorro. Se prepararon partículas en suspensión como se ha descrito en el Ejemplo 1. La distribución de tamaños de partícula del GP micronizado se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,7 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,1 µm. Se prepararon cinco lotes diferentes de inhaladores dosificadores. Para las Configuraciones 2A, 2B y 2C la concentración total de DSPC, CaCl<sub>2</sub> y GP en el material de alimentación fue 40 mg/m y para las Configuraciones 2D y 2E se duplicó esta concentración.

10 Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de las partículas de GP y las partículas en suspensión en botes como se ha descrito en el Ejemplo 1. No se utilizaron otros excipientes. Las masas deseadas fueron 4 mg/bote para las partículas de GP y 60 mg/bote para las partículas en suspensión, lo que da como resultado una relación entre las partículas en suspensión y las partículas de GP de 15 para las configuraciones 2A y 2D. Las masas deseadas fueron 5,1 mg/bote para las partículas de GP y 51 mg/bote para las partículas en suspensión, lo que da como resultado una relación entre las partículas en suspensión y las partículas de GP de 10 para la Configuración 2B. Las masas deseadas fueron 8 mg/bote para las partículas de GP y 60 mg/bote para las partículas en suspensión, lo que da como resultado una relación entre las partículas en suspensión y las partículas de GP de 7,5 para las configuraciones 2C y 2E. El propulsor y el sistema de cierre del recipiente fueron como se han descrito en el Ejemplo 1.

15 Los cristales de GP se colocaron en HFA 134a en un bote bajo presión y se equilibraron durante 3 semanas a temperatura ambiente para determinar su solubilidad en el propulsor. Las muestras se filtraron bajo presión a temperatura ambiente a través de filtros con una anchura de poros de 0,22 µm. El filtrado se evaporó y el GP disuelto en metanol se analizó por cromatografía. Se encontró una solubilidad de 0,17 ± 0,07 µg/g. Utilizando este valor se determinó que 2,1 µg o 0,05% de GP estaba presente en el recipiente disuelto en el propulsor. Publicaciones anteriores enseñan que material microcristalino con una solubilidad medible en el propulsor no será físicamente estable debido a la transformación mediada por solución [N. C. Miller, *The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations*, en: P. A. Byron, Ed., *Respiratory Drug Delivery*, CRC Press, 1990, p. 250], o que agentes activos con solubilidad por encima de 0,1 µg/g deben formularse con un adyuvante para impedir una transformación mediada por solución [P. Rogueda, *Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery*, *Expert Opin. Drug Deliv.* 2, 625-638, 2005]

20 Los inhaladores dosificadores llenos se almacenaron con la válvula hacia abajo sin envoltura en dos condiciones diferentes: 1) refrigerados a 5°C; y 2) a temperatura ambiente de 25°C/60% de HR. Se realizaron en diferentes tiempos ensayos de comportamiento como aerosol y de uniformidad de la dosis emitida como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados, que se resumen en la Tabla 2, muestran una fracción de partículas finas estable en condiciones refrigeradas y a temperatura ambiente.

Tabla 2: Fracción de partículas finas de las Configuraciones del Ejemplo 2

Nº	Almacenamiento	FPF en%			
		Inicial	2 meses	3 meses	6 meses
2A	5°C	49	51	52	-
	25°C/60% de HR		48	51	-
2B	25°C/60% de HR	50	46	49	48
2D	5°C	51	54	54	-
	25°C/60% de HR		46	49	49

40 Las Configuraciones 2C y 2E se sometieron a un ensayo de ciclos de temperatura. Los botes se sometieron a 5°C y 40°C alternando entre las temperaturas cada 6 horas con una duración total de doce semanas. La fracción de partículas finas era 53% para ambas configuraciones al comienzo del estudio. Después de doce semanas de ciclo la FPF se mantuvo sin cambios, es decir, en 55% para la Configuración 2C y en 53% para la Configuración 2E.

Se analizó la uniformidad de la dosis emitida por uso a los 1, 2 y 6 meses. Todas las dosis individuales emitidas estaban dentro de  $\pm 20\%$  del valor medio. Las Figuras 1 y 2 muestran las distribuciones de tamaños de partículas de aerosol, medidas por el NGI para las Configuraciones 2A y 2B, respectivamente. También se muestran las cantidades de fármaco recuperado del accionador, y desde el orificio de inducción (garganta) y de su adaptador al aplicador bucal. Las masas recuperadas se expresan como porcentaje de la dosis nominal. Para la Configuración 2A, se muestran los duplicados individuales de la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas a las 4, 8 y 12 semanas y para la configuración 2B a las 8, 12 y 24 semanas. Aunque hay una fracción medible del GP en suspensión disuelto en el propulsor, no hay pruebas de un engrosamiento de las distribuciones de tamaños. Por otra parte, como se pone de manifiesto por estos ejemplos, el comportamiento como aerosol de una cosuspensión con adecuadas relaciones entre las partículas en suspensión y las partículas de GP está determinado en gran medida por las partículas en suspensión.

**Ejemplo 3 (referencia)**

Se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 1 varios lotes similares de partículas en suspensión. Las partículas en suspensión se combinaron con partículas de glicopirrolato (GP) que fueron micronizadas en diferentes grados, utilizando dos tipos diferentes de molinos de chorro con diversos parámetros de molienda. El diámetro óptico y la distribución de tamaños de partículas de las partículas de GP micronizado se determinaron por difracción con láser. La Tabla 3 muestra los valores  $d_{50}$  y  $d_{90}$  para los diferentes lotes de material micronizado utilizado.  $d_{50}$  y  $d_{90}$  indican el tamaño de partículas en el que la distribución de volumen acumulativo dado por el instrumento de determinación del tamaño de partículas llega a 50% y 90%, respectivamente.

Se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 1 doce lotes diferentes de inhaladores dosificadores. En todos los casos la concentración de la suspensión de partículas de GP en HFA 134a estaba en el intervalo de 0,32 - 0,45 mg/mL y la concentración de la suspensión de las partículas en suspensión estaba en el intervalo de 5,8 - 6,1 mg/mL. Las configuraciones se consideraron suficientemente similares para reunir los datos de un meta-análisis presentado en este Ejemplo.

Los inhaladores dosificadores llenos se almacenaron con la válvula hacia abajo y sin envoltura en dos condiciones diferentes: refrigerados a 5°C y a temperatura ambiente controlada a 25°C/60% de HR. Se llevaron a cabo en diferentes tiempos, análisis de comportamiento como aerosol como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados no mostraron ninguna tendencia estadísticamente significativa en función de tiempo hasta las doce semanas de almacenamiento. No fue discernible ninguna diferencia entre el almacenamiento a temperatura ambiente y el almacenamiento con refrigeración. Por lo tanto, se reunieron los resultados de diferentes condiciones de estrés y tiempos para determinar cómo la distribución de tamaños de partículas del material micronizado afecta al comportamiento como aerosol.

La Tabla 3 resume los resultados del MMAD del meta-análisis. La primera columna describe las seis diferentes Configuraciones. La segunda columna identifica cómo se utilizaron muchos de los lotes individuales en la recopilación de los datos para la configuración respectiva. La tercera columna contiene el número de determinaciones del MMAD individual usadas para calcular el valor medio del MMAD para la configuración respectiva. Las columnas cuatro y cinco muestran los  $d_{90}$  y  $d_{50}$  del material micronizado utilizado para la fabricación de las cosuspensiones. Los resultados están ordenados por el valor de  $d_{90}$  de grueso a fino. Las dos últimas columnas muestran el valor medio del MMAD y la desviación típica.

Tabla 3: Resultados del MMAD reunidos de 12 cosuspensiones de glicopirrolato, ordenados por el  $d_{90}$  de las partículas de glicopirrolato micronizado.

ID del lote	Número de lotes	Número de mediciones de MMAD	$d_{90}$ (µm)	$d_{50}$ (µm)	Valor medio del MMAD (µm)	Desviación típica
3A	3	21	5,0	1,8	4,0	0,28
3B	2	9	4,9	2,1	4,1	0,37
3C	1	6	4,8	1,8	3,6	0,12
3D	1	4	4,3	1,7	3,5	0,22
3E	3	20	4,1	1,6	3,7	0,28

ID del lote	Número de lotes	Número de mediciones de MMAD	d <sub>90</sub> (µm)	d <sub>50</sub> (µm)	Valor medio del MMAD (µm)	Desviación típica
3F	2	10	3,5	1,7	3,6	0,10

Estos resultados muestran una débil dependencia del MMAD del d<sub>90</sub> del material micronizado. Un análisis similar para el d<sub>50</sub> no mostró ninguna tendencia estadísticamente significativa. Se puede concluir que los cambios en la distribución de tamaños del material micronizado (por ejemplo, diferentes lotes de materiales micronizados o inducidos por transformaciones mediadas por solución) conducen a sólo pequeñas diferencias en la distribución de tamaños del aerosol emitido desde el inhalador dosificador.

**Ejemplo 4 (referencia)**

Se formaron partículas de glicopirrolato (GP) micronizado analizadas como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se determinó el diámetro óptico de las partículas de GP micronizado y el 50% en volumen de las partículas de GP micronizado eran menores que 1,7 µm y el 90% en volumen eran menores que 3,8 µm.

Se prepararon, como se ha descrito en Ejemplo 1, cinco lotes de partículas en suspensión. Los lotes diferían en concentración, C<sub>F</sub>, y la fracción en volumen de PFOB, VPFOB, de la emulsión alimentada antes del secado por pulverización, variando desde 20 mg/mL hasta 160 mg/mL y desde 20% hasta 40%, respectivamente. Las diferentes configuraciones se han descrito en la Tabla 4.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de GP micronizado y de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen de 15 mL. Las concentraciones de suspensión deseadas y las relaciones entre las partículas en suspensión y las partículas de GP se dan en la Tabla 4 para los 26 viales diferentes analizados. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 10 g o 12 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos.

Como se ha descrito en el Ejemplo 1, las partículas de GP micronizado formuladas solas floccularon y sedimentaron rápidamente. Los viales de vidrio en este ejemplo se dejaron reposar durante al menos 24 horas sin agitación y luego se analizó por observación visual si las partículas de GP cristalino estaban completamente en cosuspensión. Para los viales marcados con "Sí" en la Tabla 4, no se observaron partículas de GP en el fondo de los viales, excepto para muy pocas partículas extrañas en algunos viales. Las partículas extrañas ocasionales también eran visibles en una cantidad muy baja similar en viales llenos con solo partículas en suspensión. Para los viales marcados "parcial", una fracción de las partículas de GP era visible en el fondo del vial.

Tabla 4: Observaciones de la cosuspensión para configuraciones de glicopirrolato con diversas relaciones entre partículas en suspensión y partículas de glicopirrolato.

	C <sub>F</sub> en mg/mL	V <sub>PFOB</sub> (%)	C <sub>s</sub> (mg/mL)	Relación entre partículas en suspensión y partículas de glicopirrolato	Cosuspensión
Nº			Partículas en suspensión		
4A	20	40	1,8	3,8	Parcial
	20	40	7,2	15	Sí
4B	40	40	3,0	1,9	Parcial
	40	40	1,8	3,8	Parcial
	40	40	3,0	3,8	Sí

ES 2 589 135 T3

	C <sub>F</sub> en mg/mL	V <sub>PFOB</sub> (%)	C <sub>s</sub> (mg/mL)	Relación entre partículas en suspensión y partículas de glicopirrolato	Cosuspensión
Nº			Partículas en suspensión		
	40	40	6,0	3,8	Sí
	40	40	9,0	5,6	Sí
	40	40	3,0	7,5	Sí
	40	40	6,0	7,5	Sí
	40	40	9,0	11,3	Sí
	40	40	6,0	15	Sí
	40	40	7,2	15	Sí
	40	40	9,0	22,5	Sí
4C	80	20	3,0	1,9	Parcial
	80	20	3,0	3,8	Parcial
	80	20	6,0	3,8	Sí
	80	20	9,0	5,6	Sí
	80	20	3,0	7,5	Sí
	80	20	6,0	7,5	Sí
	80	20	9,0	11,3	Sí
	80	20	6,0	15	Sí
	80	20	9,0	22,5	Sí
4D	80	40	1,8	3,8	Parcial
	80	40	7,2	15	Sí
4E	160	40	1,8	3,8	
	1	40	7,2	15	Sí

**Ejemplo 5 (referencia)**

Partículas de glicopirrolato (GP) se micronizaron con un molino de chorro y se analizaron como se ha descrito en el Ejemplo 1. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,7 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,4 µm.

5

Se prepararon seis lotes de partículas en suspensión por secado por pulverización como se ha descrito en el Ejem-



plo 1. La Configuración 5A se secó por pulverización a partir de una emulsión.

La Configuración 5B se preparó de manera similar pero usando dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) en lugar de DSPC. La Configuración 5C se secó por pulverización a partir de una solución etanólica. Para las Configuraciones 5D, 5E y 5F, los sacáridos se secaron por pulverización a partir de una solución acuosa. Los parámetros de secado por pulverización para todas las configuraciones se recogen en la Tabla 5a.

5

Tabla 5a: Configuraciones de las partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 5.

Lote Nº	Composición del polvo (% p/p)	Composición de la alimentación (% v/v)	C <sub>F</sub> (mg/mL)	Parámetros del secado por pulverización			
				Caudal de alimentación (mL/min)	T <sub>entrada</sub> (°C)	T <sub>salida</sub> (°C)	Caudal total de gas (L/min)
5A	93,5% de DSPC	80% de H <sub>2</sub> O	40	2.4	95	72	526
	6,5% de CaCl <sub>2</sub>	20% de PFOB					
5B	92,9% de DPPC	70% de H <sub>2</sub> O	60	2.4	95	67	525
	7,1% de CaCl <sub>2</sub>	30% de PFOB					
5C	100% de DSPC	95% de etanol	100	5	95	70	520
		5% de PFOB					
5D	100% de lactosa	100% de H <sub>2</sub> O	100	4	95	70	668
5E	100% de trehalosa	100% de H <sub>2</sub> O	10	2,4	100	68	527
5F	100% de trehalosa	100% de H <sub>2</sub> O	89	4	100	71	670

La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión se determinó por difracción con láser. El diámetro óptico mediano en volumen, VMD, y la desviación típica geométrica, GSD, para las diferentes configuraciones se dan en la Tabla 5b.

10

Tabla 5b: Características de las configuraciones de las partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 5.

Lote Nº	VMD (µm)	GSD	Separación	Cosuspensión	Comentario
5A	3,6	1,8	Creimas	Sí	Ninguno o pocos cristales visibles en el fondo de los viales
5B	3,6	1,8	Creimas	Sí	
5C	1,2	1,9	Creimas	Parcial	
5D	1,7	2,3	Sedimentos	Sí	Hace que cristales de GP sedimenten con las partículas en suspensión
5E	0,9	1,7	Sedimentos	Sí	
5F	1,7	2,4	Sedimentos	Sí	

Las micrografías electrónicas de las partículas en suspensión mostraron una variedad de morfologías, resumidas en la Figura 3. Las partículas que se secaron por pulverización a partir de emulsión, 5A y 5B, tenían alta porosidad y baja densidad. Las partículas de DSPC secadas por pulverización a partir de una solución etanólica, 5C, mostraron

15

un tamaño de partículas mucho más pequeño sin porosidad apreciable, lo que indica una alta densidad. Todos los sacáridos produjeron partículas lisas sin porosidad visible. La Configuración 5E tenía las partículas más pequeñas, como era de esperar debido a su baja concentración de alimentación.

5 Se prepararon inhaladores dosificadores pesando 4 mg de partículas de GP micronizado y 60 mg de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen de 15 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63  $\mu$ L (Valois DF30/63 RCU, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,5 mL de HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 10 30 minutos. Se prepararon inhaladores adicionales solo con partículas en suspensión como controles para cada configuración.

Las partículas en suspensión de los Ejemplos 5A, 5B, y 5C, tenían densidades verdaderas menores que la del propulsor. Dichas partículas formaron una capa de crema y se analizaron para determinar la presencia de una cosuspensión como se ha descrito en el Ejemplo 4. No había partículas de GP visibles en el fondo de los viales para las Configuraciones 5A y 5B. La Configuración 5C formó una cosuspensión parcial.

15 Las partículas de sacárido sedimentaron debido a que tenían una densidad verdadera mayor que la del propulsor. Sin embargo, todos los viales de control para las configuraciones de sacáridos mostraron una velocidad de sedimentación significativamente más rápida que las partículas de GP micronizado solas. En las Configuraciones 5D, 5E y 5F la velocidad de sedimentación fue similar a la de los viales de control con las partículas en suspensión solas y más rápida que las partículas de GP micronizado solas, lo que demostró la asociación de los cristales de GP con las 20 partículas en suspensión. En estos casos se formó una cosuspensión. La Figura 4 muestra un ejemplo de este comportamiento para la Configuración 5D. El vial de vidrio se observó un minuto después de agitación. La cosuspensión ya se había sedimentado dejando una capa transparente de propulsor, mientras que en el control que contenía las partículas de GP solo, la mayoría de los cristales estaban todavía en suspensión en el propulsor.

#### Ejemplo 6 (referencia)

25 Se micronizó glicopirrolato (GP) utilizando un molino de chorro hasta un diámetro óptico mediano en volumen ( $d_{50}$ ) de 1,4  $\mu$ m, teniendo el 90% de la distribución acumulativa un diámetro óptico en volumen ( $d_{90}$ ) por debajo de 3,0  $\mu$ m. Se prepararon partículas en suspensión de manera similar a las del Ejemplo 1. Se prepararon botes MDI utilizando botes recubiertos con FEP (Presspart, Blackburn, Reino Unido) para proporcionar productos con dosis medida de 5,5  $\mu$ g de GP por descarga y 44  $\mu$ g de GP por descarga que se correlacionan con aproximadamente 4,5  $\mu$ g por 30 descarga y 36  $\mu$ g por descarga de dosis de GP emitidas desde válvulas de EPDM de 50  $\mu$ L (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Las formulaciones contenían 6 mg/mL de partículas en suspensión. La preparación del MDI se realizó utilizando un recipiente de adición de fármacos (abreviadamente DAV por la expresión inglesa *Drug Addition Vessel*) añadiendo primero la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, llenando luego con el GP microcristalino, y 35 añadiendo por último, a la parte superior la otra mitad de las partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L y se inundó con el propulsor HFA 134a y luego se mezcló. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo en 21-23°C durante toda la producción de los lotes. Después de la recirculación del lote durante 30 minutos se llenaron los botes con la mezcla de suspensión a través de la válvula. A continuación se seleccionaron al azar botes de muestra para el análisis total de los botes para asegurar las cantidades correctas de 40 formulación. El lote de MDI con cosuspensión recientemente preparado, se puso luego en cuarentena de una semana antes del análisis inicial del comportamiento del producto. Además, los botes de cada lote se sometieron a un estudio de estabilidad con ciclos de temperatura. Los botes se sometieron a -5°C y 40°C alternando entre las temperaturas cada 6 horas durante un total de 84 ciclos (3 semanas) y 168 ciclos (6 semanas).

45 Cada lote se analizó para determinar la uniformidad de la dosis emitida durante la vida del bote y la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas por el *Next Generation Impactor* (NGI) de acuerdo con USP <601>. Las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas iniciales y sometidas al ciclo de temperaturas, medidas por el NGI se muestran en las Figuras 5 y 6. También se muestran las cantidades de fármaco recuperadas del vástago de la válvula y del accionador (denominada dosis real) y desde el orificio de inducción (garganta) y su adaptador al aplicador bucal. Las masas recuperadas se expresan como porcentaje de la dosis nominal. Después de 168 ciclos, el % de FPF (dosis real) no es significativamente diferente del inicial. Un resumen de la estabilidad de la fracción de partículas finas se muestra en la Tabla 6. La fracción de partículas finas se mantuvo sin cambios durante 168 ciclos, lo 50 que ilustra la estabilidad de las cosuspensiones de GP descritas en esta memoria en un intervalo de dosis de GP.

Tabla 6. Estabilidad durante el ciclo de temperaturas de la fracción de partículas finas del GP cristalino en cosuspensión con partículas en suspensión en dos dosis en MDI que contenía HFA 134a

Tiempo	40,5 µg por descarga (% de FPF en la dosis real)	36 µg por descarga (% FPF en la dosis real)
Inicial	60,9	57,4
3 semanas (84 ciclos)	61,9	58,0
6 semanas (168 ciclos)	60,6	59,0

5 La dosis emitida durante la vida de los botes de MDI se muestra en las Figuras 7 y 8. No se observa ningún cambio en la dosis emitida desde el principio hasta la mitad del bote y un aumento de ~10% desde la mitad hasta el final del bote. El cambio desde la mitad hasta el final se está anticipa basándose en las pérdidas por evaporación del propulsor a medida que se vacía el bote. Las Figuras 7 y 8 demuestran la uniformidad de la dosis emitida deseable para el MDI para dosis tan bajas como 4,5 µg por descarga.

**Ejemplo 7 (referencia)**

10 Se prepararon botes MDI que contenían una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL y que proporcionaban una dosis medida de 36 µg por descarga con un volumen de válvula de 50 µL de acuerdo con el Ejemplo 6. El GP micronizado tenía un  $d_{50}$  y un  $d_{90}$  de 1,6 µm y 4,1 µm, respectivamente, y las partículas en suspensión se prepararon similarmente al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los botes se almacenaron sin embalaje protector a 25°C y 60% de HR y se almacenaron durante 12 meses. Cada lote se analizó para determinar la uniformidad de la  
 15 dosis emitida durante la vida del bote y la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas por el *Next Generation Impactor* (NGI) de acuerdo con USP <601>. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas se determinó por el NGI a las 2 semanas, 1, 2, 3, 6 o 12 meses. La fracción de partículas finas, como porcentaje de la dosis real de GP, en el muestreo inicial fue 50,2%. No se observó ningún cambio significativo en la fracción de partículas finas durante los 12 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de HR sin envoltura de papel de aluminio, con FPF de  
 20 47,7% después de 12 meses. La Figura 9 proporciona una vista de toda la distribución de tamaños aerodinámicos para cada una de las muestras de estabilidad que demuestran una consistencia deseable en la emisión del aerosol. Un resumen de la fracción de partículas finas se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Estabilidad de la fracción de partículas finas de GP cristalino en cosuspensión con partículas en suspensión en MDI que contenía HFA 134a almacenado a 25°C y 60% de HR sin embalaje protector.

Tiempo	% FPF (dosis real)
Inicial	50,2
2 semanas	46,1
1 mes	42,0
2 meses	46,0
3 meses	48,9
6 meses	47,7
12 meses	47,7

25

**Ejemplo 8 (referencia)**

Se prepararon botes MDI con glicopirrolato que contenían 36 µg por descarga como se ha descrito en el Ejemplo 6, empaquetados en un envoltura de papel de aluminio sellada por calor que contenía desecante, y sometidos a ciclos de temperaturas durante 6 semanas (6 horas a -5°C y 6 horas a 40°C). Se analizó la uniformidad de la dosis emitida

de glicopirrolato por uso en los tiempos 0, 2, 4 y 6 semanas. La dosis media emitida de glicopirrolato de cada lote en cada periodo de tiempo estaba dentro de  $\pm 15\%$  del valor medio, con una excepción, como se demuestra en la Figura 10. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas, medida por NGI permaneció inalterada después de 168 ciclos de temperaturas como se muestra en la Figura 11.

#### 5 Ejemplo 9 (referencia)

Se prepararon botes MDI con glicopirrolato que contenían 24  $\mu\text{g}$  por descarga como se ha descrito en el Ejemplo 6 y se almacenaron durante seis semanas a 50°C bajo humedad ambiente. Otro lote se almacenó durante 8 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa. Incluso otro lote se almacenó durante 12 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa. La fracción de partículas finas (FPF) inicial fue 59,3%. La FPF, 58,4%, del bote almacenado durante 6 semanas a 50°C se mantuvo inalterada en comparación con la inicial. La FPF inicial de un lote almacenado a 40°C se mantuvo inalterada después de 8 y 12 semanas, FPF 56,8 y 57,6%, respectivamente. Las distribuciones de los tamaños aerodinámicos de partículas, medidas por el NGI se muestran en la Figura 12. El MMAD permaneció relativamente inalterado después de 6 semanas a 50°C, 3,94  $\mu\text{m}$ , y hasta 12 semanas a 40°C, 3,84  $\mu\text{m}$ , en comparación con el valor inicial de 3,54  $\mu\text{m}$ . Además, la FPF y las cantidades de glicopirrolato recuperadas del vástago de la válvula y del accionador, y desde el orificio de inducción (garganta) y su adaptador al aplicador bucal, permanecieron relativamente inalteradas durante 3 meses a temperaturas elevadas, como se muestra en la Figura 12.

#### Ejemplo 10 (referencia)

Se prepararon inhaladores dosificadores que incluían composiciones farmacéuticas de fumarato de formoterol como se describe en la presente memoria. El fumarato de formoterol, fumarato de ( $\pm$ )-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, también conocido como fumarato de ( $\pm$ ) 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2 -[[[(RS)-p-metoxi- $\alpha$ -metilfenetil]amina]etil]formanilida dihidrato, se micronizó para formar partículas del agente activo. La distribución de tamaños de partículas del fumarato de formoterol (FF) micronizado se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,6  $\mu\text{m}$  y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,9  $\mu\text{m}$ .

Las partículas en suspensión se prepararon como sigue: Se prepararon 503 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido. 20,6 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,9 g de cloruro de calcio se homogeneizaron en 403 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Durante la homogeneización se añadieron lentamente 100 mL de PFOB. Después, la emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, Canadá) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pases.

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: Temperatura de entrada 95°C, temperatura de salida 71°C, caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, caudal total de gas 498 L/min. La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas en suspensión era menor que 3  $\mu\text{m}$  y la desviación típica geométrica de la distribución era 1,9.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de partículas del agente activo micronizado y de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen de 15 mL. Las masas deseadas y la dosis emitida deseada que supone el 20% de la deposición del accionador se dan en la Tabla 8 para tres configuraciones diferentes. Para cada configuración, se llenaron frascos de vidrio adicionales con la cantidad respectiva de partículas de agente activo FF sin ningún tipo de partículas en suspensión. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63  $\mu\text{L}$  (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 11 g (9,1 mL a 25°C) de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos.

45 Tabla 8: Dosis deseadas de cosuspensiones de fumarato de formoterol del Ejemplo 10

Configuración N°	Partículas de agente activo FF, $\mu\text{g}$ /bote	Partículas en suspensión, mg/bote	Dosis emitida deseada, $\mu\text{g}$	Relación entre las partículas en suspensión y las partículas del ingrediente activo
6A	300	50	1,7	167
6B	860		4,6	58
6C	3010		16,5	16,6

La observación visual de las configuraciones en cosuspensión (6A, 6B, 6C) no mostró sedimentación del FF cristalino que forman las partículas del agente activo. La suspensión floculó lentamente y formó una sola capa de crema homogénea. Para todas las concentraciones analizadas las partículas del agente activo micronizado solas sedimentaron rápidamente. En la Figura se muestra imágenes de la cosuspensión y las suspensiones comparadoras tradicionales, indicadas por un asterisco. Los viales se dejaron sedimentar durante 24 horas sin agitación. No hubo cristales de FF visibles en el fondo de cualquiera de los viales de cosuspensión.

Los resultados mostraron que los cristales de FF estaban asociados a las partículas en suspensión. La asociación entre las partículas de FF y las partículas en suspensión era lo suficientemente fuerte para superar las fuerzas de flotación, puesto que las partículas de FF no se separaron de las partículas en suspensión y la sedimentación de las partículas de agente activo se inhibió satisfactoriamente en cada una de las tres diferentes configuraciones de la formulación.

#### Ejemplo 11 (referencia)

Se prepararon composiciones de fumarato de formoterol para MDI de acuerdo con la presente invención. El fumarato de formoterol micronizado se obtuvo comercialmente y su distribución de tamaños de partículas medida como se ha descrito en el Ejemplo 1 se caracterizó por unos  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  de 0,6, 1,9 y 4,4  $\mu\text{m}$ , respectivamente, y una amplitud de la distribución de 2,0. Las partículas en suspensión utilizadas se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La preparación del MDI se llevó a cabo utilizando un recipiente de adición de fármaco (DAV) añadiendo primero la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, llenando luego con el FF microcristalino, y por último añadiendo por la parte superior, la otra mitad de la partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al DAV en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L. A continuación se formó una suspensión añadiendo al DAV una cantidad conocida del propulsor HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido), que se retiró luego del recipiente de suspensión y se agitó suavemente. La suspensión se transfirió de nuevo al recipiente de mezclamiento de la suspensión y se diluyó con más HFA-134a para formar la suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un agitador de paletas. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo a 21-23°C durante toda la producción de los lotes. Después de la recirculación del lote durante 30 minutos, se llenaron con la mezcla de suspensión botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (PFP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 14 mL a través de válvulas de EPDM de 50  $\mu\text{L}$  (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Luego se seleccionaron al azar botes de muestra para el análisis total de los botes para asegurar las cantidades correctas de formulación.

A continuación, el lote de MDI con cosuspensión recién preparada se puso en cuarentena de una semana antes del análisis del comportamiento inicial. Se evaluó el comportamiento como aerosol de acuerdo con USP <601> (Monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos). Para la determinación de la distribución de tamaños de partículas se utilizó un *Next Generation Impactor* (NGI) que funcionaba a un caudal de 30 L/min. Se insertaron botes de muestra en un accionador con dos descargas de residuos y dos descargas adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco descargas en el NGI con una garganta según USP unida. La válvula, el accionador, la garganta, las copas del NGI, las zonas y el filtro se lavaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico de fármacos. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las zonas 3 a través del filtro. El análisis de la uniformidad de la dosis emitida por uso se realizó usando un aparato de muestreo de la uniformidad de dosis como se ha descrito en USP <601>. Se recogieron dos descargas y se analizaron al principio, a la mitad y al final de su uso.

La Figura 14 muestra la uniformidad de la dosis emitida para una cosuspensión de FF a una dosis deseada de 4,8  $\mu\text{g}$  por descarga. La dosis emitida individual por descarga para el principio, la mitad y el final de las descargas estaba dentro de  $\pm 25\%$  de la dosis emitida media, como se demuestra en la Figura 14.

#### Ejemplo 12 (referencia)

Se prepararon composiciones de fumarato de formoterol para MDI de acuerdo con la presente invención. El fumarato de formoterol micronizado se obtuvo comercialmente y su distribución de tamaños de partículas medida como se ha descrito en el Ejemplo 1 se caracterizó por  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  de 0,6, 1,9 y 4,4  $\mu\text{m}$ , respectivamente, y una amplitud de la distribución de 2,0. Las partículas en suspensión utilizadas se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La preparación de los MDI se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 11.

Se evaluó el comportamiento como aerosol de acuerdo con USP <601>. Para la determinación de la distribución de tamaños de partículas se utilizó un *Next Generation Impactor* (NGI) que funcionaba a un caudal de 30 L/min. Se insertaron botes de muestra en un accionador con dos descargas de residuos y dos descargas adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco descargas en el NGI con una garganta según USP unida. La válvula, el accionador, la garganta, las copas del NGI, las zonas y el filtro se lavaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico de fármacos. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las zonas 3 a través del filtro. Se evaluó la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas de una formulación de cosuspensión de FF después de la fabricación y después de tres meses de almacenamiento a 25°C y 75% de HR (botes no protegidos) y 40°C y 75% de HR (botes protegidos envueltos en una bolsa de papel de aluminio). Las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas mostradas en la

Figura 15 demuestran que las composiciones descritas presentaban características de estabilidad deseables incluso en condiciones aceleradas.

### Ejemplo 13 (Referencia)

Se evaluó la estabilidad química de fumarato de formoterol (FF) incluido en una formulación de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 11. Botes MDI con FF que contenían HFA 134a se envolvieron con una bolsa de papel de aluminio y se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa y a 40°C y 75% de humedad relativa durante trece y seis meses, respectivamente. Asimismo botes MDI con FF que contenían HFA 227ea se envolvieron con una bolsa de papel de aluminio y se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa y a 40°C y 75% de humedad relativa durante seis meses. La cantidad de impureza F, un producto de degradación característico del FF, y las impurezas totales se determinaron por análisis por HPLC de fase inversa como sigue: cada bote se refrigeró, se abrió por corte y el contenido del bote se transfirió a un tubo de centrifuga; el contenido se disolvió en un disolvente orgánico, seguido por la adición de un disolvente acuoso para precipitar el excipiente (DSPC) de la solución; la solución se centrifugó para producir una solución sobrenadante transparente; y cada solución de muestra se analizó usando una columna C18, de 4,6 x 150 mm y un tamaño de partículas de 3,0 µm. La temperatura de la columna se mantuvo en 30°C. El volumen de inyección fue 20 µL, y el caudal se fijó en 1 mL/min y se detectó por determinación de la absorción UV a 214 nm. Se utilizó un gradiente mezclando a pH 3,1 tampón de fosfato acuoso y acetonitrilo por 6,5 minutos a 75% de acetonitrilo y 17% de acetonitrilo durante 8 minutos. Las impurezas se calcularon como porcentaje del área del pico de formoterol (corregidos por los factores de respuesta relativos, cuando estaban disponibles). Como se muestra en la Figura 16 (o en las Tablas 9 y 10), una cosuspensión preparada usando partículas del agente activo FF cristalino en suspensión en HFA 134a con partículas en suspensión fue químicamente estable durante 18 meses a una temperatura de 25°C y 60% de humedad relativa, en contraste con una formulación de formoterol secada por pulverización, no en cosuspensión que mostró una velocidad de degradación más rápida en las mismas condiciones de almacenamiento. Análogamente, las partículas del agente activo FF cristalino formaron una cosuspensión químicamente estable en HFA 227a, como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 9. Estabilidad química de partículas en suspensión de FF secadas por pulverización en MDI con FF que contenía HFA 134a a 25°C/60% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio.

Tiempo (meses)	0	2	3	12	18
Impureza F (%)	ND	0,12%	0,04%	1,16%	2,77%
Impurezas totales (%)	0,62%	1,42%	1,75%	2,33%	4,39%
ND = No detectado					

Tabla 10. Estabilidad química de FF cristalino en cosuspensión con partículas en suspensión en MDI con FF que contenía HFA 134a a 25°C/60% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio.

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6	10	13
Impureza F (%)	0,05%	0,08%	0,08%	0,14%	0,06%	0,22%	0,35
Impurezas totales (%)	0,44%	0,32%	0,32%	0,37%	0,18%	0,45%	0,64
A 40°C/75% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio							
Tiempo (meses)	0	1	2	3	6		
Impureza F (%)	0,05%	0,11%	0,31%	1,18%	1,74		
Impurezas totales (%)	0,44%	0,41%	0,75%	1,58%	2,54		

Tabla 11. Estabilidad química de FF cristalino en cosuspensión con partículas en suspensión en MDI con FF que contenía HFA 227a a 25°C/60% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio.

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Impureza F (%)	0,04	0,06	0,07	0,13	0,05
Impurezas totales (%)	0,4	0,3	0,3	0,4	0,1
A 40°C/75% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio					
Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Impureza F (%)	0,04	0,08	0,18	0,80	1,14
Impurezas totales (%)	0,40	0,39	0,53	1,13	1,56

**Ejemplo 14 (referencia)**

- 5 El fumarato de formoterol (FF dihidrato) micronizado (Inke, SA, Barcelona, España) utilizado en el presente ejemplo tenía una distribución de tamaños de partículas determinada por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,9 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,1 µm. Se prepararon cuatro lotes de partículas en suspensión por secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los cuatro lotes se secaron por pulverización de la solución acuosa; la concentración de la solución y los parámetros de secado por pulverización se recogen en la Tabla 12.
- 10

Tabla 12: Configuraciones de las partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 14.

Nº	Composición del polvo	C <sub>F</sub> en mg/mL	Parámetros del secado por pulverización				Distribución de tamaños de partículas	
			Caudal de alimentación en mL/min	T <sub>entrada</sub> en °C	T <sub>salida</sub> en °C	Caudal total de gas en L normales/min	VMD en µm	GSD
XA	100 % de trehalosa	80	10	150	82	385	1,62	2,20
XB	100 % de HP-β-ciclodextrina	80	10	100	68	885	1,61	2,21
XC	100% de Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1,19	2,27
XD	100% de inulina	80	10	100	70	885	1,23	2,20

La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión se determinó por difracción con láser. El diámetro óptico mediano en volumen (VMD) y la desviación típica geométrica (GSD) se recogen en la Tabla 12.

- 15 Las electromicrografías de las partículas en suspensión mostraron una variedad de morfologías, y se muestran en la Figura 17 a la Figura 20, proporcionando la Figura 17 una micrografía de partículas en suspensión de trehalosa, proporcionando la Figura 18 una micrografía de partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, proporcionando la Figura 19 una micrografía de partículas en suspensión de Ficoll MP 70, y proporcionando la Figura 20 una micrografía de partículas en suspensión de inulina. Las partículas de trehalosa parece que son esféricas con una superficie lisa.
- 20 Las partículas de HP-β-ciclodextrina muestran un amplio arrugamiento de su superficie, lo que sugiere un exterior parcialmente colapsado con un núcleo hueco. Las partículas de Ficoll MP 70 e inulina presentan alguna rugosidad de la superficie, pero son generalmente esféricas.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando 0,9 mg de partículas del agente activo FF micronizado y 60 mg de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen de 15 mL. El FF se combinó con cada tipo

de las cuatro especies de partículas en suspensión de la Tabla 12. Los botes se sellaron engarce con válvulas de 50  $\mu\text{L}$  (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 10 mL del propulsor HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 30 segundos y se agitaron en un agitador con acción de muñeca durante 30 minutos. Como control para cada configuración se llenaron inhaladores adicionales que contenían sólo partículas en suspensión y solo partículas de agente activo.

El FF cristalino tenía una densidad mayor que el propulsor HFA 134a a temperatura ambiente, al igual que las cuatro especies de partículas en suspensión en el presente ejemplo. En consecuencia, tanto las partículas de FF como las partículas en suspensión sedimentaron en el fondo de los inhaladores a temperatura ambiente. Para analizar estos inhaladores para determinar las interacciones entre las partículas del agente activo y las partículas en suspensión que indican una cosuspensión, los inhaladores se sumergieron en un baño de etanol a  $\leq -10^\circ\text{C}$  (lo que da como resultado un aumento de la densidad del propulsor) y se dejó que se equilibraran durante un mínimo de 30 minutos. A esta temperatura, las partículas del agente activo FF son menos densas que las del propulsor y por lo tanto forman una crema en la parte superior del volumen de propulsor, mientras que las cuatro especies de partículas de partículas en suspensión permanecen sedimentadas en el fondo del volumen de propulsor.

Las configuraciones analizadas y los resultados de las observaciones se presentan en la Tabla 13. Las partículas del agente activo FF solas formaban una capa de crema encima del volumen del propulsor y las partículas de trehalosa, HP- $\beta$ -ciclodextrina, inulina y Ficoll PM 70 solas sedimentaban en el fondo de los viales de vidrio. Las partículas del agente activo FF en combinación con las partículas en suspensión de trehalosa formaron una sola capa de sedimento, sin partículas cremosas o flotantes en el propulsor, lo que indica que las partículas de FF interactuaban con las partículas en suspensión de trehalosa, y se formaba una cosuspensión. En el caso de partículas de FF en combinación con partículas en suspensión HP- $\beta$ -ciclodextrina, estaba presente en el propulsor algo de turbidez, similar a la observada en el vial de control con solo partículas en suspensión. Además, se observaron algunos flóculos flotantes, que podían haber sido partículas de FF; sin embargo, tales flóculos dieron cuenta de una pequeña cantidad de masa sólida en relación con el vial de control, lo que indica que algunas, si no todas las partículas de FF estaban interactuando con las partículas en suspensión. Las partículas de FF en combinación con las partículas en suspensión de inulina formaban una sola capa de sedimento, lo que indica que se formó una cosuspensión. Aunque en esta configuración estaba presente algo de turbidez se observó una turbidez similar en el vial de control solamente con inulina. Las partículas del agente activo FF en combinación con las partículas en suspensión de Ficoll PM 70 formaban una capa de sedimento en el fondo del vial, lo que indicaba que se formó una cosuspensión. Aunque se observó algo de turbidez y flóculos flotantes en esta configuración, se observó una turbidez similar y una frecuencia de flóculos en el vial de control con solo Ficoll.

Tabla 13: Resumen de configuraciones analizadas y resultados de las observaciones

ID del recipiente	Contenido en 10 mL del HFA 134a	Relación entre partículas en suspensión y partículas del agente activo	Notas de observación, $\leq -10^\circ\text{C}$	Cosuspensión
0-FF	0,9 mg de FF	n/a	Formación de crema en la parte superior	n/a
T	60 mg de trehalosa	n/a	Sedimentación en el fondo	n/a
T-FF	60 mg de trehalosa, 0,9 mg de FF	67	Capa de sedimento; Sin partículas cremosas	Sí
c	60 mg de HP- $\beta$ -ciclodextrina	n/a	Sedimentación en el fondo; algo de turbidez	n/a
C-FF	60 mg de HP- $\beta$ -ciclodextrina, 0,9 mg de FF	67	Sólidos en su mayoría en la capa de sedimento en el fondo; algo de turbidez; algunos flóculos flotantes presentes	parcial
I	60 mg de inulina	n/a	Sedimentación en el fondo; algo de turbidez	n/a
I-FF	60 mg de inulina, 0,9 mg de FF	67	Capa de sedimento; sin partículas cremosas: algo de turbidez	Sí



ID del recipiente	Contenido en 10 mL del HFA 134a	Relación entre partículas en suspensión y partículas del agente activo	Notas de observación, ≤-10°C	Cosuspensión
F	60 mg de Ficoll	n/a	Sedimentación en el fondo, con algunos flóculos flotantes	n/a
F-FF	60 mg de Ficoll PM70, 0,9 de FF	67	Capa de sedimento; muy pocos flóculos flotantes	Sí

### Ejemplo 15 (referencia)

Se produjeron composiciones de cosuspensiones que incluían partículas de los agentes activos glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF) y se prepararon MDI que incorporaban las composiciones de cosuspensiones. Las composiciones de cosuspensiones producidas incluían partículas del agente activo GP, partículas del agente activo FF o una combinación de partículas tanto del agente activo GP como del agente activo FF. El material GP y FF fue suministrado en forma de material cristalino micronizado con distribuciones de tamaños de partículas como se muestra en la Tabla 14.

Se prepararon partículas en suspensión mediante emulsión secada por pulverización a una concentración de la alimentación de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación 2:1 mol/mol de DSPC:CaCl<sub>2</sub>). Durante la preparación de la emulsión, se dispersaron la DSPC y el CaCl<sub>2</sub> con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) añadiéndose lentamente PFOB durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 6 pases en un homogeneizador de alta presión a 68,95-172,37 MPa (10000-25000 psi). La emulsión se secó por pulverización a continuación mediante un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 10,67 mm (0,42 pulgadas) con un caudal de gas atomizador de 0,509 m<sup>3</sup> normales/min (18 SCFM). El caudal de gas de secado se fijó en 2,038 m<sup>3</sup> normales/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida de 70°C, y un caudal de emulsión de 58 mL/min.

Las cosuspensiones se prepararon dispensando primeramente las cantidades adecuadas de partículas de los agentes activos GP y FF micronizados y las partículas en suspensión en un recipiente de adición de fármacos (DAV) en el interior de una cámara de humedad controlada (HR <5%). En el presente Ejemplo, las partículas en suspensión se añadieron en tres porciones iguales intercalando la adición de GP y FF después de la primera y segunda adición respectivamente. El DAV se selló luego en atmósfera de nitrógeno y se conectó al recipiente de suspensión que contenía 12 kg de HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido). A continuación, se formó una suspensión añadiendo 0,5-1 kg de HFA-134a en el DAV, que se retiró luego del recipiente de suspensión y se agitó suavemente. La suspensión se transfirió luego de nuevo al recipiente de mezclamiento de la suspensión y se diluyó con más HFA-134a para formar la suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un agitador de paletas. La suspensión se recirculó luego por una bomba al sistema de llenado durante un tiempo mínimo antes de iniciar el llenado. El mezclamiento y la recirculación continuaron durante todo el proceso de llenado. Se colocaron válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido) en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (PFP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 14 mL y luego se purgaron del aire, ya sea por un proceso de engarce a vacío, o un proceso de purga con HFA-134a seguido por engarce de la válvula. Los botes engarzados se llenan luego a través de la válvula con la cantidad apropiada de suspensión, ajustada por el cilindro dosificador.

Tabla 14: Distribuciones del tamaño de partículas de glicopirrolato y fumarato de formoterol.

Designación	d <sub>10</sub> (µm)	d <sub>50</sub> (µm)	d <sub>90</sub> (µm)	Amplitud
FF API	0,6	1,9	4,1	1,8
GP API	0,5	1,3	3,0	1,9

Se prepararon MDI que contenían las cosuspensiones dobles descritas en este Ejemplo para que contuvieran dos dosis diferentes de GP y FF. Específicamente, se realizó una primera tanda de composiciones de cosuspensiones dobles para proporcionar 18 µg por descarga de GP y 4,8 µg por descarga de FF ("dosis baja"), y se preparó una segunda tanda de composiciones de cosuspensiones dobles para proporcionar 36 µg por descarga de GP y 4,8 µg por descarga de FF ("dosis alta"). Además de las composiciones de cosuspensiones dobles, se prepararon cosuspensiones que incluían una sola especie de partículas de agente activo. Estas composiciones incluían partículas del agente activo GP o partículas del agente activo FF, y se denominaron cosuspensiones "mono" o para "monoterapia".

Las composiciones de cosuspensiones para monoterapia se prepararon como se ha descrito para las cosuspensiones dobles, excepto que incluían sólo una especie de partículas de agente activo (GP o FF). Se formularon las cosuspensiones para monoterapia y se prepararon MDI para monoterapia para proporcionar las siguientes dosis emitidas deseadas: 18 µg por descarga de GP, y 0,5, 1,0, 3,6 ó 4,8 µg por descarga de FF. Las composiciones y los MDI que proporcionaron 0,5 µg de FF y 1 µg de FF por descarga se denominan de dosis "ultra baja" y se prepararon de una manera similar a una escala de 4 L.

Se determinaron como se ha descrito en el Ejemplo 1 las distribuciones de tamaños aerodinámicos específicas de fármacos obtenidas con MDI que contenían las composiciones de cosuspensiones preparadas de acuerdo con este Ejemplo. La proporcionalidad de las distribuciones de tamaños aerodinámicos de GP obtenidas a partir de las cosuspensiones dobles de dosis baja y de dosis alta, así como la equivalencia entre las cosuspensiones dobles y para monoterapia se demuestra en la Figura 21. De la misma manera, la proporcionalidad de las distribuciones de tamaños aerodinámicos de FF obtenidas a partir de las cosuspensiones dobles y para monoterapia, incluyendo las composiciones de dosis ultrabajas, bajas y altas se demuestra en la Figura 22.

También se midió como se ha descrito en el Ejemplo 1 la uniformidad de la dosis emitida de los MDI para monoterapia con dosis ultra baja de FF. La DDU para el MDI con FF que contenía 0,5 µg por descarga y 1,0 µg por descarga se muestra en la Figura 23. La uniformidad de la dosis emitida deseable se consigue incluso en dosis ultrabajas.

### Ejemplo 16 (referencia)

El xinafoato de salmeterol (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato de 4-hidroxi- $\alpha$ 1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]-amino]metil]-1,3-bencenodimetanol) se recibió micronizado por el fabricante (Inke SA, Alemania) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas del xinafoato de salmeterol (abreviadamente en lo sucesivo SX por la expresión inglesa *Salmeterol Xinafoate*) se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 2 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,9 µm.

Las partículas en suspensión se prepararon como sigue: Se prepararon 150 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido. Se homogeneizaron 12,3 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,2 g de cloruro de calcio en 100 mL de agua caliente (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Durante la homogeneización se añadieron lentamente 65 mL de PFOB. Después, la emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, Canadá) a presiones de hasta 140 MPa durante 3 pases

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: Temperatura de entrada 90°C, temperatura de salida 69°C, caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, caudal total de gas 498 L/min. La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión y el VMD, se determinaron por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 2,7 µm la desviación típica geométrica de la distribución era 2,0. Además, la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas de las partículas en suspensión se determinó con un medidor de tamaños de partículas de tiempo de vuelo. 50% en volumen de las partículas en suspensión tenían un diámetro aerodinámico de partículas inferior a 1,6 µm. La gran diferencia entre el diámetro aerodinámico de las partículas y el diámetro óptico de las partículas indica que las partículas en suspensión tenían una baja densidad de partículas <0,5 kg/L.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando 2 mg de partículas del agente activo SX y 60 mg de partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. La relación entre partículas en suspensión y partículas de agente activo era 30. La dosis emitida deseada que suponía 20% de la deposición del accionador era 10 µg. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). Se prepararon inhaladores adicionales para la observación visual de la calidad de la suspensión utilizando viales de vidrio de 15 mL que incluían un comparador lleno solamente con SX micronizado. El comportamiento como aerosol se evaluó como se ha descrito en el Ejemplo 1. El MMAD era 3,7 µm y la fracción de partículas finas era 48%. Debido a que los cristales de SX que forman las partículas de agente activo y el propulsor tenían densidades casi iguales a 15°C-20°C, la observación visual se llevó a cabo en viales de vidrio que se calentaron hasta 30°C-35°C en un baño de agua. En estas condiciones las partículas del agente activo SX formuladas solas sedimentaron rápidamente, pero no eran visibles cristales de SX en el fondo del vial de cosuspensión.

Las partículas del agente activo xinafoato de salmeterol micronizado se pusieron en cosuspensión por asociación con partículas en suspensión de baja densidad que habían sido formuladas de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente memoria. La asociación entre los cristales de salmeterol y las partículas en suspensión era lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotación, puesto que se observó que estaba inhibida la sedimentación de los cristales.

**Ejemplo 17 (referencia)**

5 El propionato de fluticasona (17-propionato de S-(fluorometil)6 $\alpha$ ,9-difluoro-11 $\beta$ -17-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotoiato) se recibió micronizado por el fabricante (Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas del propionato de fluticasona (FP) se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 2,6  $\mu\text{m}$  y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 6,6  $\mu\text{m}$ .

Las partículas en suspensión fueron del mismo lote que se utilizó en el Ejemplo 16, y la fabricación y características de las partículas en suspensión se han descrito en dicho Ejemplo.

10 Se prepararon inhaladores dosificadores como se ha descrito en el Ejemplo 16. El tipo de propulsor, los pesos de relleno, la relación entre partículas en suspensión y partículas de agentes activos y la dosis real deseada para seis configuraciones se enumeran en la Tabla 15. Se prepararon inhaladores adicionales para la observación visual de la calidad de la suspensión utilizando viales de vidrio de 15 mL. Dos viales de vidrio de comparación se llenaron con FP sólo en HFA 134a o en HFA 227ea.

Tabla 15: Configuraciones del Ejemplo 17 y comportamiento como aerosol

Nº	HFA	Peso del relleno de FP en mg	Relación entre partículas en suspensión y partículas del agente activo	Dosis real deseada en $\mu\text{g}$	FPF en %	MMAD en $\mu\text{m}$
9A	134a	8	7.5	40	34	4,1
9B	227ea				31	4,6
9C	134a	16	3,75	80	33	4,5
9D	227ea				36	4,5
9E	134a	30	2	150	30	4,9
9F	227ea				31	4,9

15 El comportamiento como aerosol se evaluó como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 15. Estas cosuspensiones se prepararon con FP micronizado que tenía una distribución de tamaños de partículas relativamente gruesa. El MMAD es relativamente grande y tiende a aumentar al elevarse la concentración de FP, pero aún se encuentra en un intervalo útil para la administración de fármacos por vía respiratoria. No se observaron diferencias significativas entre los tipos de propulsores.

20 La observación visual de las configuraciones en cosuspensión 9A, 9C y 9E en HFA 134a, no mostró sedimentación de cristales de fármaco que formarían las partículas de agentes activos. La suspensión floculó lentamente y formó una, una sola capa de crema homogénea. Por el contrario, el FP micronizado en HFA 134a sedimentó. El análisis de las configuraciones en HFA 227ea se realizó a 35-40°C como se ha descrito en el Ejemplo 16, debido a que el FP, a temperatura ambiente, tiene una densidad casi igual a la de este propulsor. A temperatura elevada, las partículas del agente activo FP micronizado sedimentaron en HFA 227ea, pero no se observó sedimentación de partículas del agente activo en las configuraciones 9B, 9D y 9F. Los resultados muestran que el propionato de fluticasona forma cosuspensiones con las partículas en suspensión en ambos propulsores analizados, cuando se formula de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente memoria.

**Ejemplo 18 (de referencia)**

Se describe la formulación de un producto de combinación de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas del agente activo propionato de fluticasona (FP) en un formato de cosuspensión. Tanto FP como SX están presentes en el propulsor en forma de partículas cristalinas micronizadas. Las dos especies de partículas micronizadas de los agentes activos están en cosuspensión con partículas en suspensión secadas por pulverización.

35 El propionato de fluticasona y el xinafoato de salmeterol utilizados eran como se ha descrito en los Ejemplos 16 y 17, respectivamente.

Las partículas en suspensión fueron del mismo lote que se utilizó en el Ejemplo 16, y la preparación y características de las partículas en suspensión se han descrito en dicho Ejemplo.

Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de propionato de fluticasona y xinafoato de

5 salmeterol micronizados y partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). El comportamiento como aerosol se evaluó poco después de su preparación de acuerdo con USP <601> como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1. Los resultados se recogen a continuación en la Tabla 16.

10 Tabla 16: Resultados de una cosuspensión de propionato de fluticasona (FP) y xinafoato de salmeterol (SX) del Ejemplo 18.

Concentración de partículas en suspensión	Dosis de FP emitida deseada	Dosis de SX Emitida deseada	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5,9 mg/mL	12 µg	25 µg	6,1% RSD*	6,1% RSD*	27%	49%	4,1 µm	3,4 µm
* Ninguna tendencia observada. RSD = Desviación típica relativa ( <i>Relative Standard Deviation</i> )								

15 Los MMAD de partículas del agente activo propionato de fluticasona y de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol eran aceptables y similares en comportamiento como aerosol a las respectivas cosuspensiones para monoterapia, descritas en los Ejemplos 16 y 17, respectivamente. Se analizó la uniformidad de la dosis emitida por uso y todas las dosis individuales emitidas estaban dentro de ± 20% del valor medio, con una desviación típica relativa de 6,1%.

20 La observación visual de la cosuspensión se llevó a cabo en viales de vidrio como se ha descrito en el Ejemplo 16. No se observó sedimentación de partículas de los agentes activos. La suspensión flocluló lentamente y formó una sola capa de crema homogénea.

**Ejemplo 19 (referencia)**

25 Se describe la formulación del producto de combinación de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas en suspensión de propionato de fluticasona (FP) en un formato de cosuspensión. El SX está presente en el propulsor en forma de partículas del agente activo cristalino micronizado. Está en cosuspensión con las partículas en suspensión secadas por pulverización que incorporan FP micronizado. Para lograr esto, los cristales de FP se ponen en suspensión en el material de alimentación utilizado para preparar las partículas en suspensión basadas en lípidos.

30 El propionato de fluticasona y el xinafoato de salmeterol usados para formar las partículas de los agentes activos y las partículas en suspensión referenciadas en este ejemplo fueron como se ha descrito en los Ejemplos 16 y 17, respectivamente.

35 Las partículas en suspensión que contenían propionato de fluticasona se prepararon como sigue: Se prepararon 200 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB estabilizada por un fosfolípido. Se dispersaron 3,3 g del fosfolípido (DSPC) y 0,8 g de propionato de fluticasona micronizado y se disolvieron 0,3 g de cloruro de calcio dihidrato en 100 mL de agua caliente (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Durante la dispersión se añadieron lentamente 44 mL de PFOB. A continuación, esta emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión a 140 MPa durante 3 pases. La homogeneización redujo el tamaño de partículas de los cristales de FP en suspensión. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 72°C; caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y caudal total de gas 525 L/min.

40 Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol micronizado y partículas en suspensión que contenían propionato de fluticasona en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de ac-

ccionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). El comportamiento como aerosol se evaluó poco después de la preparación de acuerdo con USP <601> como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1. Los resultados se recogen a continuación en la Tabla 17.

5 Tabla 17: Resultados de una cosuspensión de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol (SX) con partículas en suspensión que contienen propionato de fluticasona (FP).

Conc. de FP en suspensión.	Dosis emitida deseada de FP	Dosis emitida de SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
4,2 mg/mL	60 µg	13 µg	9,0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2,8 µm	3,0 µm

10 Se analizó la uniformidad de la dosis emitida por uso y todas las dosis individuales emitidas estaban dentro de  $\pm$  25% del valor medio, con 9,0% de RSD para el FP y con 13% de RSD para el SX. La observación visual de la cosuspensión se realizó en viales de vidrio y no se observó sedimentación de partículas de los agentes activos. Los viales se dejaron sedimentar durante 24 horas sin agitación. La suspensión floculó lentamente y formó una sola capa de crema homogénea sin mostrar indicación de separación de SX y de partículas en suspensión.

#### Ejemplo 20 (referencia)

15 La budesonida, 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11- $\beta$ ,16- $\alpha$ )pregna-1,4-dieno-3,20-diona, se recibió micronizado por el fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas de la budesonida se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,9 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,3 µm.

20 El furoato de mometasona, 17-(2-furoato) de 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ ,17-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, se recibió micronizado por el fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas de furoato de mometasona se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,6 µm, y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,5 µm.

25 Se prepararon partículas en suspensión como se ha descrito en el Ejemplo 1. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: Temperatura de entrada 95°C, temperatura de salida 72°C, caudal de alimentación de la emulsión 2,4 L/min y caudal total de gas 498 L/min.

30 Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas del agente activo micronizado y partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen 15 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). El comportamiento como aerosol se evaluó poco después de la preparación de acuerdo con USP <601> como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1. Las concentraciones de la suspensión fueron 0,8 mg/mL para las partículas de agente activo budesonida, 1,1 mg/mL para las partículas de agente activo furoato de mometasona, y 6 mg/mL para las partículas en suspensión. La relación entre las partículas en suspensión y las partículas de agente activo fue 7.5 para budesonida y 5,5 para furoato de mometasona. Las dosis reales deseadas fueron 40 µg para la budesonida y 55 µg para el furoato de mometasona.

40 La observación visual de las configuraciones en cosuspensión no mostró sedimentación de partículas de los agentes activos. Las suspensiones flocularon y formaron una capa de crema. Los viales se dejaron sedimentar durante 16 horas sin agitación. No eran visibles partículas de agentes activos en el fondo de los viales de la cosuspensión. La asociación entre partículas de los agentes activos y las partículas en suspensión era lo suficientemente fuerte para superar las fuerzas de flotación, puesto que estaba satisfactoriamente inhibida la sedimentación de las partículas de los agentes activos.

#### Ejemplo 21 (referencia)

45 Se preparó y evaluó una composición de cosuspensión ilustrativa como se ha descrito en la presente memoria. La composición incluía una combinación de los agentes activos glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF). El GP estaba presente en el propulsor en forma de partículas del agente activo cristalino micronizado. Estaban en cosus-

pensión con partículas en suspensión secadas por pulverización que incluían FF dispuesto dentro del material que forma las partículas en suspensión. Para lograr esto, el FF se disolvió en el material de alimentación utilizado para preparar las partículas en suspensión basadas en lípidos.

5 Las partículas del agente activo GP se formaron micronizando el glicopirrolato usando un molino de chorro. La distribución de tamaños de partículas de las partículas del agente activo glicopirrolato se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas del agente activo presentaba un diámetro óptico menor que 1,7 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,5 µm.

10 Las partículas en suspensión que contenían FF se prepararon como sigue: Se prepararon 654 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido; se homogeneizaron 26,5 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 2,4 g de cloruro de calcio en 276 mL de agua caliente (80°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y durante la homogenización se añadieron lentamente 142 mL de PFOB. Después, la emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, Canadá) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pases. Se disolvieron 552 mg de FF en 273 mL de agua caliente (50°C) y la mayor parte de la solución se combinó con la emulsión usando un mezclador de alto cizallamiento. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 68°C; caudal de alimentación de emulsión 2,4 mL/min; y caudal total de gas 498 L/min. La fracción másica final de formoterol en el polvo secado por pulverización fue 2%.

20 Se preparó de manera similar un segundo lote de partículas en suspensión que contenían FF. La fracción másica de FF en el polvo secado por pulverización fue 1% para este lote. Se preparó un tercer lote de partículas en suspensión sin FF.

25 La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión (VMD) se determinó por difracción con láser. Para ambos lotes de partículas en suspensión que contenían FF, 50% en volumen era menor que 3,5 µm y la desviación típica geométrica de la distribución era 1,7. Para las partículas en suspensión sin FF, 50% en volumen era menor que 3,2 µm y la desviación típica geométrica de la distribución era 1,8.

30 Se prepararon MDI pesando las masas deseadas de partículas de agente activos y partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 12,4 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Las concentraciones de suspensión resultante y la dosis emitida deseada que supone 20% de deposición del accionador se recogen en la Tabla 18a para tres configuraciones diferentes (Configuraciones 1A a 1C). Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido).

35 Tabla 18a: Configuraciones de las cosuspensiones de la combinación glicopirrolato-fumarato de formoterol del Ejemplo 21

Nº	GP Cs [mg/mL]	Partículas en suspensión 1		Partículas en suspensión 2	Relación entre las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos	Dosis real	
		Contenido de FF	Cs [mg/ mL]	Cs [Mg / mL]		GP [µg]	FF [µg]
1A	0,48	1,9%	3,2	-	6,7	24,0	3,2
1B		1,0%	6,4	-	13,3		
1C		1,9%	3,2	3,2	13,3		

40 Los MDI llenos se almacenaron con las válvulas hacia abajo en dos condiciones diferentes: refrigerados a 5°C sin envoltura y a temperatura ambiente controlada a 25°C/60% de HR y con una envoltura de papel de aluminio. Se llevaron a cabo análisis de comportamiento como aerosol y de uniformidad de la dosis emitida en diferentes tiempos. Se evaluó el comportamiento como aerosol poco después de la preparación de acuerdo con USP <601>. Para la determinación de la distribución de tamaños de partículas se utilizó una *Next Generation Impactor* (NGI) que funcionaba a un caudal de 30 L/min. Se insertaron botes de muestra en un accionador con dos descargas de residuos y dos descargas adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco descargas en el NGI con una garganta se-

gún USP unida. La válvula, el accionador, la garganta, las copas del NGI, las zonas y el filtro se lavaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico de fármacos. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de la suma de las zonas 3 a través del filtro. El análisis de la uniformidad de la dosis emitida por uso se realizó empleando un aparato de muestreo de la uniformidad de dosis como se ha descrito en USP <601>. Se insertaron inhaladores y se cebaron como se ha descrito antes. Se recogieron dos descargas y se analizaron al principio, a la mitad y al final de su uso.

No se observaron tendencias en el comportamiento como aerosol ni en la uniformidad de la dosis emitida durante el estudio (3 meses) o en función de la temperatura de almacenamiento. Por lo tanto, se reunieron todos los resultados de los análisis de comportamiento como aerosol. La Tabla 18b muestra el comportamiento medio de las diferentes configuraciones. La dosis de partículas finas es la suma de la masa recogida en las zonas 3 hasta el filtro del impactador, normalizada por la dosis medida. El comportamiento medio como aerosol para las tres configuraciones fue equivalente.

Tabla 18b: Comportamiento medio como aerosol para las cosuspensiones en combinación del Ejemplo 21

Nº	MMAD en µm		FPD en %	
	FF	GP	FF	GP
1A	2,8	3,4	52	44
1B	2,9	3,6	51	45
1C	2,9	3,6	51	45

Se analizó la uniformidad del contenido de la dosis durante la vida del bote para ambos agentes activos del producto de combinación. Las Figuras 24 y 26 muestran la dosis real para las Configuraciones 1A y 1B, respectivamente, normalizadas por las dosis medidas reales del bote. Suponiendo una deposición del accionador de 20% la dosis real deseada para ambos agentes activos era 80%. Las dosis individuales de FF y GP están representadas por puntos y triángulos, respectivamente. La línea continua indica la media de las dosis de formoterol, y la línea discontinua representa la media de las dosis de glicopirrolato. Las Figuras 25 y 27 muestran la relación de las dosis reales normalizadas para las configuraciones 1A y 1B, respectivamente. El resultado indica que la relación de dosis se mantuvo constante durante de la vida del bote. Además, la variabilidad de la relación de dosis es mucho menor que la de las dosis individuales, lo que indica que se formó y se mantuvo durante la vida del bote una cosuspensión con una relación consistente entre vehículo y agente activo.

Los resultados muestran que, cuando se formularon de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente memoria, las cosuspensiones de productos en combinación se formaron con partículas en suspensión que contenían uno de los ingredientes farmacéuticos activos, en este caso FF. Las relaciones entre partículas en suspensión y partículas de agentes activos se pueden ajustar para conseguir la uniformidad de contenido de dosis deseada, manteniendo mientras similar comportamiento como aerosol.

### 30 Ejemplo 22 (referencia)

Se prepararon MDI que contenían FF y GP para proporcionar dosis emitidas deseadas de 2,4 y 18 µg por descarga de FF y GP, respectivamente. El agente activo GP estaba micronizado y tenía valores de  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  y de la amplitud de la distribución de 0,6, 1,7, 3,6 y 1,9 µm, respectivamente, según se midió por difracción con láser como se ha descrito el Ejemplo 21. El FF se incorporó a las partículas en suspensión secadas por pulverización y se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21, con una composición de 2% de FF, 91,5% de DSPC y 6,5% de CaCl<sub>2</sub>. Los MDI con GP, FF y GP + FF se prepararon pesando las masas deseadas de partículas de agentes activos y partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 50 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Nº BK 636, Bepak, King's Lynn, UK).

Se evaluaron las características de estabilidad a largo plazo y de emisión de estas composiciones en los MDI. En particular, se evaluaron la distribución de tamaños de partículas del aerosol y las características de dosis emitidas de tales composiciones de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 21, en diversas condiciones y, en algunos casos, durante períodos de tiempo que se extendían hasta 12 meses. Por ejemplo, como se muestra en

la Figura 28, la uniformidad de la dosis emitida proporcionada por las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 21 se conservó sustancialmente, incluso después de 12 meses de almacenamiento de tales composiciones a 5°C o después de 4,5 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para las muestras almacenadas en el interior de bolsas de papel de aluminio para minimizar la entrada de agua en el bote MDI (es decir, "almacenamiento protegido").

También se evaluó el comportamiento como aerosol de dichas composiciones en condiciones de almacenamiento no protegido que se extendió hasta 12 meses y en condiciones de almacenamiento protegido que se extendió hasta 6 meses. Como se muestra en la Figura 29, las distribuciones de tamaños de partículas de GP y FF proporcionadas por esta composición de cosuspensión se conservaron sustancialmente después de 12 meses de almacenamiento protegido a 5°C y de seis meses en condiciones de almacenamiento no protegido a 25°C y 60% de HR. Como se muestra en la Figura 30, incluso bajo condiciones de estrés (40°C, 75% de HR), las composiciones no mostraron ninguna degradación notable en la distribución de tamaños de partículas de GP y FF emitidas desde los inhaladores dosificadores después de seis meses.

Como puede verse en la Figura 31 el comportamiento como aerosol de la composición de cosuspensión en combinación que incluía ambos agentes activos GP y FF no fue diferente del comportamiento como aerosol conseguido por una composición en suspensión que incluía solo FF o una composición de cosuspensión que contenía solo GP, demostrando que las propiedades del aerosol de los agentes activos individuales son sustancialmente las mismas que las conseguidas desde cosuspensiones de un único componente o de un combinación doble.

### Ejemplo 23 (referencia)

Se produjo una composición de cosuspensión doble ilustrativa de acuerdo con la presente descripción y se prepararon inhaladores dosificadores que incorporaban la composición. La composición incluía una combinación de glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF), habiendo sido cada uno proporcionado en forma de un material cristalino micronizado. Se preparó un MDI con la cosuspensión cristalina combinada por llenado semiautomático de la suspensión. La cosuspensión doble consistía en una combinación de dos ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos (también denominados "API" por la expresión inglesa *Active Pharmaceutical Ingredients*) tanto en singular como en plural), GP y FF, en cosuspensión con las partículas en suspensión en el propulsor HFA 134a. La cosuspensión doble se formuló para proporcionar una dosis emitida de 18 µg de GP por descarga y 4,8 µg de FF por descarga. En la preparación de las composiciones de cosuspensiones dobles, en ciertas composiciones, el material API FF utilizado se denominó "grueso", mientras que en otras composiciones, el material API FF utilizado se denominó "fino". Tanto si las composiciones de cosuspensiones incorporaban FF grueso o fino, las composiciones se formularon para proporcionar una dosis emitida de de FF de 4,8 µg por descarga. Las características de tamaños de partículas para los materiales API, FF grueso, FF fino y GP usados en la formulación de las composiciones de cosuspensiones descritas en este Ejemplo se detallan en la Tabla 19. Además de las composiciones de cosuspensiones dobles, se formuló una composición de cosuspensión para monoterapia que incorporaba un único agente activo FF. La cosuspensión de FF para monoterapia utilizó el API FF grueso. Se preparó un MDI para monoterapia utilizando dicha cosuspensión de FF para monoterapia y se formuló y preparó el MDI para monoterapia con FF para proporcionar una dosis emitida de 4,8 µg de FF por descarga.

Se prepararon partículas en suspensión a partir de una emulsión secada por pulverización a una concentración de la alimentación de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación DSPC:CaCl<sub>2</sub> 2:1 mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, el DSPC y CaCl<sub>2</sub> se dispersaron con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) añadiendo lentamente PFOB durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 6 pases en un homogeneizador de alta presión a 68,95-172,37 MPa (10000-25000 psi). La emulsión se secó por pulverización a continuación en un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 10,67 mm (0,42 pulgadas) con un caudal de gas atomizador ajustado a 0,509 m<sup>3</sup> normales/min (18 SCFM). El caudal de gas de secado se ajustó 2,038 m<sup>3</sup> normales/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida 70°C, y un caudal de emulsión de 58 mL/min.

Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármacos (DAV) para el llenado con suspensión de la siguiente manera: en primer lugar se añadió la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, a continuación se introdujeron los materiales microcristalinos, y por último se añadió en la parte superior la otra mitad de las partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente para suspensión de 4 L y se inundó con el propulsor HFA 134a y luego se mezcló con cuidado para formar una suspensión. Luego la suspensión se volvió a transferir al recipiente de mezclado de la suspensión y se diluyó con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un agitador de paletas. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo en 21-23°C durante toda la producción de lotes. Después de recirculación durante 30 minutos la suspensión se introdujo en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de 14 mL de volumen a través de válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Se seleccionaron al azar botes de muestra para el análisis total del bote para asegurar las cantidades de formulación correctas. El diámetro óptico y la distribución de tamaños de partículas de dos lotes de partículas de formoterol micronizado se determinaron por difracción con láser como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 19 muestra los valores de d<sub>10</sub>,



$d_{50}$  y  $d_{90}$  para los diferentes lotes de material micronizado utilizados. Los valores de  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  y  $d_{90}$  representan los tamaños de partículas en los cuales la distribución en volumen acumulativo proporcionada por el instrumento medidor del tamaño de partículas llega a 10%, 50% y 90%, respectivamente.

5 Las distribuciones del tamaño de partículas proporcionadas por ambas formulaciones de cosuspensiones dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo se compararon con la distribución de tamaños de partículas proporcionada por composiciones de cosuspensiones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 21. Los resultados de esta comparación se proporcionan en la Tabla 20, donde "% de FPF de FF" y "% de FPF de GP" representan la masa de partículas finas del agente activo especificado en las zonas 3 a través del filtro de un NGI, dividida por la masa del accionador, y multiplicado por 100.

10 Tabla 19: Distribuciones del tamaño de partículas para el fumarato de formoterol y glicopirrolato micronizados utilizados para preparar cosuspensiones dobles

Denominación	$d_{10}(\mu\text{m})$	$d_{50}(\mu\text{m})$	$d_{90}(\mu\text{m})$	Amplitud
API FF grueso	0,6	1,9	4,4	2,0
API FF fino	0,5	1,3	2,3	1,5
API GP	0,5	1,3	3,0	1,9

Tabla 20: Distribuciones del tamaño de partículas para diferentes cosuspensiones de GP/FF ilustrativas

	MMAD de FF	% de FPF de FF	MMAD de GP	% de FPF de GP	MMAD de DSPC	% de FPF de DSPC
Cosuspensión doble 1 (FF grueso)	3,4	59%	2,9	65%	2,9	64%
Cosuspensión doble 2 (FF fino)	2,7	62%	3,0	62%	3,1	62%
FF secado por pulverización	2,7	66%	2,9	65%	No analizado	No analizado

15 Se evaluó el comportamiento como aerosol de las composiciones de cosuspensiones dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo y se comparó con el de la composición de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 21, determinándose el comportamiento como aerosol de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados de dichas comparaciones se proporcionan en la Figura 32 a Figura 34. Como es fácilmente apreciado con referencia a estas figuras, independientemente de si el material formoterol cristalino usado para proporcionar la cosuspensión doble era fino o grueso, las distribuciones del tamaño de partículas de FF y GP para las composiciones de cosuspensiones dobles fueron sustancialmente las mismas que las conseguidas por la composición de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 21, donde el FF se incorporó en las partículas en suspensión por secado por pulverización.

25 Además, se determinó la uniformidad de la dosis emitida para GP y FF proporcionada por las composiciones de cosuspensiones dobles como se ha descrito en este Ejemplo de acuerdo con USP <601> como se ha descrito el Ejemplo 1. Los resultados de esta determinación se ilustran en la Figura 35. Las formulaciones de cosuspensiones dobles proporcionaron características de DDU deseables tanto para el GP como el FF puesto que todas las descargas emitían las dosis esperadas dentro de  $\pm 25\%$  del valor medio.

#### Ejemplo 24

30 Se prepararon composiciones de cosuspensiones dobles con partículas en suspensión que incluían furoato de metasona (MF) o budesonida (BD), y se prepararon MDI que incluían las composiciones. La composición de cosuspensión triple incluía una combinación de partículas de los agentes activos glicopirrolato (GP) cristalino y fumarato de formoterol (FF) en cosuspensión con partículas en suspensión que incluían MF o BD. Cada uno de las API se proporcionó en forma de material cristalino micronizado.

35 Se prepararon partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) de BD o MF, como sigue: Se realizó una homogeneización con alto cizallamiento de una dispersión que contenía 2,8 g de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-

fosfocolina) y 0,26 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento mientras se añadían lentamente 56,6 g de PFOB. Se añadió a la emulsión gruesa resultante MF o BD micronizado (en relación en peso 1:1 a DSPC), que se homogeneizó más usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 3 a 5 pases. La emulsión se secó por pulverización usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 90-95°C; temperatura de salida 95-72°C; caudal de alimentación de la emulsión 2-8 mL/min; caudal total de nitrógeno 525-850 L/min. La distribución de tamaños de partículas de los polvos resultantes se determinó por difracción con láser, 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 1,8 µm, la amplitud de la distribución era 1,6 µm. Se prepararon botes de MDI que contenían partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) de MF o BD, con el fin de obtener 50 o 100 µg por descarga de MF o BD, respectivamente. Se prepararon inhaladores dosificadores pesando las masas deseadas de partículas en suspensión que contenían los agentes activos y, en algunos casos, partículas en suspensión adicionales, para conseguir una concentración total de la suspensión de 5,5 mg/mL, en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 14 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (Bespak, King's Lynn, Reino Unido).

Se determinaron las distribuciones de tamaños de partículas de aerosol de los MDI anteriores de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 21. Se produjo una serie comparable de botes que contenían partículas en suspensión que contenían MF o BD en combinación con partículas de los agente activos GP y FF. Se añadió suficiente material API GP y FF micronizado a dichos botes en cantidades suficientes para proporcionar dosis emitidas deseadas de 36 µg por descarga y 6 µg por descarga de GP y FF, respectivamente. En algunos casos, se añadieron partículas en suspensión adicionales preparadas como se ha descrito en el Ejemplo 1 para conseguir una concentración total de la suspensión de 5,5 mg/mL.

Se determinaron las distribuciones de tamaños de partículas de aerosol de los MDI anteriores con cosuspensiones triples de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1, mostrándose los resultados en la Tabla 22. La comparación de los resultados de la Tabla 21 y la Tabla 22 demuestra que el diámetro aerodinámico medio másico del corticosteroide en las suspensiones de un solo componente era equivalente al obtenido en las composiciones de combinación triple correspondientes. Como era el caso de las composiciones de cosuspensiones que contenían una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones de cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaban un efecto de combinación. Además, las fracciones de partículas finas de los agentes activos microcristalinos son en su mayoría independientes del tipo del corticosteroide en las composiciones para monoterapia o de combinación triple, incluso aunque las dosis por descarga de MF o BD sean sustancialmente diferentes.

Tabla 21: MDI con suspensión en el propulsor HFA 134a que contienen partículas en suspensión de corticosteroides. Propiedades de los aerosoles, diámetro aerodinámico en masa y fracción de partículas finas determinados por impacto en cascada específico de fármacos

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	MMAD (µm)	FPF (%)
Furoato de mometasona	5,5	2,88	61,0
Budesonida	5,6	3,20	61,7

Tabla 22: MDI con suspensión de combinación triple en el propulsor HFA 134a que incluyen partículas en suspensión que contienen corticosteroides (furoato de mometasona o budesonida), un LAMA(Glicopirrolato) y un LABA (fumarato de formoterol). Diámetro aerodinámico medio en masa y fracción de partículas finas determinados por impacto en cascada específico de fármacos.

	Concentración de la suspensión(mg/mL)	Fármaco	MMAD (pm)	FPF (%)
Triple A	2,3	Formoterol	3,96	44,4
		Glicopirrolato	3,71	49,0

	Concentración de la suspensión(mg/mL)	Fármaco	MMAD (pm)	FPF (%)
		Mometasona	2,90	61,6
Triple B* (*con partículas en suspensión añadidas)	5,6	Formoterol	3,52	44,4
		Glicopirrolato	3,34	49,0
		Mometasona	2,54	61,6
Triple C	5,5	Formoterol	3,89	47,1
		Glicopirrolato	3,74	50,0
		Budesonida	3,12	63,1

#### Ejemplo 25 (referencia)

Se prepararon inhaladores dosificadores que contenían una composición de cosuspensión triple de acuerdo con la presente descripción. La composición incluía un combinación de partículas de los agentes activos glicopirrolato (GP), fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), habiendo sido cada uno proporcionado en forma de material API cristalino micronizado..

Se preparó un MDI con cosuspensión triple por llenado semiautomático de la suspensión. La cosuspensión triple consistía en una combinación de tres ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos que formaban tres especies diferentes de partículas de agentes activos: MF (corticosteroide); GP (LAMA); y FF (LABA). Estas tres especies de partículas diferentes de agentes activos se pusieron en cosuspensión con partículas en suspensión en el propulsor HFA 134a. La cosuspensión triple se formuló para las siguientes dosis emitidas deseadas: 50 µg por descarga de MF; 36 µg por descarga de GP; y 4,8 µg por descarga de FF. Además de la cosuspensión triple, se produjo una cosuspensión para monoterapia que incluía sólo MF. La cosuspensión de MF para monoterapia incluía partículas del agente activo MF en cosuspensión en el propulsor con partículas en suspensión como se ha descrito en este Ejemplo, y se formuló para proporcionar una dosis emitida deseada de 50 µg por descarga de MF.

Se prepararon partículas en suspensión a partir de una emulsión secada por pulverización a una concentración de la alimentación de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación de DSPC:CaCl<sub>2</sub> 2:1 mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, se dispersaron el DSPC y el CaCl<sub>2</sub> con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) añadiendo lentamente PFOB durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 5 pases en un homogeneizador de alta presión a 68,95-172,37 MPa (10000-25000 psi). La emulsión se secó por pulverización a continuación en un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 10,67 mm (0,42 pulgadas) con caudal de gas atomizador ajustado a 0,509 m<sup>3</sup> normales/min (18 SCFM). El caudal de gas de secado se ajustó en 2,038 m<sup>3</sup> normales/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida de 70°C, y un caudal de emulsión de 58 mL/min..

Para la preparación del MDI, se utilizó un recipiente de adición de fármacos (DAV) para el llenado de la suspensión de la siguiente manera: en primera lugar se añadió la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, a continuación se introdujeron los materiales microcristalinos, y por último se añadió en la parte superior la otra mitad de las partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L y se inundó con el propulsor HFA 134a y luego se mezcló con un agitador de barra magnética. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo en 21-23°C durante toda la producción de lotes. Después de recirculación del lote durante 30 minutos se llenaron botes con la mezcla de suspensión a través de válvulas de EPDM de 50 µL. Se seleccionaron botes de muestra al azar para el análisis total de los botes para asegurar las cantidades correctas de formulación. El lote de MDI con cosuspensión triple recién fabricado se puso en cuarentena de una semana antes del análisis inicial de comportamiento del producto. Se preparó un MDI sólo con furoato de mometasona llenando con suspensión de la misma manera botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 14 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con

un orificio de 0,3 mm (Bespak, King's Lynn, Reino Unido).

La distribución primaria de tamaños de partículas de todos los API microcristalinos se determinó por difracción con láser como se ha descrito en el Ejemplo 1 y los resultados se muestran en la Tabla 23. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas y el diámetro aerodinámico medio en masa de todos los componentes tras la descarga de los MDI con la suspensión se determinó por impacto en cascada específico de fármacos de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 24.

Tabla 23: MDI con cosuspensión microcristalina triple en el propulsor HFA 134a. Distribución primaria de tamaños de partículas determinada por difracción con láser (Sympatec).

Materiales	x10 (µm)	x50 (µm)	x90 (µm)	Amplitud
Furoato de mometasona (MF) micronizado	0,4	1,1	2,8	2,2
Glicopirrolato (GP) micronizado	0,5	1,3	3,0	1,8
Fumarato de formoterol (FF) dihidrato micronizado	0,6	1,9	4,1	1,8

Tabla 24: MDI con cosuspensión triple en propulsor HFA 134a que contiene corticosteroide (furoato de mometasona), un LABA (fumarato de formoterol) y un LAMA (glicopirrolato) microcristalinos. Las propiedades de los aerosoles, el diámetro aerodinámico medio en masa y la fracción de partículas finas se determinaron por impacto en cascada específico de fármacos (NGI).

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	Fármaco	MMAD (µm)	FPF (%)
Triple		Mometasona	3,18	62,6
(Corticosteroide, LABA, LAMA)	6	Formoterol	3,50	59,5
		Glicopirrolato	2,97	64,1
Mono (corticosteroide)	6	Mometasona	3,36	58,9

Se evaluó la uniformidad de la dosis emitida y el comportamiento como aerosol conseguidos por las cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con este Ejemplo de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Figura 36 ilustra las DDU de GP, FF y MF conseguidas a partir de dos botes que contenían MF solo, y dos botes que contenían MF, GP y FF preparadas de acuerdo con este Ejemplo. La DDU de MF emitido desde la configuración con MF para monoterapia es equivalente a la conseguida con la composición de cosuspensión triple. Las distribuciones de tamaños de partículas del aerosol conseguidas para FF y GP a partir de la composición de cosuspensión triple de este Ejemplo se compararon con la obtenida a partir de la cosuspensión que contenía los dos agentes activos, FF y GP preparadas de acuerdo con el Ejemplo 15. Las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de FF y GP son equivalentes tanto si son emitidas desde las composiciones que contenían tanto dos agentes activos como tres agentes activos como se muestra en las Figuras 37 y 38, respectivamente, por lo tanto, las composiciones de cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto de combinación.

**Ejemplo 26 (referencia)**

Se produjeron composiciones de cosuspensiones triples ilustrativas de acuerdo con la presente descripción y se prepararon inhaladores dosificadores que incorporaban las composiciones. Las cosuspensiones triples incluían glicopirrolato (GP) o bromuro de tiotropio (TB) en combinación con los agentes activos fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), usándose cada API en forma de material cristalino micronizado.

Se prepararon dos lotes separados de MDI con suspensión que contenían tres ingredientes farmacéuticos activos (API), un corticosteroide, un LAMA y un LABA. Los API se proporcionaron en forma de materiales microcristalinos que servían como partículas de agentes activos en cosuspensión con las partículas en suspensión preparadas como se ha descrito en la presente memoria. Las composiciones de cosuspensiones triples preparadas como se describe

en este Ejemplo se prepararon añadiendo las partículas de los agente activos y las partículas en suspensión a un propulsor HFA 134a.

5 Se formuló la cosuspensión triple que contenía glicopirrolato (GFM triple) para emitir 40 µg por descarga de MF; 13 µg por descarga de GP; y 4,8 µg por descarga de FF. Las partículas de agentes activos se pusieron en cosuspensión con las partículas en suspensión preparadas usando una emulsión compuesta de 93,46% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 6,54% de cloruro de calcio anhidro secado por pulverización con una concentración de la alimentación de 80 mg/mL. La relación molar DSPC:CaCl<sub>2</sub> de las partículas en suspensión fue 2:1. Las partículas en suspensión se combinaron con las partículas de agentes activos en el propulsor para una concentración deseada de partículas en suspensión en la formulación de 6 mg/mL. La distribución primaria de tamaños de partículas de las partículas de agentes activos microcristalinos, determinada por medidas de difracción con láser Sympatec como se ha descrito en el Ejemplo 1 se muestra a continuación en la Tabla 25.

15 Se preparó la cosuspensión triple que contenía bromuro de tiotropio (TFM triple) usando bromuro de tiotropio (TB) anhidro. La cosuspensión triple de TFM se formuló para emitir 50 µg por descarga de MF; 9 µg por descarga de TB; y 4,8 µg por descarga de FF. Se prepararon las partículas en suspensión como se ha descrito en relación con la cosuspensión GFM triple, y las partículas de agentes activos se pusieron en cosuspensión con las partículas en suspensión a una concentración deseada de partículas en suspensión de 6 mg/mL. La distribución primaria de tamaños de partículas de las partículas de agentes activos microcristalinos, determinada por medidas de difracción con láser Sympatec como se ha descrito en el Ejemplo 1 se muestra a continuación en la Tabla 26.

20 Se determinaron la distribución de tamaños de partículas de aerosol, la fracción de partículas finas, y el diámetro aerodinámico mediano en masa para las composiciones de cosuspensiones triples descritas en este Ejemplo de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 27 recoge el comportamiento del MMAD y la FPF para la GFM triple y la TFM triple, mientras que las propiedades de los aerosoles deseables conseguidas por las cosuspensiones GFM triple y TFM triple se muestran en la Figura 39 (que muestra las distribuciones del tamaños aerodinámicos de partículas de GP y TB obtenidas a partir de GFM triple y TFM triple, respectivamente). Las fracciones de partículas finas de los agentes activos microcristalinos individuales, conseguidas en las formulaciones triples son notablemente similares a pesar de las diferencias de tamaño de las partículas de agentes activos, lo que demuestra los beneficios de las composiciones descritas en la presente invención.

Tabla 25: Distribución primaria de tamaños de partículas de GFM triple de fármacos cristalinos micronizados determinada por difracción con láser (Sympatec).

Materiales	d <sub>10</sub> (µm)	d <sub>50</sub> (µm)	d <sub>90</sub> (µm)	Amplitud
Furoato de mometasona micronizado	0,4	1,0	2,3	1,9
Glicopirrolato micronizado	0,5	1,4	3,4	2,1
Fumarato de formoterol dihidrato micronizado	0,5	1,4	2,7	1,9

30

Tabla 26: Distribución primaria de tamaños de partículas de TFM triple determinada por difracción con láser (Sympatec).

Materiales	d <sub>10</sub> (µm)	d <sub>50</sub> (µm)	d <sub>90</sub> (µm)	Amplitud
Furoato de mometasona micronizado	0,4	1,1	2,8	2,2
Bromuro de tiotropio anhidro micronizado	0,5	1,3	3,9	2,7
Fumarato de formoterol dihidrato micronizado	0,6	1,9	4,1	1,9

Tabla 27: Propiedades de los aerosoles con GFM triple y TFM triple, diámetro aerodinámico medio en masa y fracción de partículas finas determinados por impacto en cascada específico de fármacos

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	Fármaco	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	FFP (%)
GFM triple	6	Formoterol	2,80	65,3
		Glicopirrolato	2,90	49,5
		Mometasona	3,10	49,2
TFM triple	6	Formoterol	3,82	42,4
		Tiotropio	3,79	42,0
		Mometasona	4,00	43,6

## REIVINDICACIONES

1. Una cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador, comprendiendo la cosuspensión estable:
  - un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable;
  - una pluralidad de partículas de agentes activos que comprenden una combinación de agentes activos seleccionados de: (a) una combinación de formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros, y
  - (b) una combinación de glicopirrolato, formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros; y
  - una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la pluralidad de partículas en suspensión respirables están situadas conjuntamente con la pluralidad de partículas de agentes activos a pesar de las diferencias de flotación entre las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión;
  - en donde las partículas en suspensión respirables son microestructuras perforadas que comprenden DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicerol-3-fosfolina) y cloruro de calcio.
2. Una cosuspensión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre 0,5  $\mu\text{m}$  y 15  $\mu\text{m}$ .
3. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración seleccionada entre hasta 30 mg/mL y hasta 25 mg/mL.
4. Una cosuspensión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración seleccionada entre 1 mg/mL y 15 mg/mL, 3 mg/mL y 10 mg/L, y 1,5 mg/mL y 10 mg/mL.
5. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la masa total de las partículas en suspensión excede a la masa total de las partículas de agentes activos, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de partículas de agentes activos se selecciona entre por encima de 1, preferiblemente un valor seleccionado de hasta 1,5, hasta 5, hasta 10, hasta 15, hasta 17, hasta 20, hasta 30, hasta 40, hasta 50, hasta 60, hasta 75, hasta 100, hasta 150 y hasta 200.
6. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la masa total de las partículas en suspensión excede a la masa total de las partículas de agentes activos, al menos uno de los agentes activos incluidos en las partículas de agentes activos es un agente activo altamente potente y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos se selecciona entre 10 y 150, entre 15 y 125, y entre 25 y 75.
7. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas en suspensión permanecen situadas conjuntamente con las partículas de agentes activos incluso cuando están sometidas a fuerzas de flotación amplificadas por centrifugación a una aceleración seleccionada de aceleraciones de al menos 1 g, al menos 10 g, al menos 50 g y al menos 100 g.
8. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato se selecciona de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftalen-2-carboxilato, 3-hidroxinaftalen-2-carboxilato, metanosulfonato y benzenosulfonato.
9. Una cosuspensión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato es bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.
10. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol se selecciona de sales de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico.
11. Una cosuspensión de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es fumarato de formoterol.
12. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos un agente activo está presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina.

13. Una cosuspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde todos los agentes activos están presentes en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
- 5 14. Un inhalador dosificador que comprende un bote con una válvula de salida que incluye un accionador para dispensar un volumen medido, conteniendo dicho bote una cosuspensión como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida ( "DDU" ) para la formulación de cosuspensión seleccionada de una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, y una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, durante el vaciado del bote.
- 10 15. Un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhalador dosificador dispensa la cosuspensión con una fracción de partículas finas inicial y se mantiene sustancialmente la fracción de partículas finas inicial dispensada desde el inhalador dosificador de manera que durante el vaciado del bote, la fracción de partículas finas emitida desde el inhalador dosificador se mantiene dentro de 80% de la fracción inicial de partículas finas, dentro de 90% de la fracción inicial de partículas finas o dentro de 95% de la fracción de partículas finas inicial.
- 15 16. Un inhalador dosificador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en donde la formulación de cosuspensión contenida dentro del bote del inhalador dosificador es estable en almacenamiento durante al menos seis meses.
- 20 17. Un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida ("DDU") para la formulación de cosuspensión seleccionada de una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, un DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, y una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, durante el vaciado del bote, después de que dicho bote sea sometido a temperaturas que alternan entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  cada 6 horas durante un período de seis semanas.
- 25 18. Un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la fracción de partículas finas se mantiene sustancialmente durante el vaciado del bote, después de que dicho bote sea sometido a temperaturas que alternan entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  cada 6 horas durante un período de seis semanas.
- 30 19. Una cosuspensión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en medicina.
20. Una cosuspensión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva..
- 30 21. Una cosuspensión para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos una de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de una terapia con otros fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar y obstrucción asociada con la fibrosis quística.
- 35 22. Una cosuspensión para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad o trastorno es EPOC.
- 40 23. Una cosuspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde la pluralidad de partículas de agentes activos comprende una combinación de agentes activos seleccionados de una combinación de formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros.
- 40 24. Una cosuspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde la pluralidad de partículas de agentes activos comprende una combinación de agentes activos seleccionados de una combinación de glicopirrolato, formoterol y budesonida o sus sales, ésteres, solvatos, enantiómeros y mezclas de enantiómeros.
- 45 25. Una cosuspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y para uso de acuerdo con las reivindicaciones 23 y 24, en donde el agente activo formoterol está incluido en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol seleccionada de hasta  $30\ \mu\text{g}$ , hasta  $10\ \mu\text{g}$ , hasta  $5\ \mu\text{g}$ , hasta  $2,5\ \mu\text{g}$ , hasta  $2\ \mu\text{g}$ , o hasta  $1,5\ \mu\text{g}$  por descarga del inhalador dosificador.



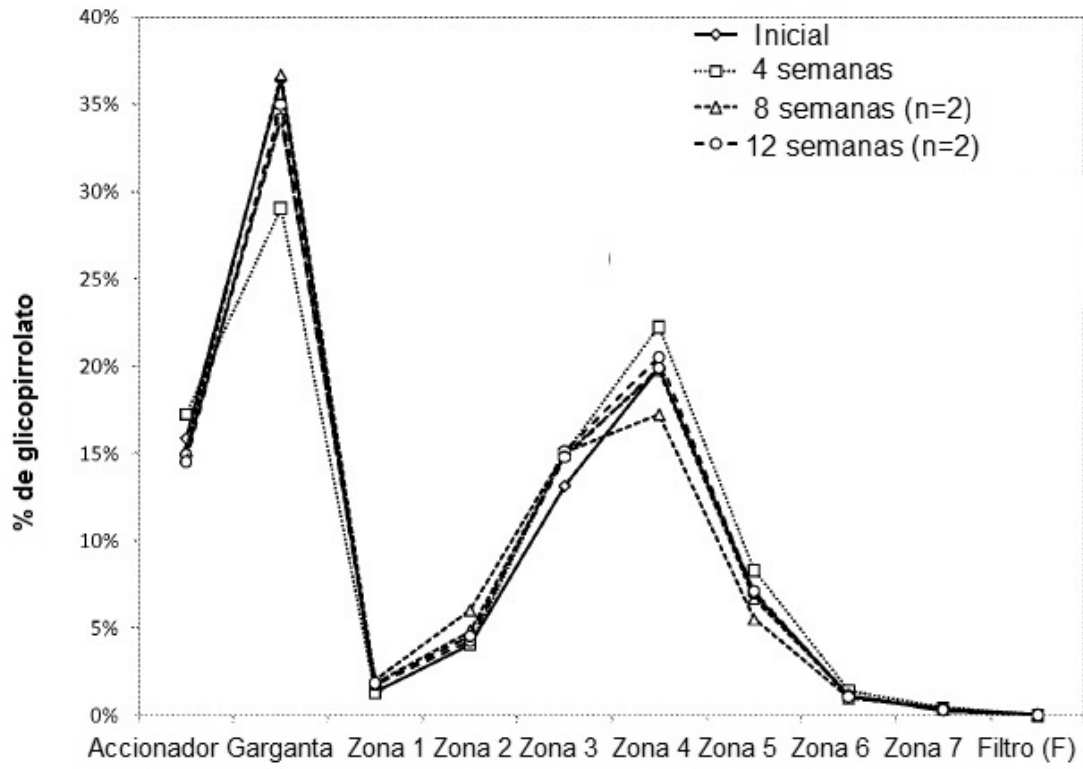


FIG. 1

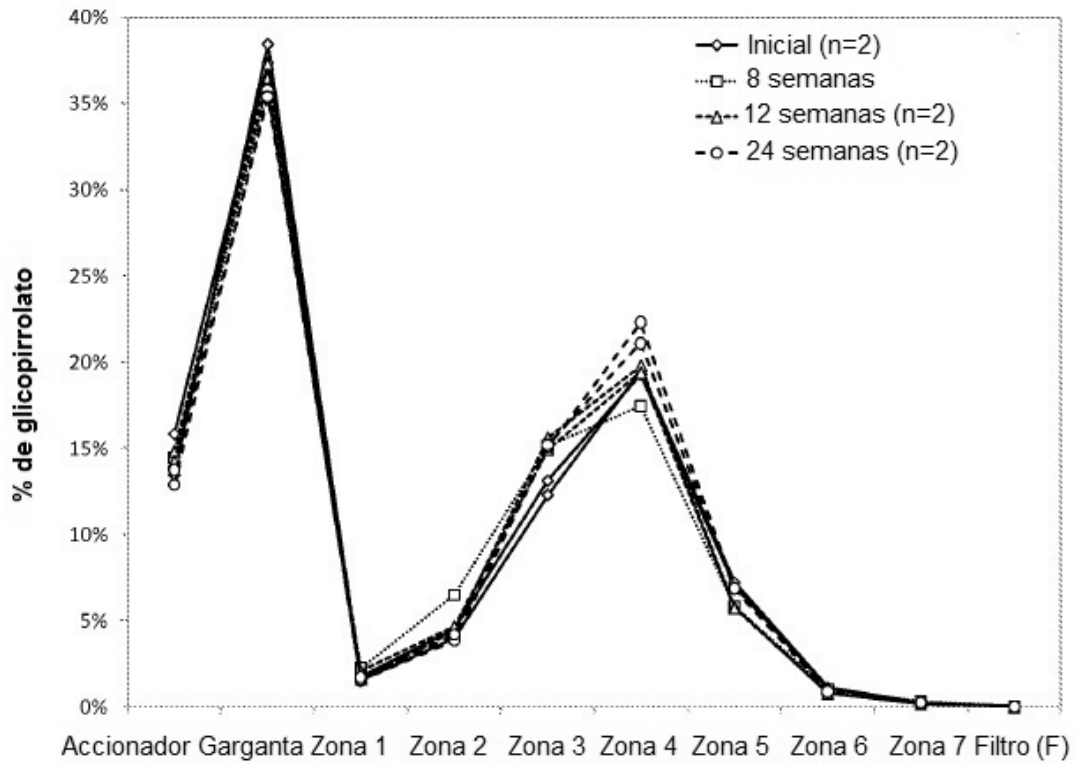


FIG. 2

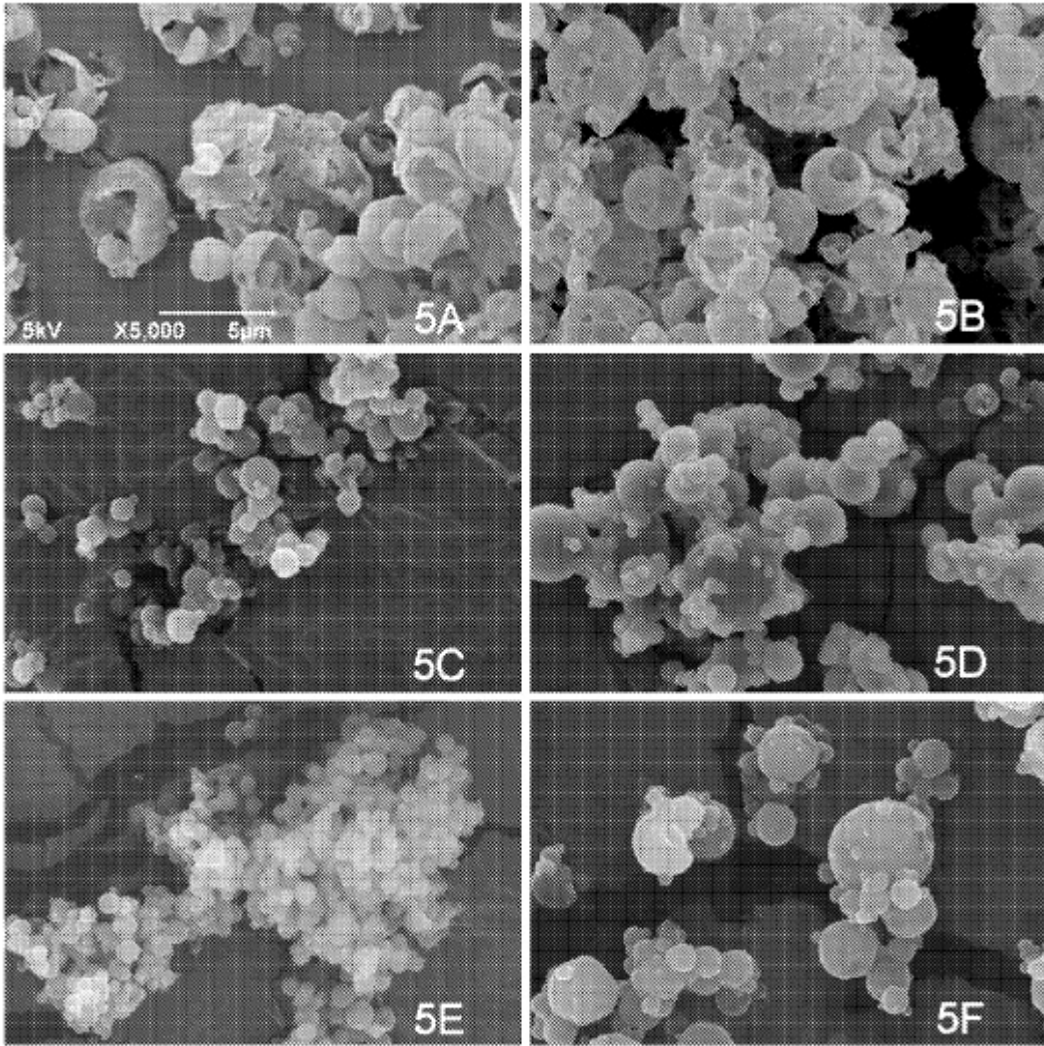


FIG. 3



**FIG. 4**

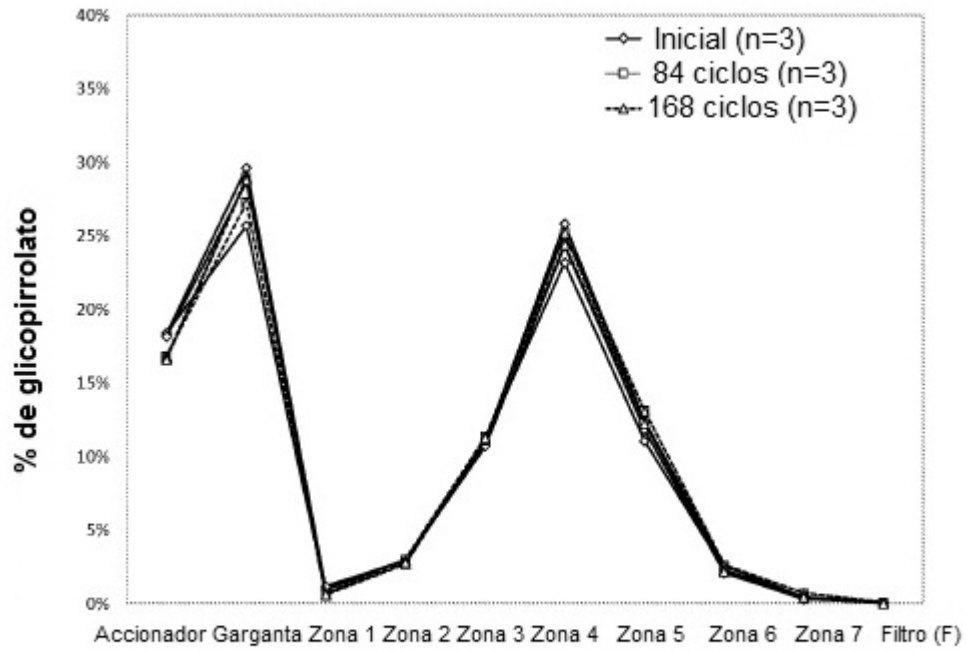


FIG. 5

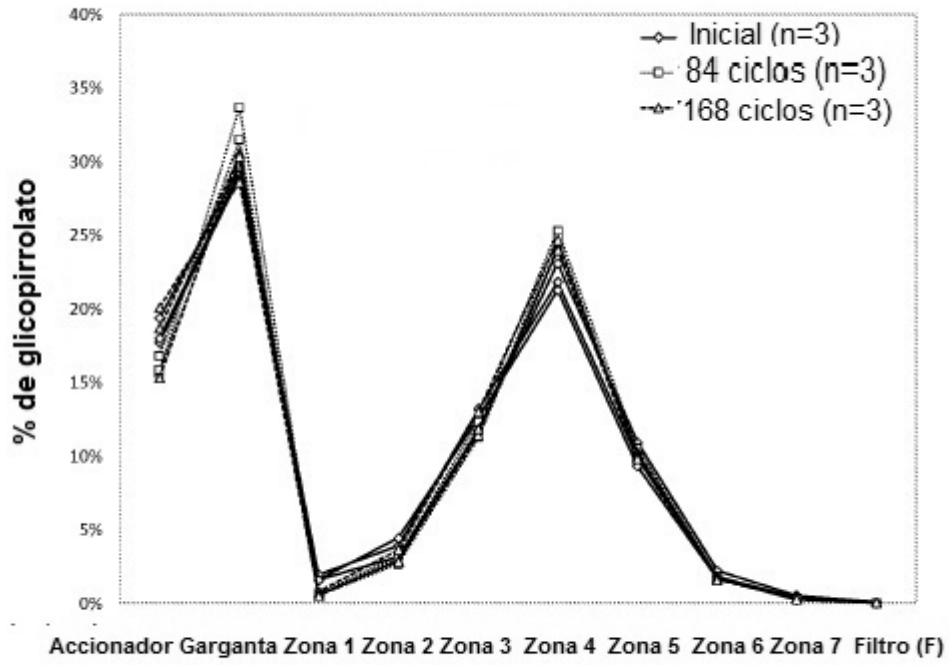


FIG. 6

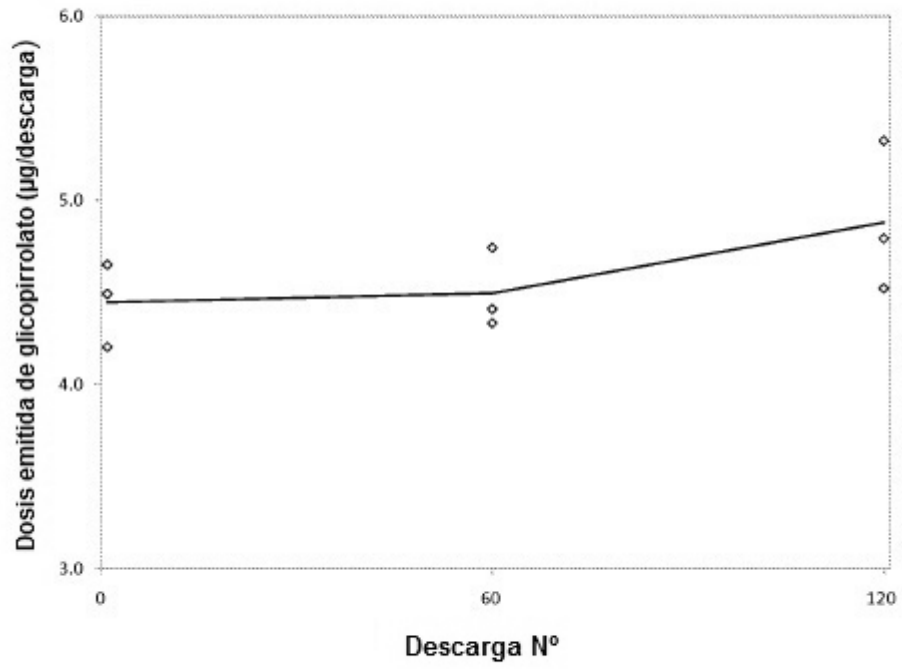
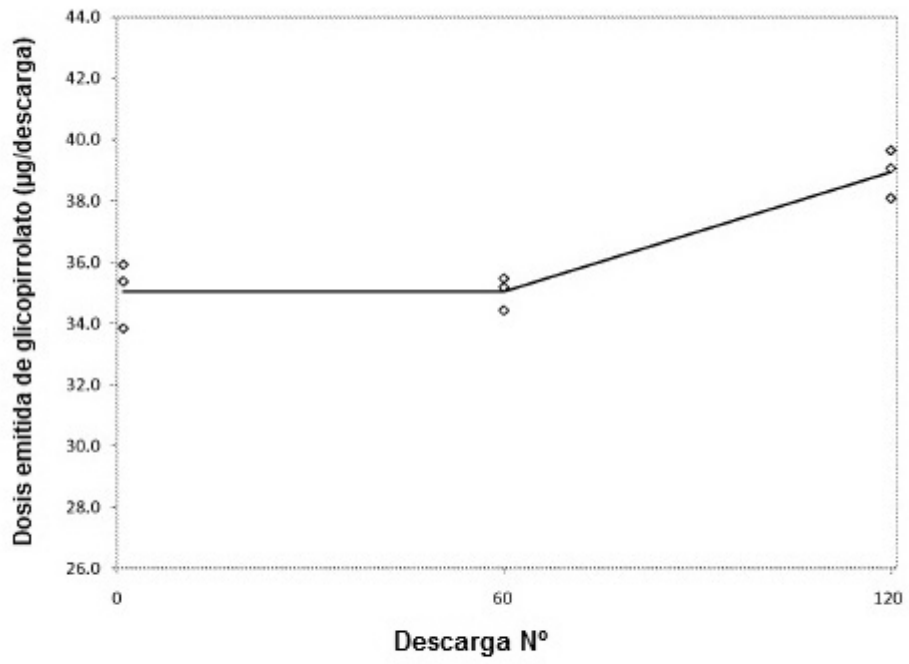


FIG. 7



**FIG. 8**



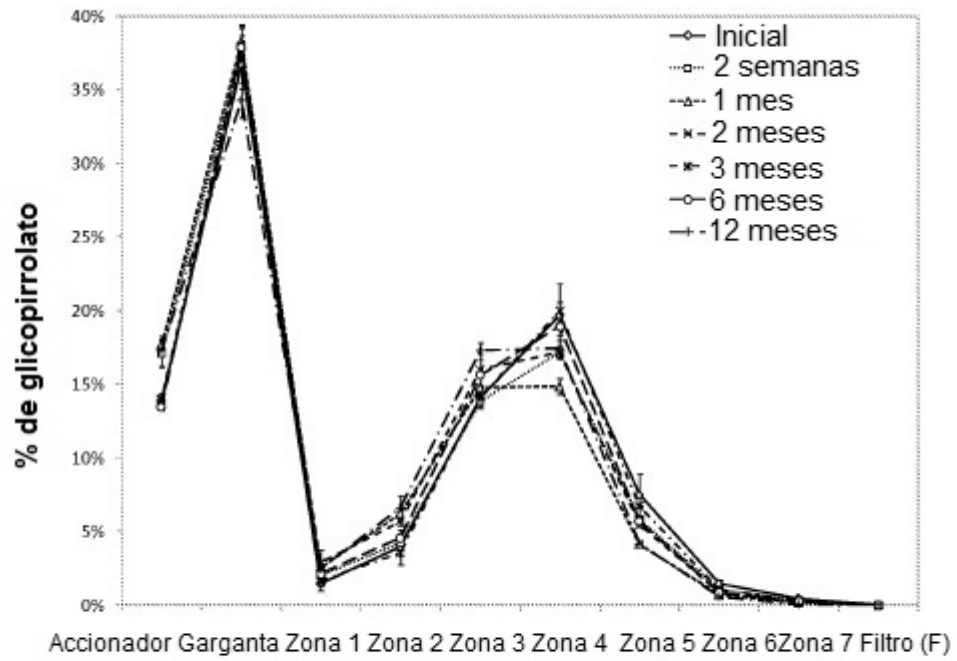
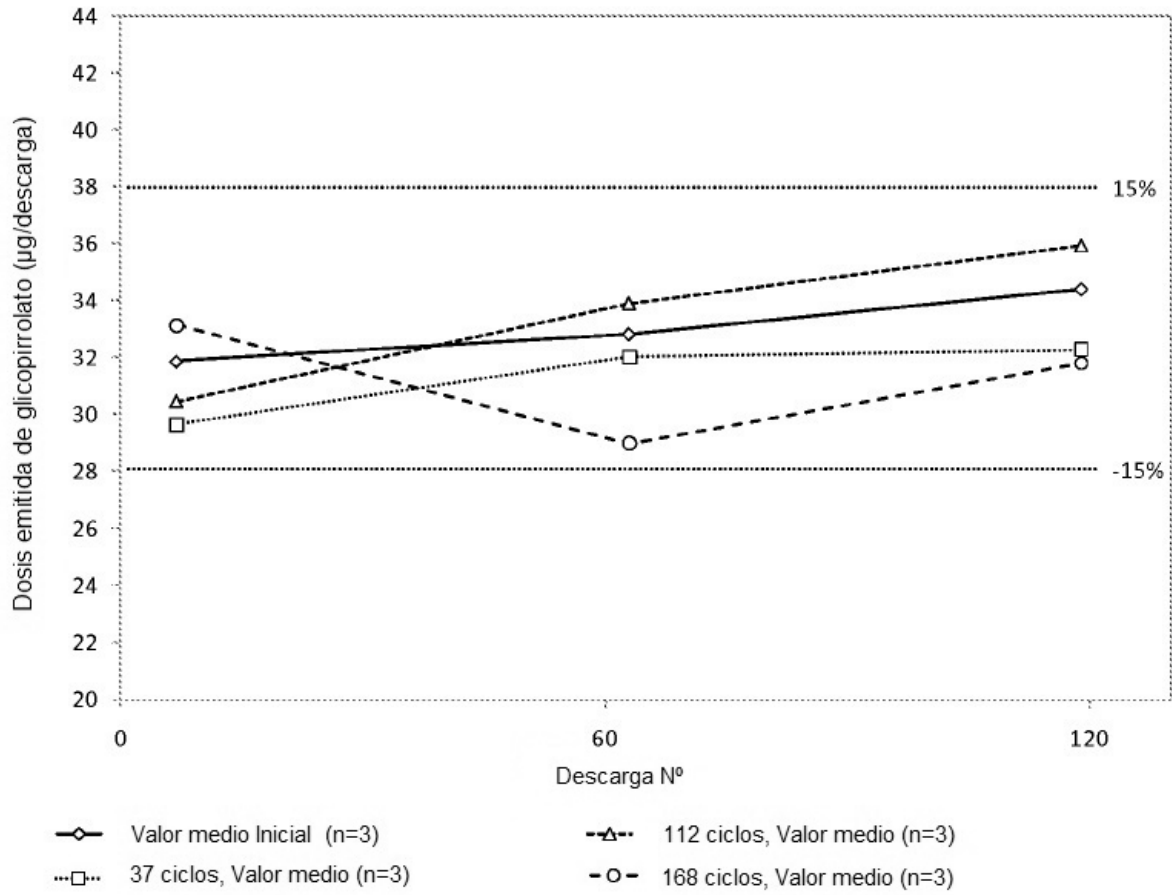


FIG. 9



**FIG. 10**

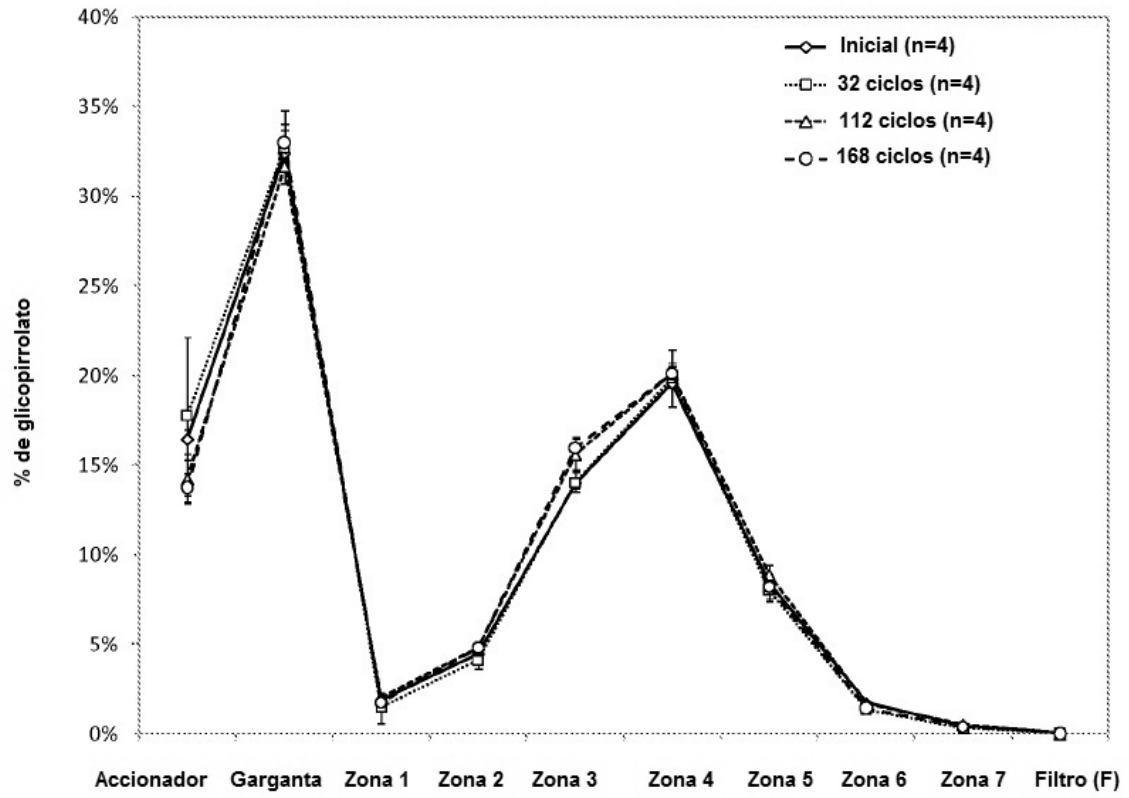


FIG. 11

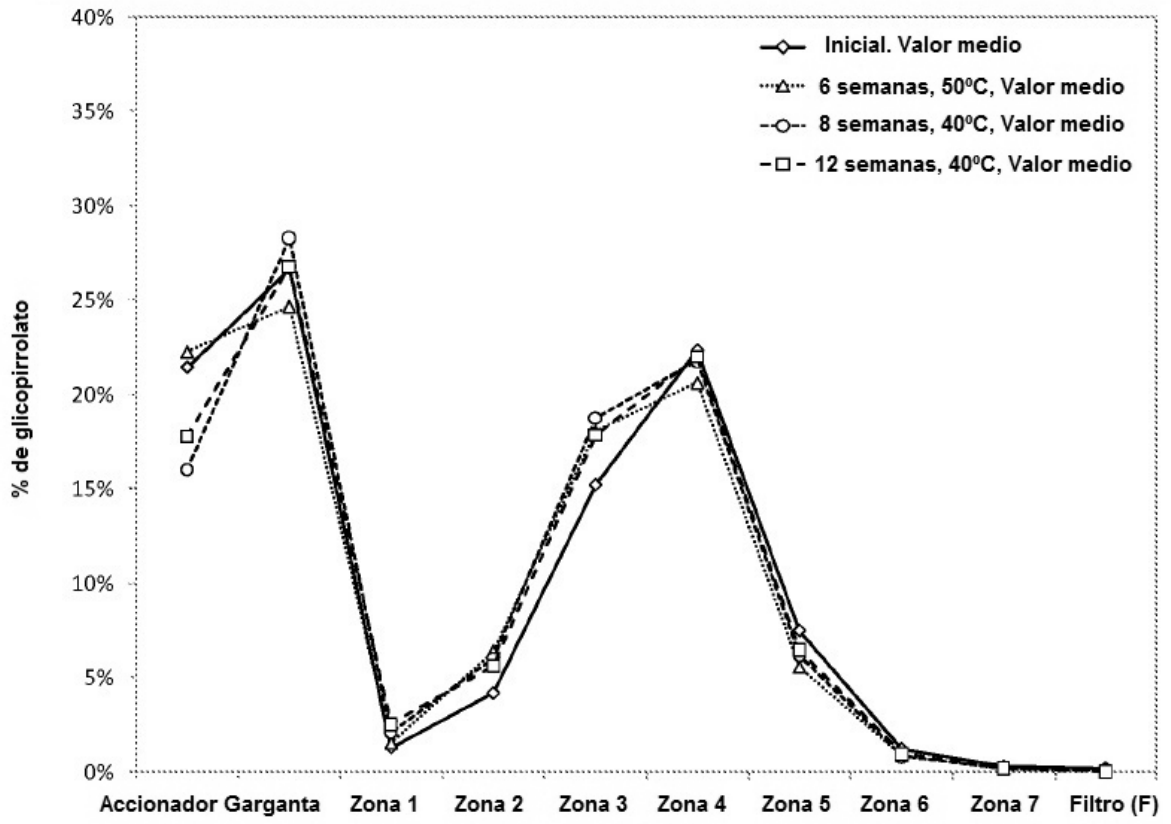
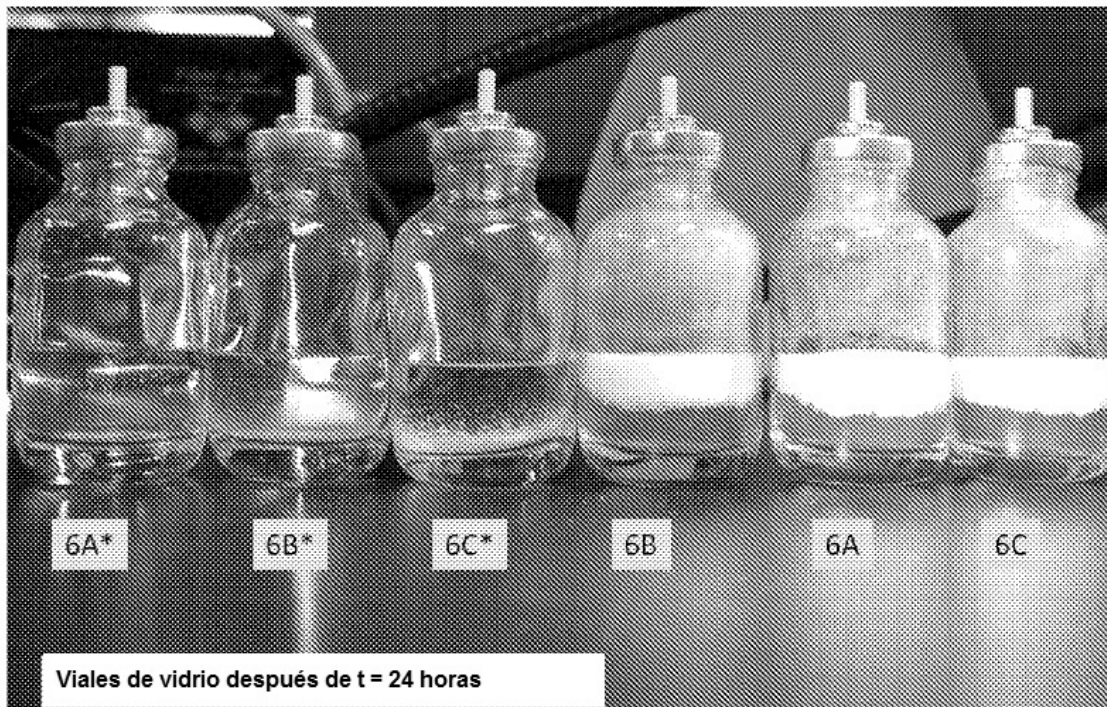


FIG. 12



**FIG. 13**

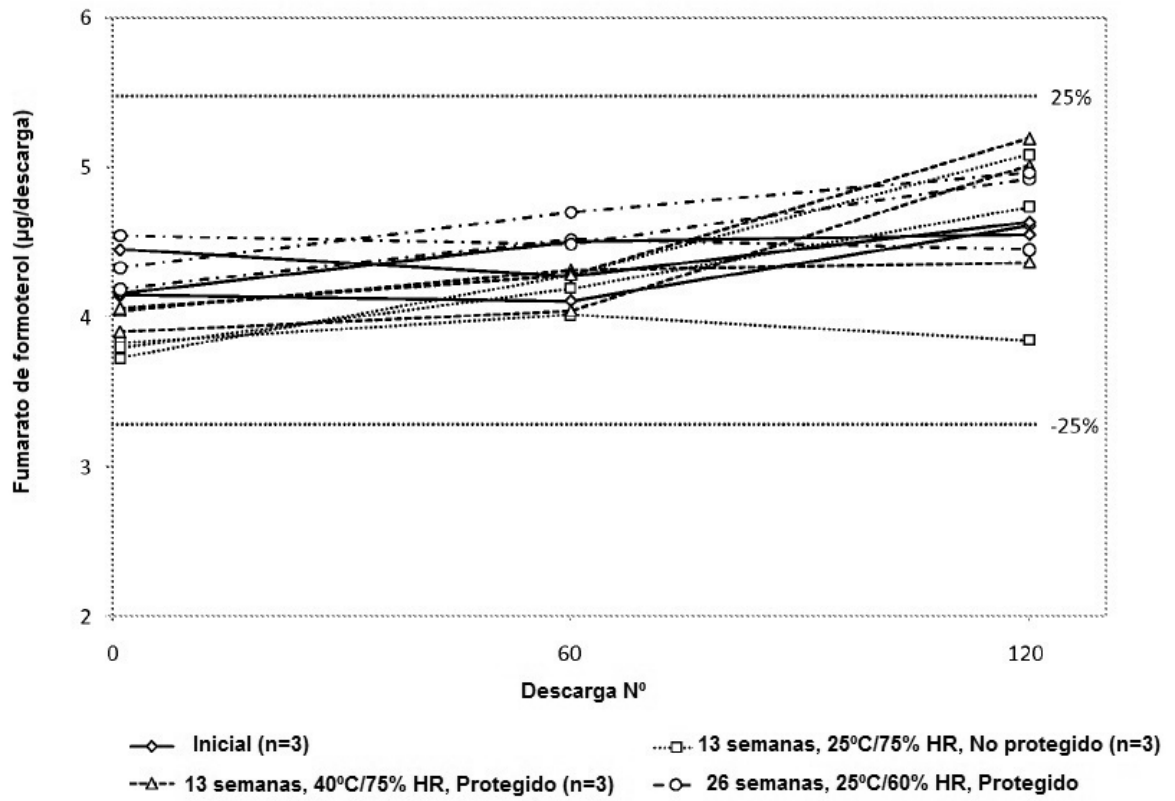


FIG. 14

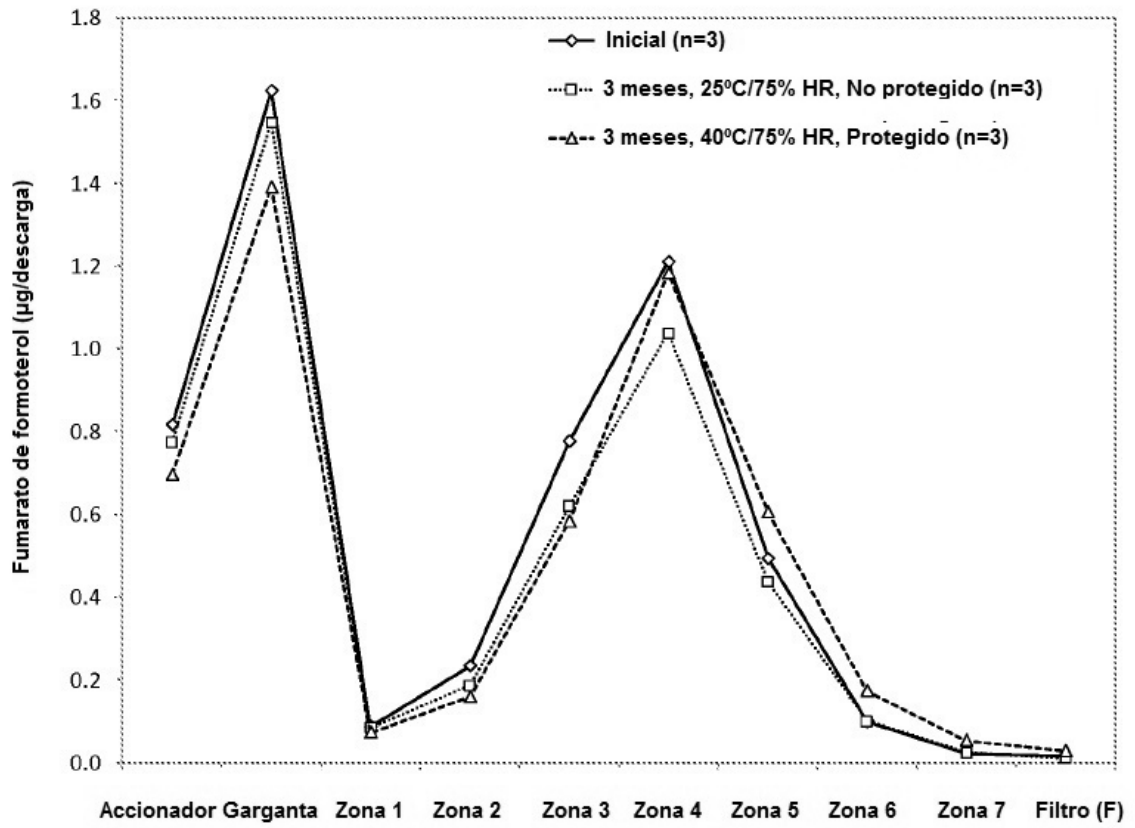


FIG. 15

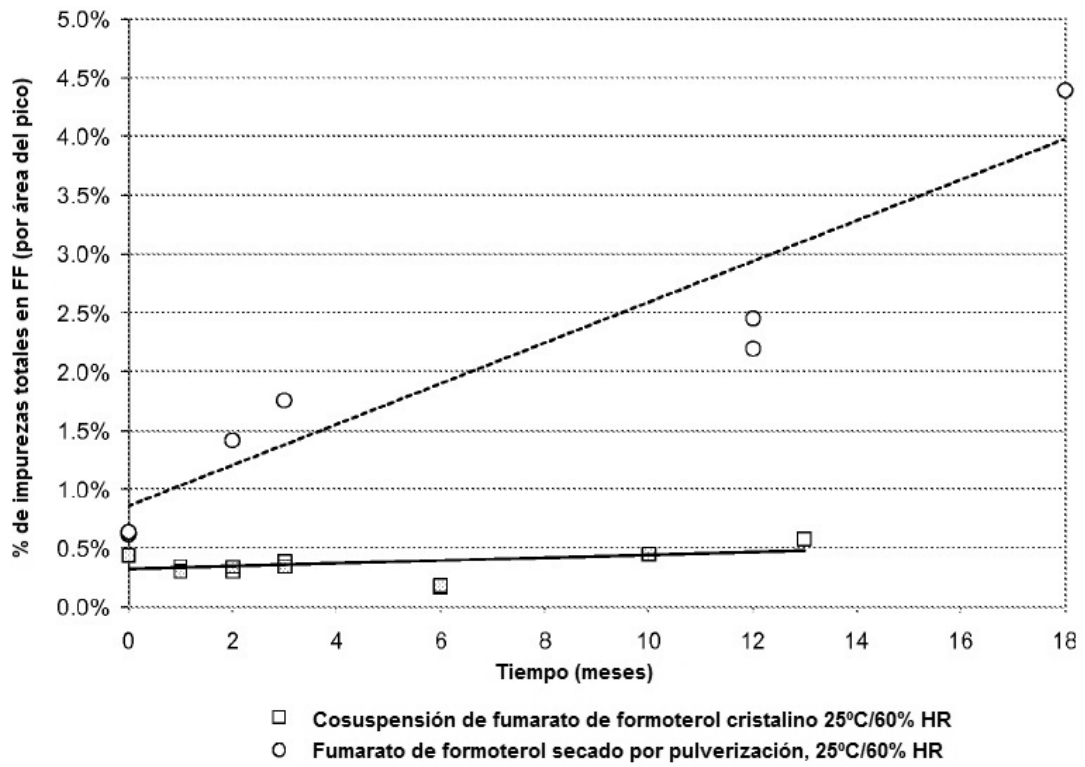


FIG. 16



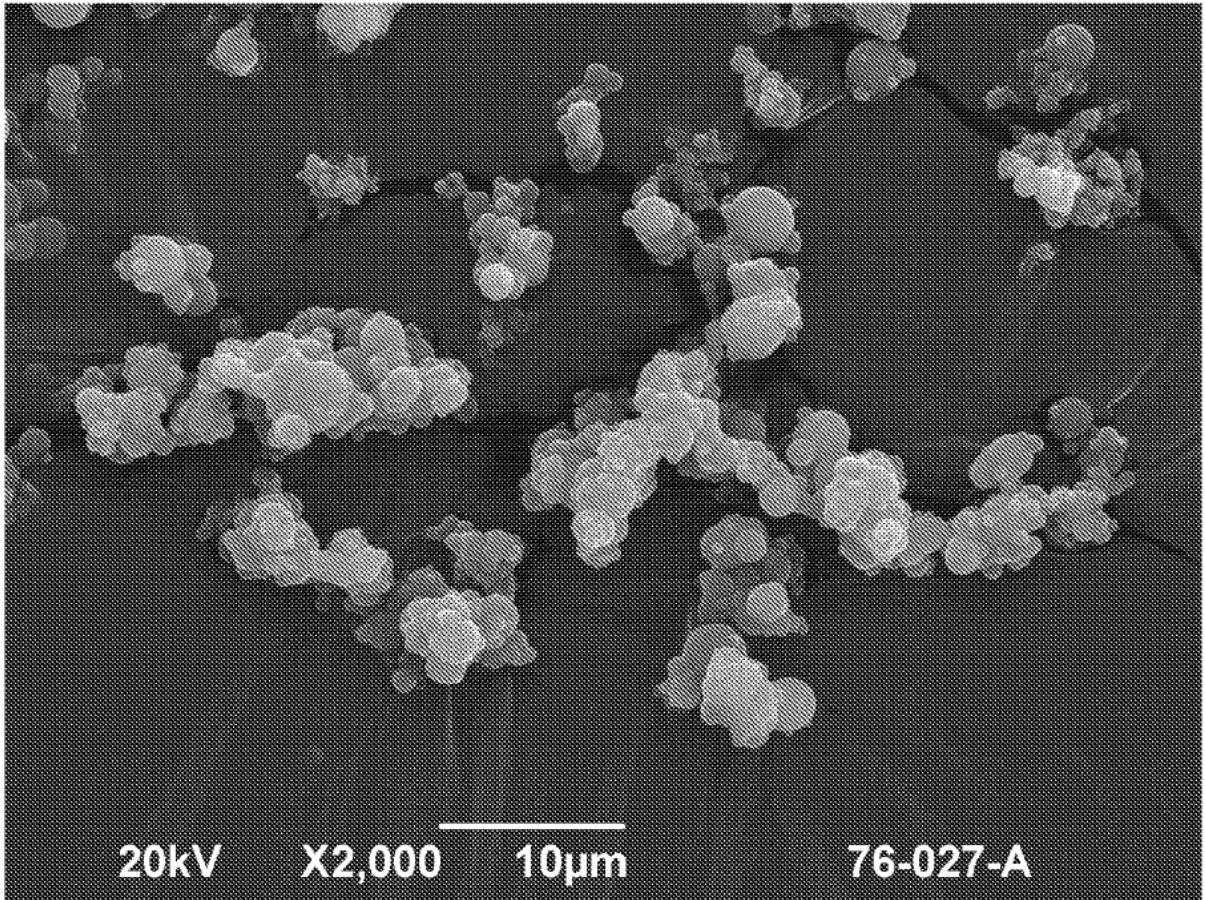


FIG. 17

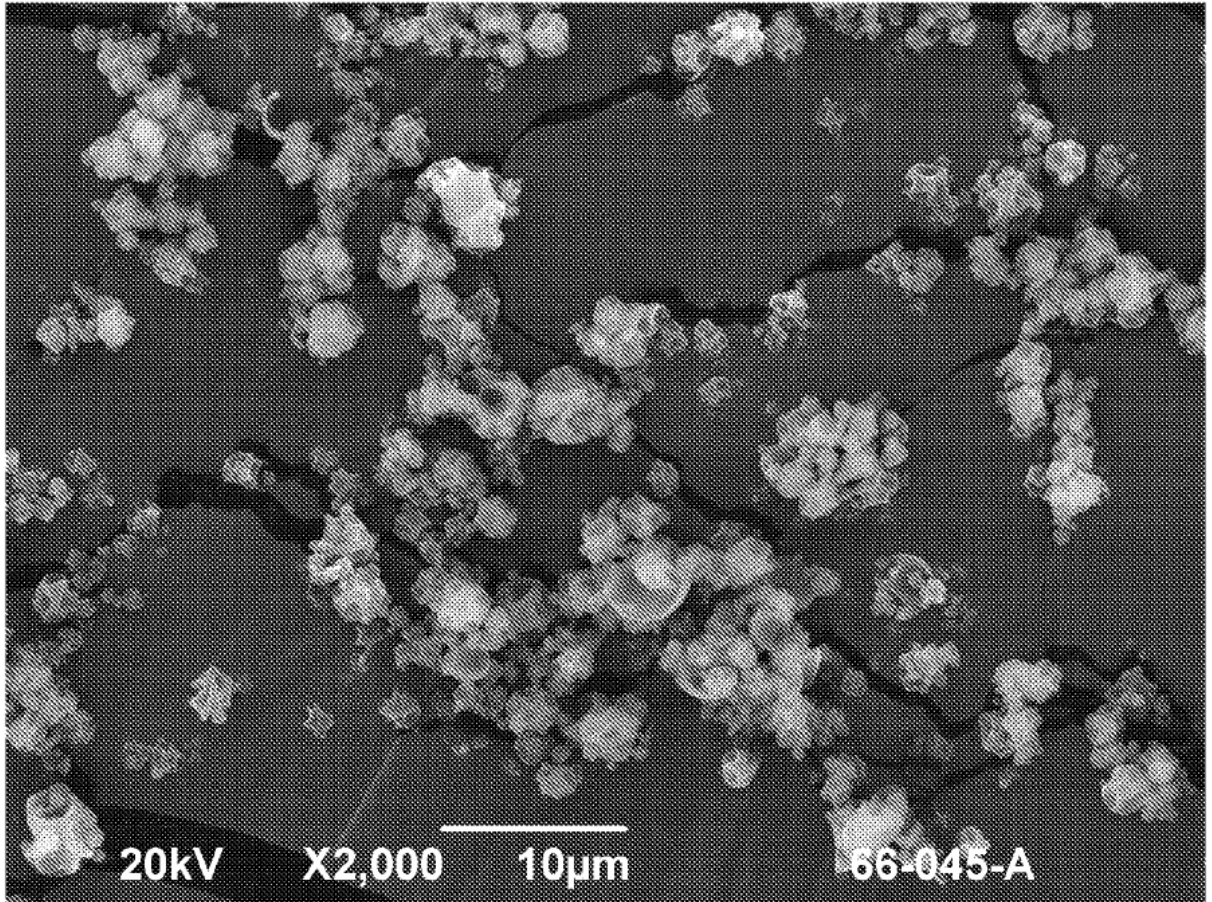


FIG. 18

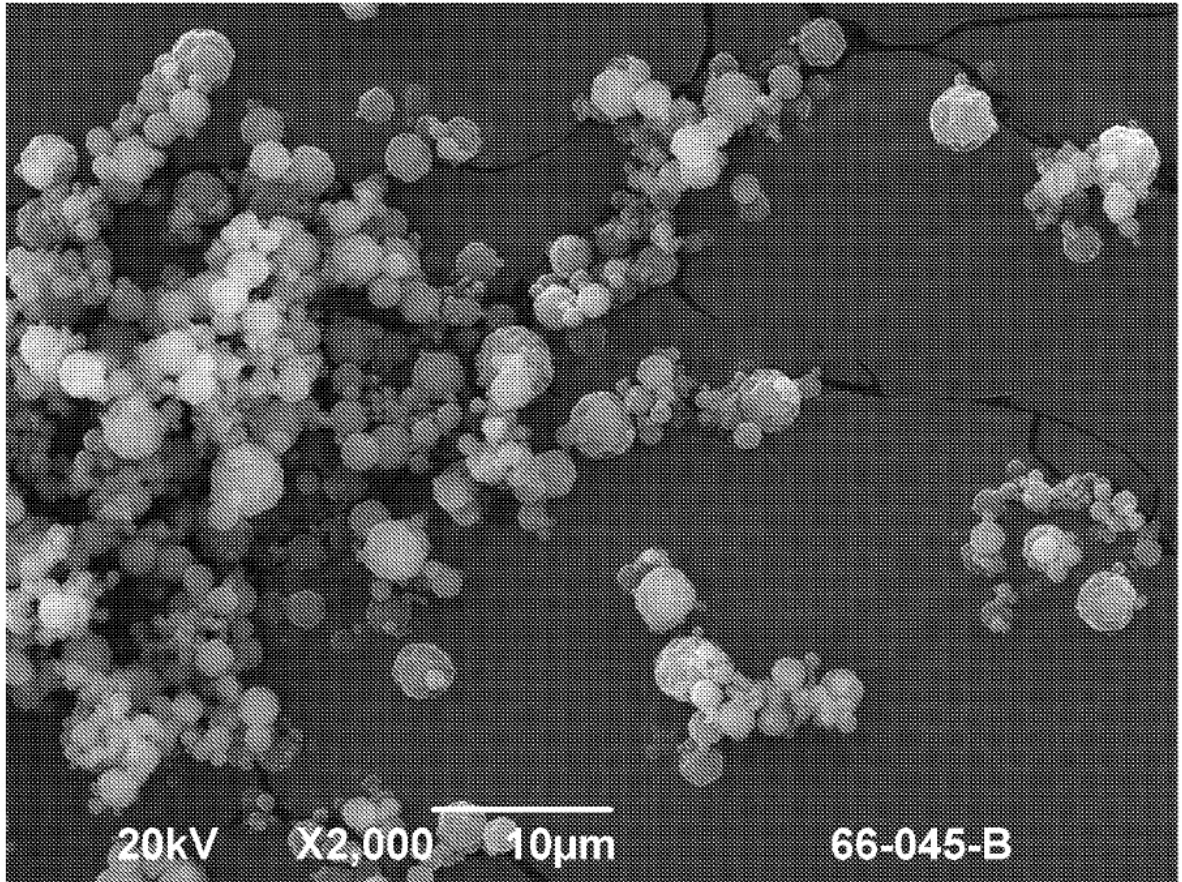
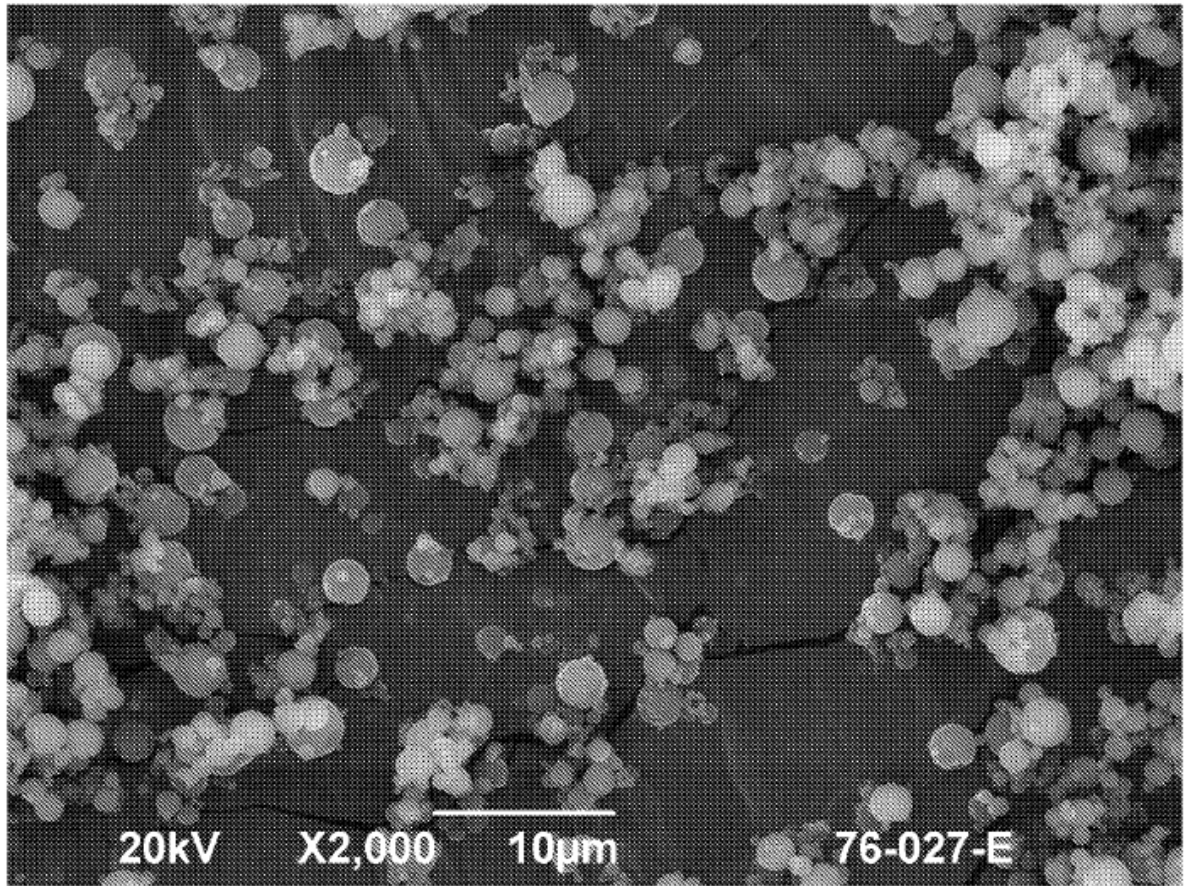


FIG. 19



**FIG. 20**

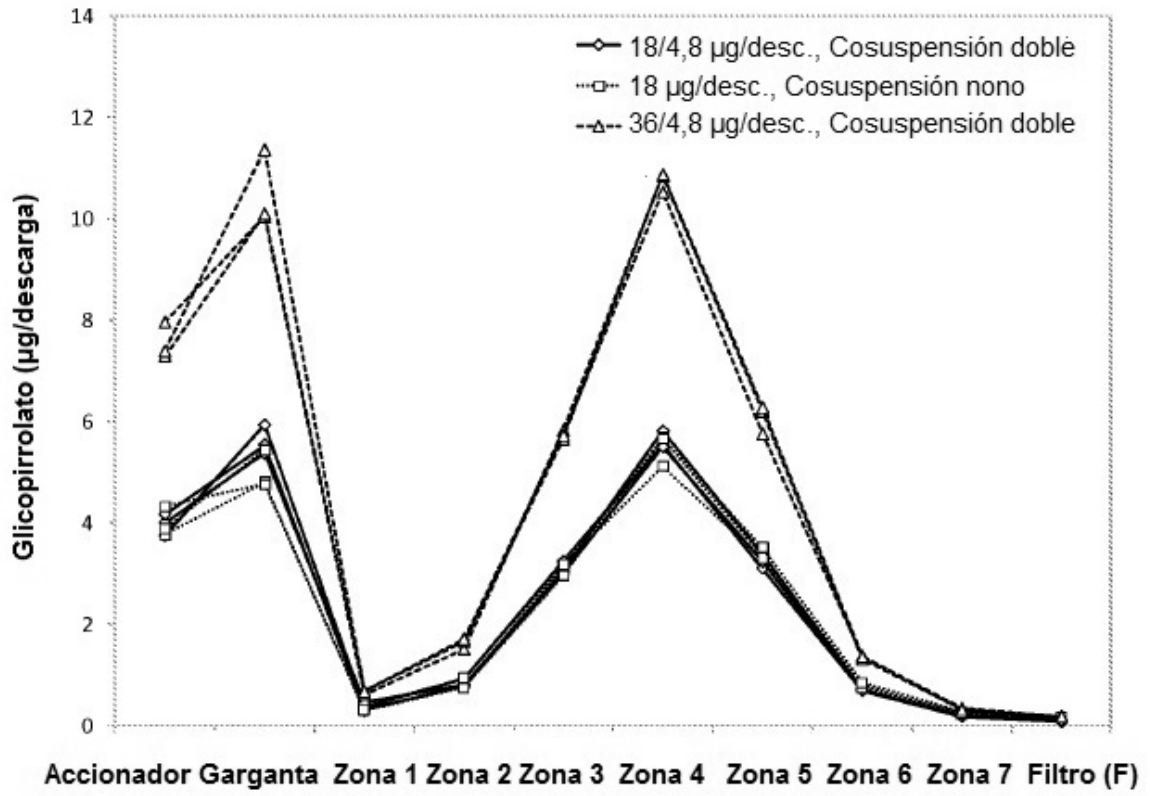


FIG. 21

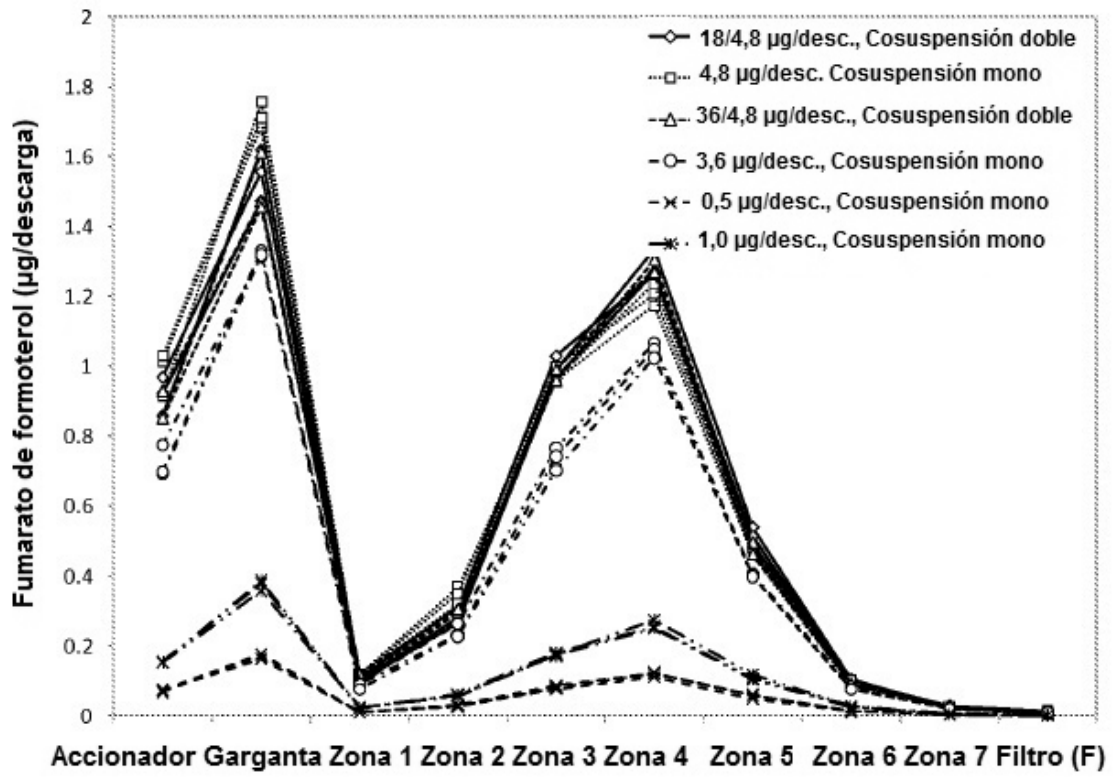


FIG. 22

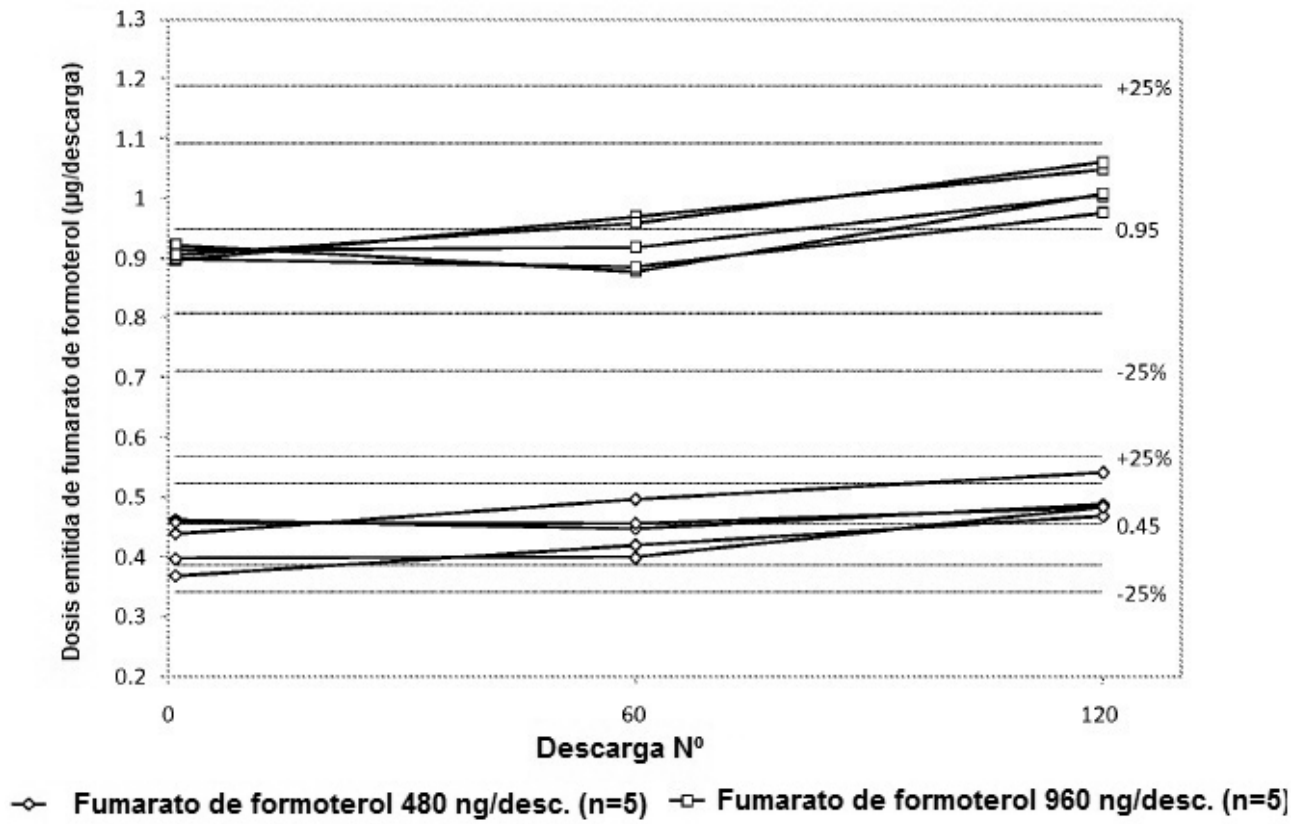


FIG. 23

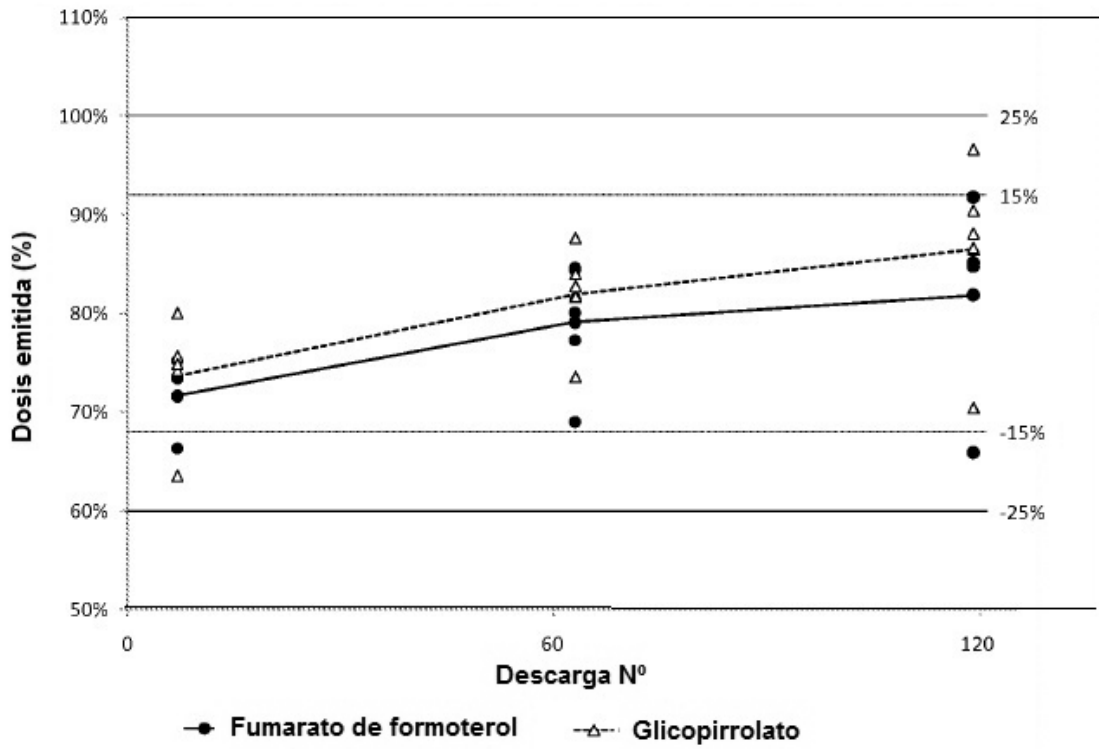


FIG. 24



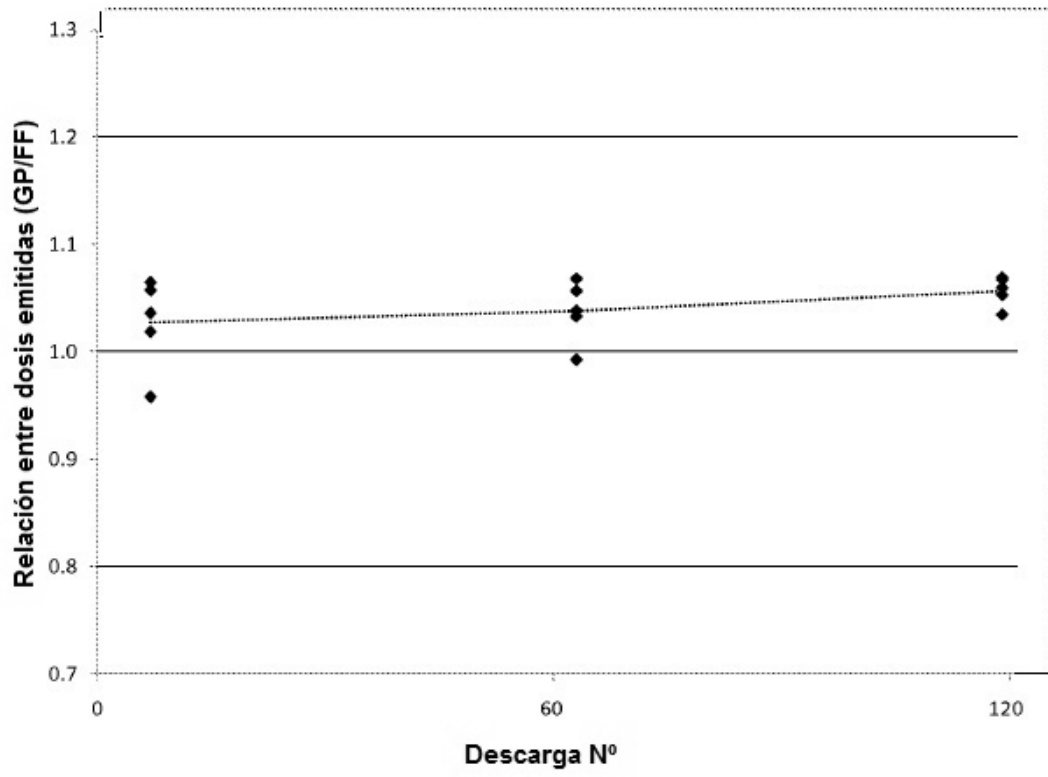


FIG. 25

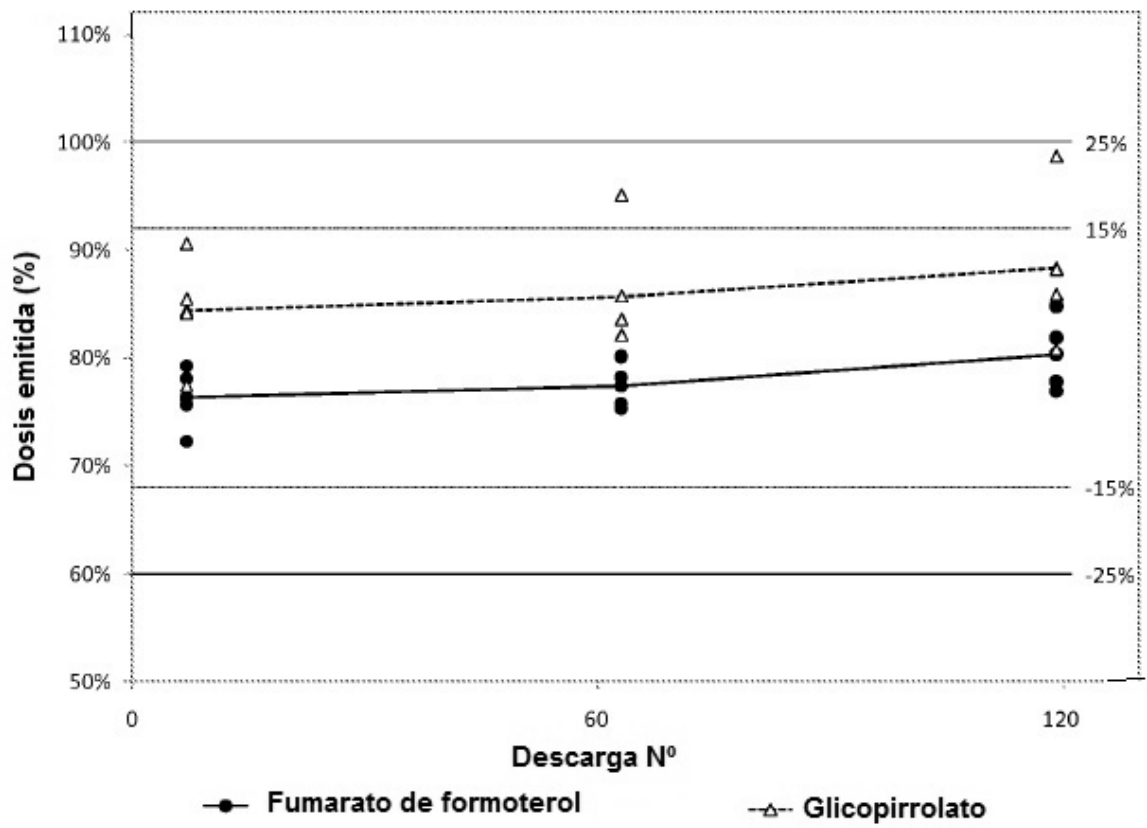
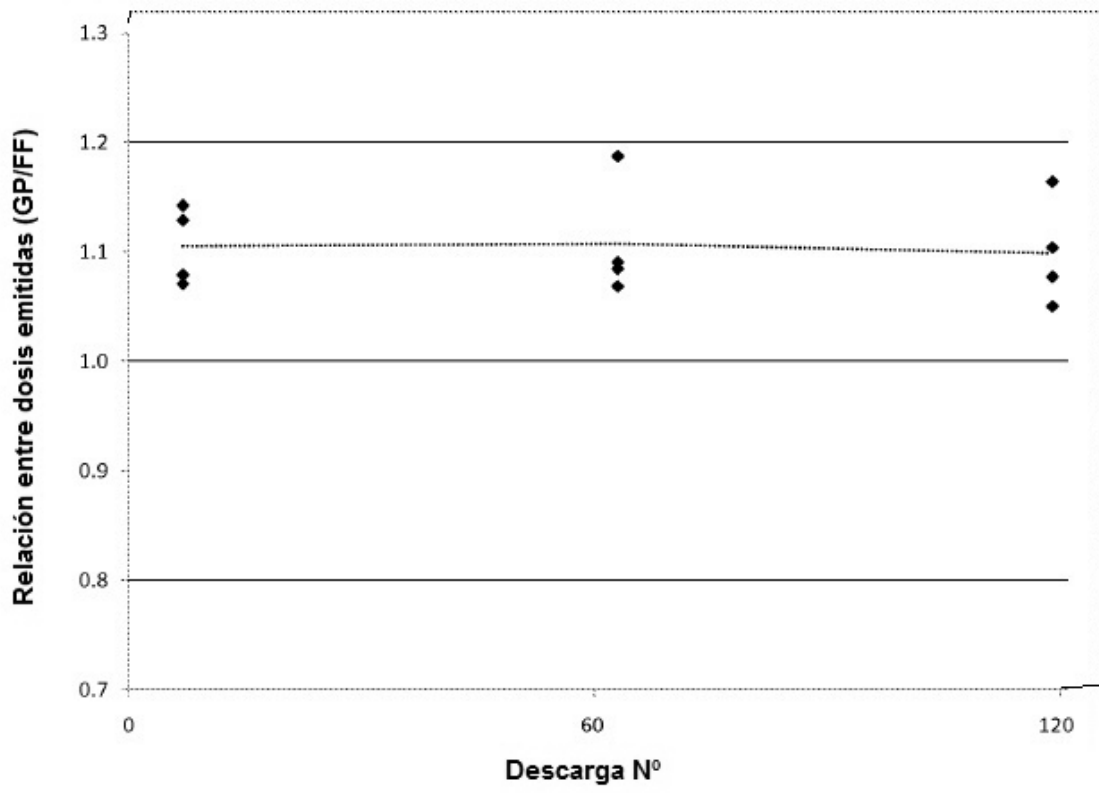


FIG. 26



**FIG. 27**

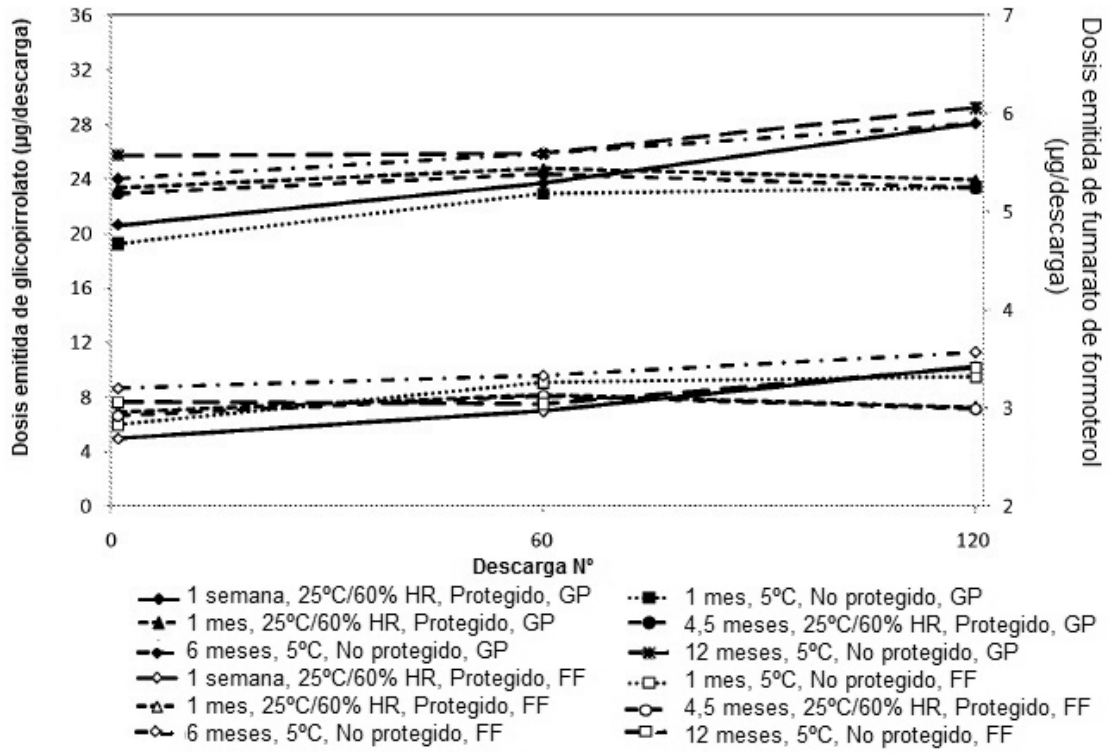


FIG. 28

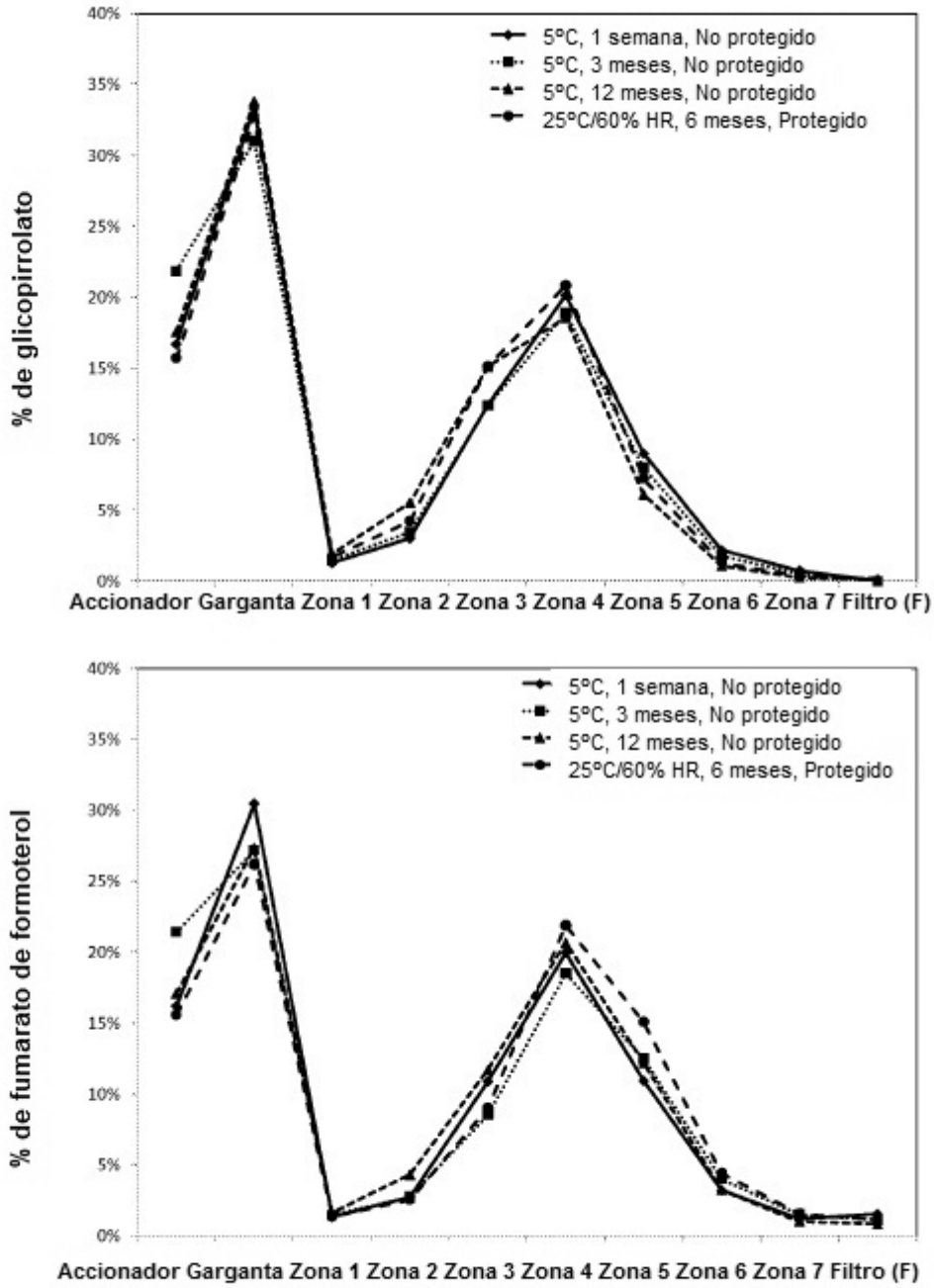


FIG. 29

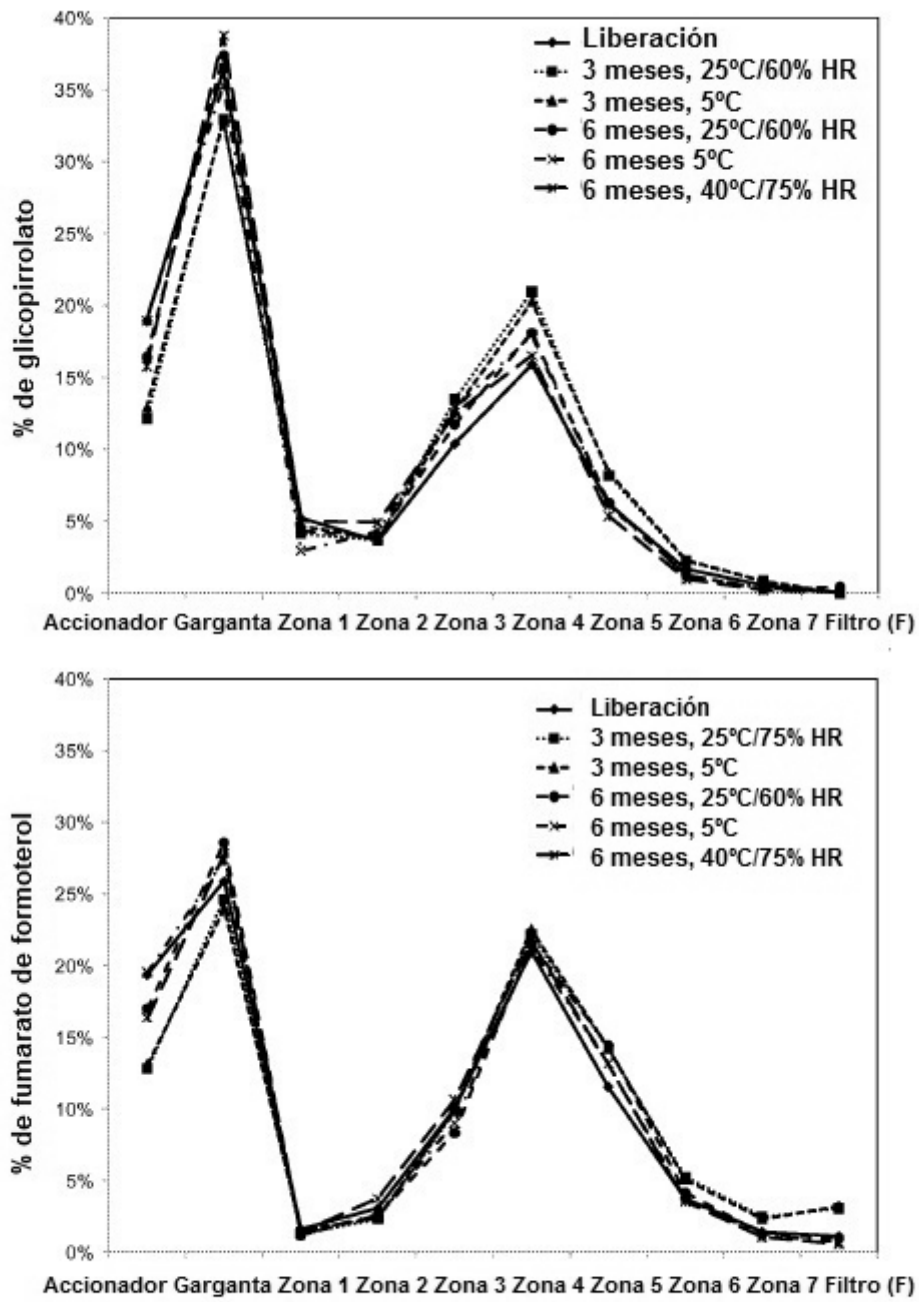


FIG. 30

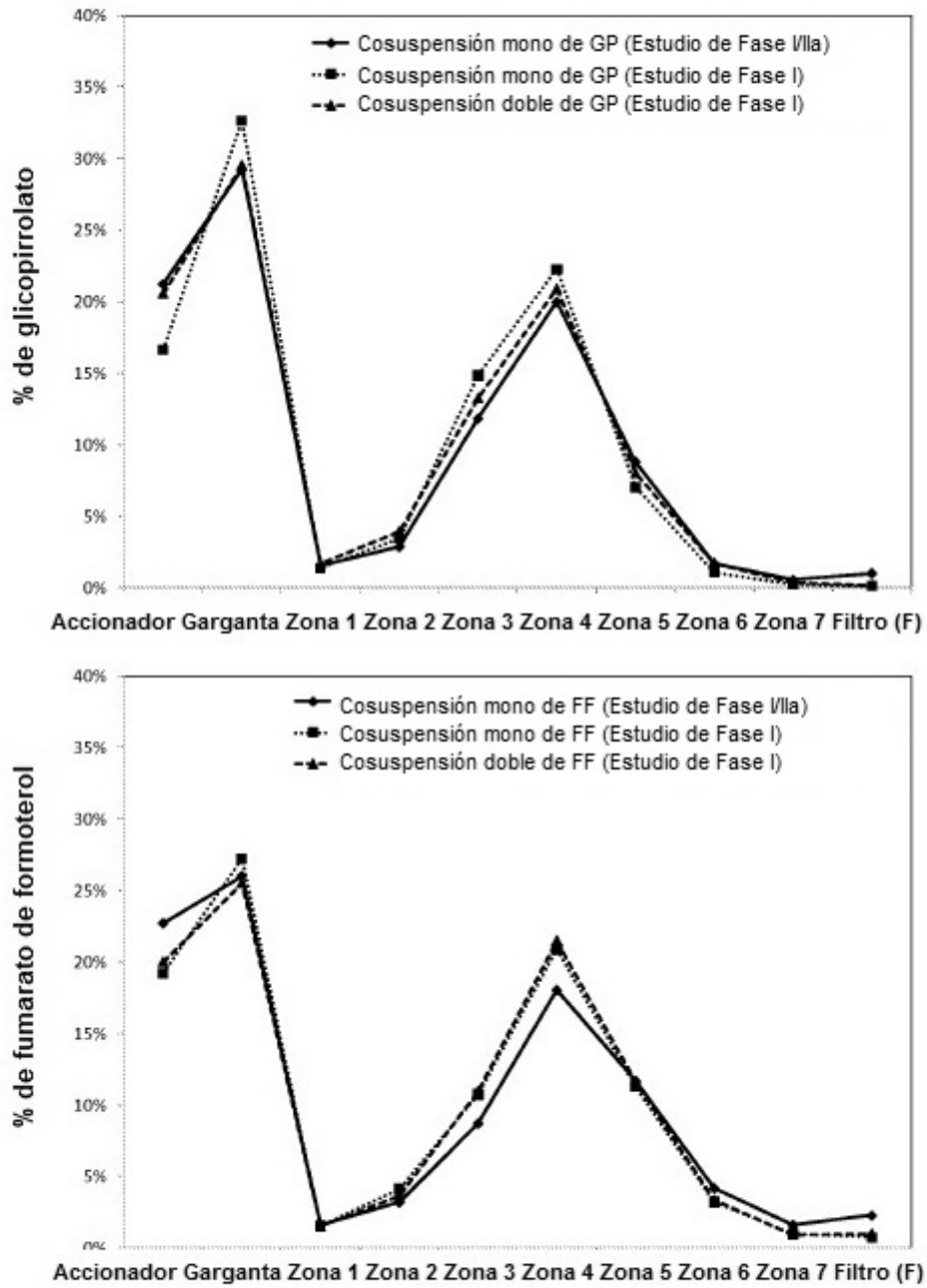


FIG. 31

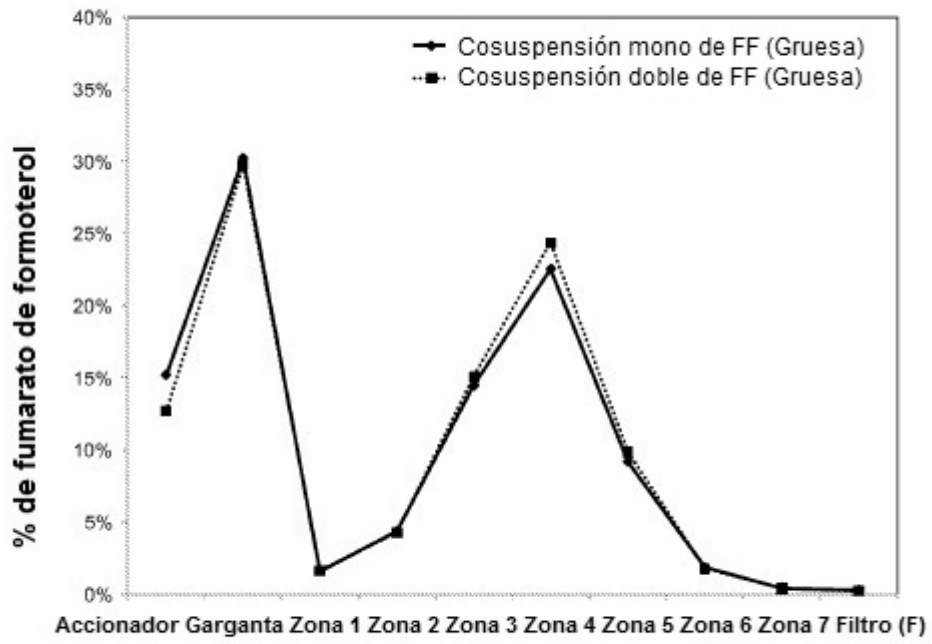


FIG. 32



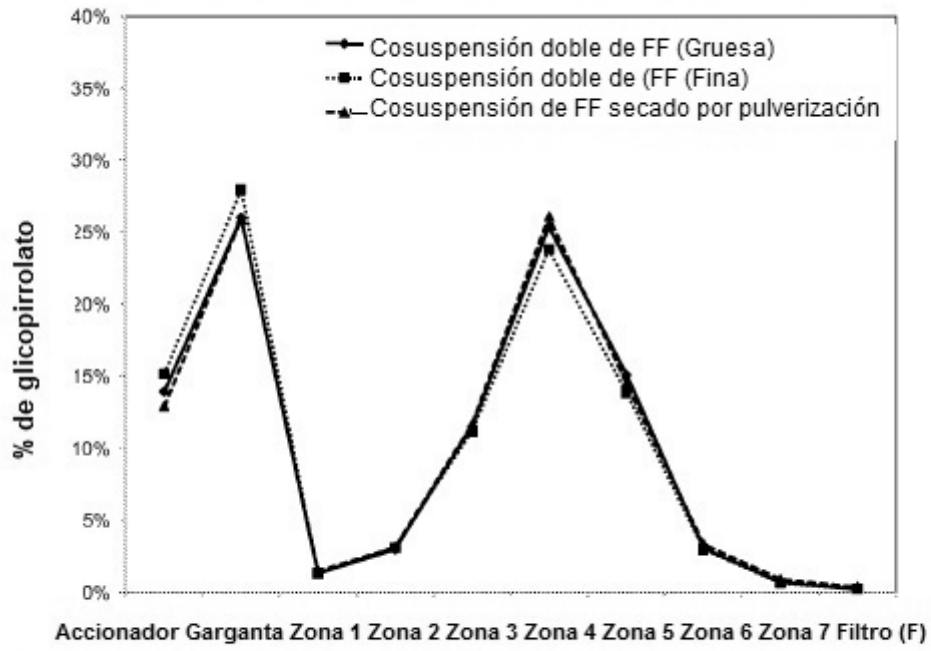


FIG. 33

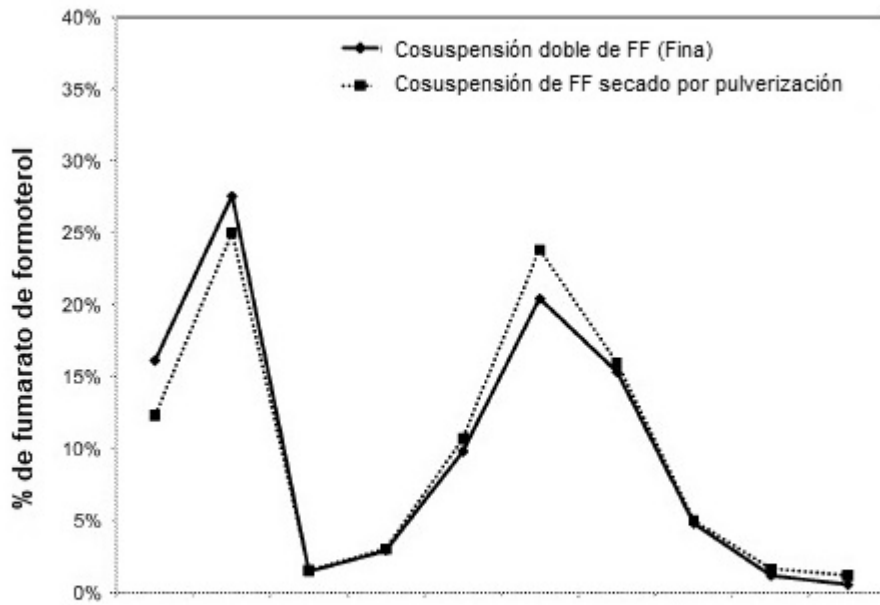


FIG. 34

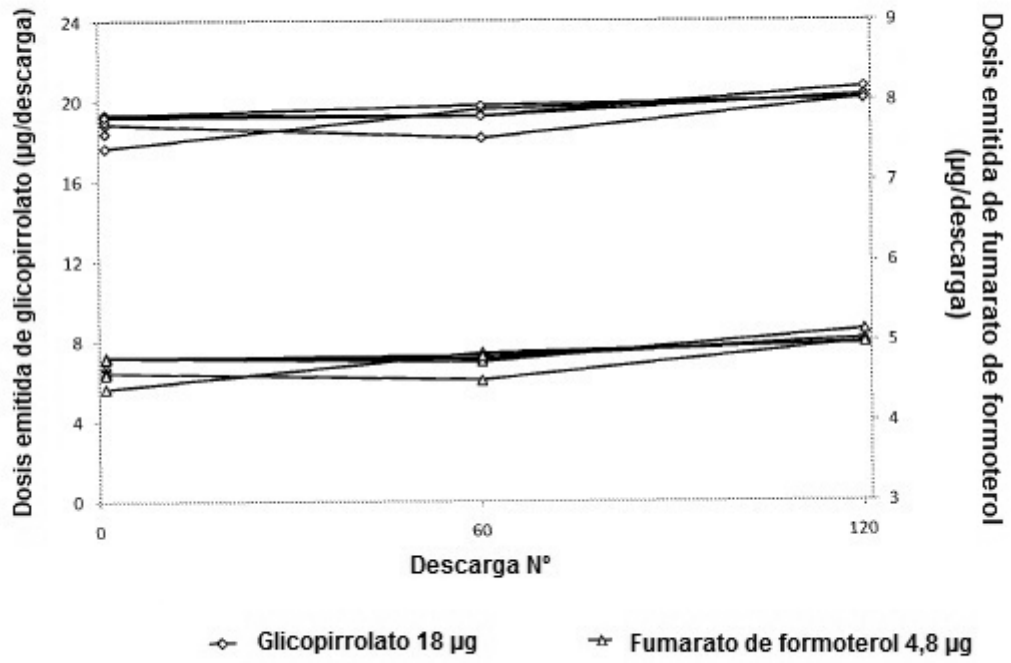


FIG. 35

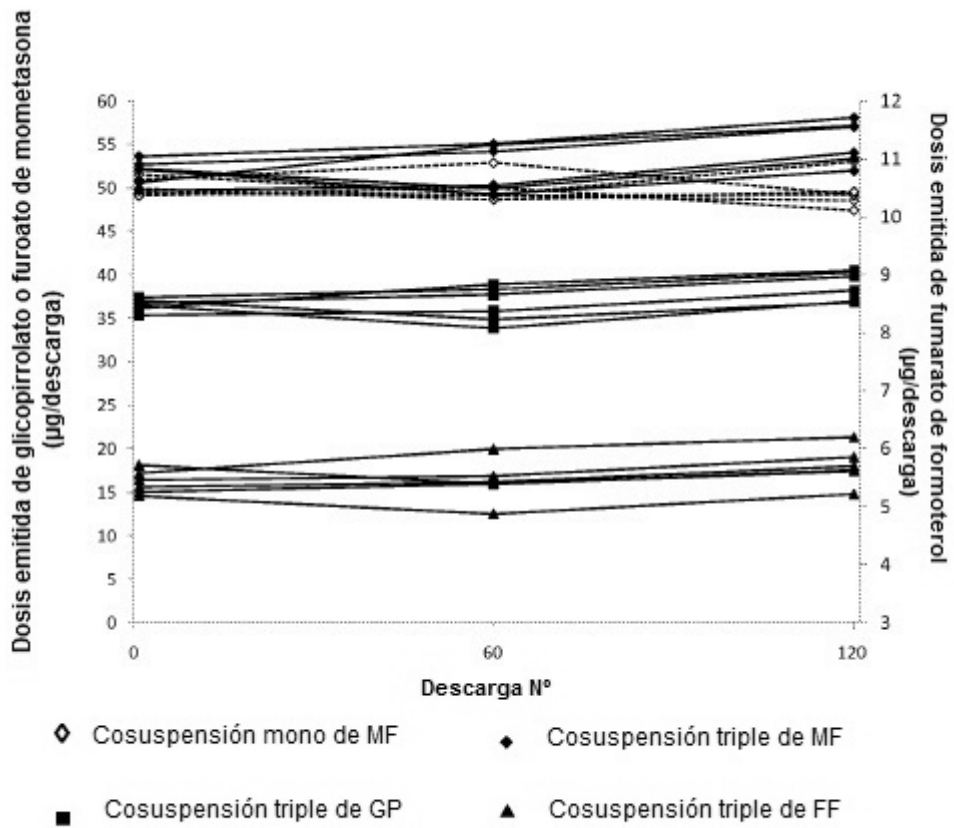


FIG. 36

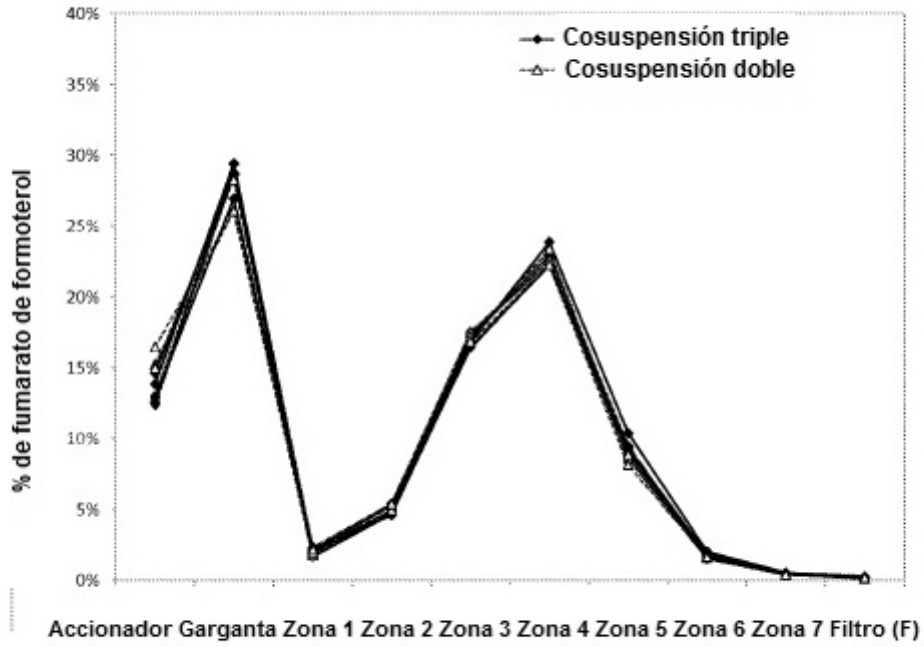


FIG. 37

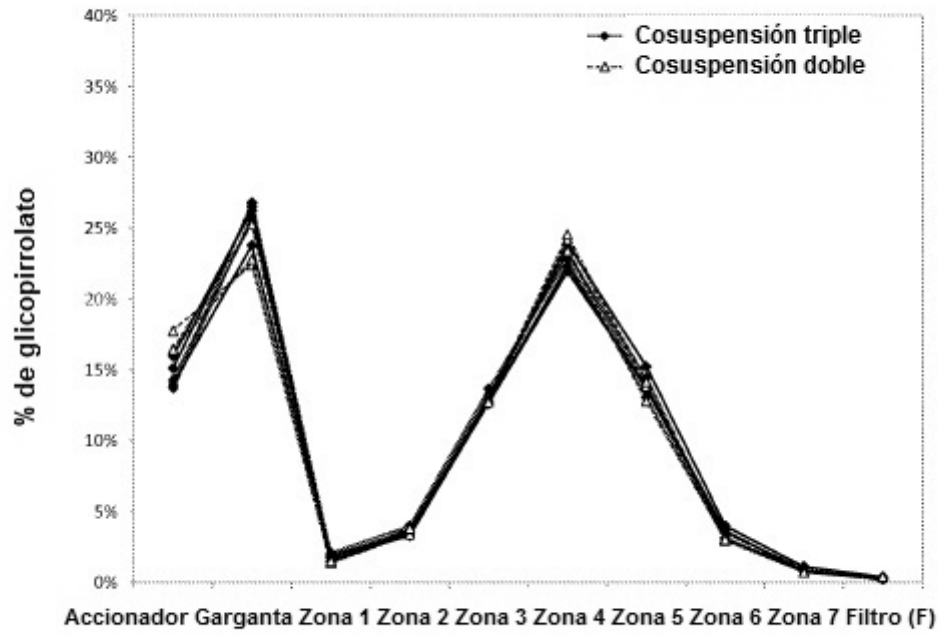


FIG. 38

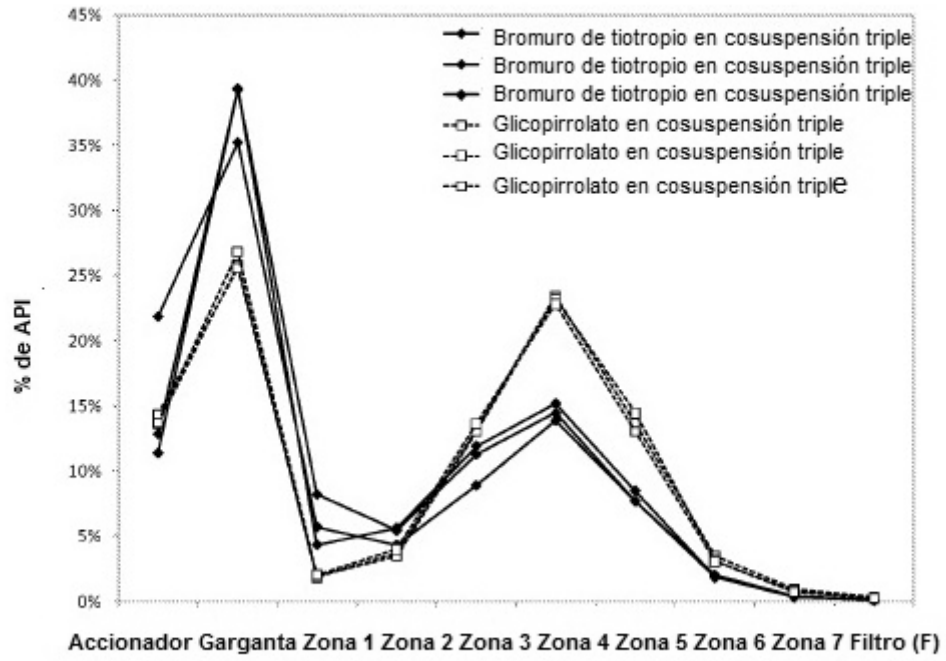


FIG. 39