

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 536**

51 Int. Cl.:

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

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/US2010/036659**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10138868**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10721258 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2435023**

54 Título: **Composiciones para administración a los pulmones de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas de los receptores beta-2-adrenérgicos de acción prolongada 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:  
**30.11.2016**

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 2 592 536 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 a los pulmones de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas de los receptores beta-2-adrenérgicos de acción prolongada y métodos y sistemas asociados

### Campo técnico

- 5 La presente descripción se refiere a composiciones y sistemas para la administración a los pulmones de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas de los receptores beta-2-adrenérgicos de acción prolongada 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  
15 inhaladores dosificadores (abreviadamente en lo sucesivo MDI, por sus iniciales en inglés *Metered Dose Inhalers*).

- 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. nº 6.964.759, para formulaciones para MDI que contienen anticolinérgicos.  
30  
35  
40

- 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.  
45

- 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.  
50  
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 el nivel de concentración en suero de glicopirrolato conseguido durante un periodo de 24 horas después de una sola administración de cuatro dosis diferentes de glicopirrolato administradas desde una composición de cosuspensión como se describe en la presente memoria.
- La FIG. 6 es un gráfico, que representa el cambio medio en FEV<sub>1</sub> desde la línea base (en litros) experimentado en pacientes durante un periodo de 24 horas después de recibir una sola administración de la dosis indicada de glicopirrolato formulado en una cosuspensión como se describe en la presente memoria. En este estudio, estaba incluido como control activo Spiriva (18 µg de tiotropio) y también se representa el cambio medio en FEV<sub>1</sub> de la línea base (en litros) experimentado en pacientes que recibieron una sola administración de Spiriva.
- 20 La FIG. 7 es un gráfico de barras, que representa el cambio máximo en FEV<sub>1</sub> desde la línea base (en litros) experimentado en pacientes después de recibir una sola administración de la dosis indicada de glicopirrolato formulado en una cosuspensión como se describe en la presente memoria con respecto a un placebo, el área bajo la curva de FEV<sub>1</sub> durante doce horas después de la dosificación y el área bajo la curva de FEV<sub>1</sub> durante 24 horas después de la dosificación con relación al placebo en las cuatro dosis evaluadas. En este estudio, estaba incluido como control activo Spiriva (18 µg de tiotropio) y también se representan en esta figura los resultados después de una sola administración de Spiriva para los parámetros anteriores.
- 25 La FIG. 8 es un gráfico, que representa la proporción de pacientes que consiguieron un cambio en el FEV<sub>1</sub> mayor del 12% desde la línea base y una mejora de cambio de 150 mL desde la línea base o una mejora absoluta de 200 mL desde la línea base independientemente del % de cambio en el FEV<sub>1</sub> desde la línea base, después de recibir una sola administración de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en la presente memoria. En este estudio, estaba incluido como control activo Spiriva (18 µg de tiotropio) y también se representan en esta figura los resultados después de una sola administración de Spiriva para el parámetro anterior.
- 30 La FIG. 9 es un gráfico de barras, que representa el cambio máximo en la capacidad inspiratoria experimentado en pacientes después de recibir una sola administración de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en la presente memoria. En este estudio, estaba incluido como control activo Spiriva (18 µg de tiotropio) y también se representan en esta figura los resultados después de una sola administración de Spiriva para el parámetro anterior.
- 35 La FIG. 10 es un gráfico de barras, que proporciona el cambio en el área bajo la curva (AUC) de FEV<sub>1</sub> en pacientes después de recibir una sola administración de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en la presente memoria. Se muestran los resultados conseguidos por la cosuspensión de glicopirrolato de acuerdo con la presente descripción en comparación con el cambio en la AUC de FEV<sub>1</sub> descrito en un estudio publicado en pacientes que recibieron una formulación en polvo de glicopirrolato no preparada de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria.
- 40 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 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).
- 45 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 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).
- 50 La FIG. 13 es un gráfico, que representa la dosis emitida durante la vida de un bote de una cosuspensión de
- 55

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.

5 La FIG. 14 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. 15 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.

10 La FIG. 16 es un gráfico, que representa la dosis emitida media 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).

15 La FIG. 17 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).

20 La FIG. 18 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.

La FIG. 19 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.

25 La FIG. 20 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida conseguida por composiciones de cosuspensiones de fumarato de formoterol preparadas de acuerdo con la presente descripción.

La FIG. 21 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de partículas determinada por impacto en cascada de composiciones de cosuspensiones de fumarato de formoterol ilustrativas preparadas de acuerdo con la presente descripción y almacenadas durante tres meses a 25°C/75% de HR, sin envoltura protectora, o a 40°C/75% de HR con envoltura protectora.

30 La FIG. 22 es un gráfico, que representa la estabilidad química de composiciones de cosuspensiones ilustrativas que incluían como agente activo fumarato de formoterol. Los resultados representados en esta figura permiten la comparación de la estabilidad química del fumarato de formoterol conseguida en una composición de cosuspensión formulada utilizando fumarato de formoterol cristalino con la estabilidad química de formulaciones de suspensiones preparadas usando fumarato de formoterol secado por pulverización.

35 La FIG. 23 a la Fig. 26 son micrografías electrónicas de partículas en suspensión preparadas a partir de varios materiales diferentes, proporcionando la figura 23 una micrografía de partículas en suspensión de trehalosa, proporcionando la figura 24 una micrografía de partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, proporcionando la figura 25 una micrografía de partículas en suspensión de Ficoll MP 70 y proporcionando la figura 26 una micrografía de partículas en suspensión de inulina.

40 La FIG. 27 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.

45 La FIG. 28 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 fumarato de formoterol.

La FIG. 29 proporciona un gráfico que representa la uniformidad de la dosis emitida conseguida por composiciones de cosuspensiones de fumarato de formoterol en dosis ultra bajas preparadas de acuerdo con la presente descripción.

50 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 en comparación con las distribuciones de tamaños de partículas conseguidas por formulaciones que incluían glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.

**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.

5 De acuerdo con una primera realización, la invención se refiere a una cosuspensión farmacéutica emitible por un inhalador dosificador, que comprende:

un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable;

una pluralidad de partículas de agente activo que comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato, y formoterol y cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos; y

10 una pluralidad de partículas en suspensión respirables, que son microestructuras perforadas que comprenden DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfolina) y cloruro de calcio, y en donde la pluralidad de partículas de agente activo están situadas conjuntamente con la pluralidad de partículas en suspensión dentro del medio de suspensión formando una cosuspensión.

15 De acuerdo con una segunda realización, la invención se refiere a un inhalador dosificador que contiene una composición farmacéutica 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 suspensión seleccionada de una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, y una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, para el agente activo durante el vaciado del bote MDI.

20 De acuerdo con una tercera realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de la invención para uso en medicina.

De acuerdo con una cuarta realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

25 Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento por administración de un agente activo LAMA o LABA por medio de un MDI. 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 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 un LAMA o LABA 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 (ERO) 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.

30

35

40

45 Se entenderá fácilmente que todas las realizaciones descritas en la presente memoria son ilustrativas. La siguiente descripción más detallada de las diversas realizaciones no está destinada a limitar el alcance de la presente descripción, sino que es simplemente representativa de las diversas realizaciones. Además, el orden de las etapas o acciones de los métodos descritos en relación con las realizaciones descritas en la presente memoria puede ser cambiado por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la presente descripción. En otras palabras, a no ser que se requiera un orden específico de etapas o acciones para la operación apropiada de la realización se puede modificar el orden o uso específico de las etapas o acciones.

**I. Definiciones**

50 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.

55 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 y sea un LAMA o LABA. El término "agente activo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "fármaco", "producto

farmacéutico", "medicamento", "sustancia farmacológica" o "agente terapéutico".

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 adecuados 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 modificadas 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.

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.

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.

"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").

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.

Un "paciente" se refiere a un animal en el que los agentes activos LAMA o LABA 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 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. n° 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.

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 fosfolipídico 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.

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 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.

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.

5 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.

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.

10 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 periodo 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 total.

## II. Composiciones farmacéuticas

35 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 pueden usar variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, se pueden usar dos o más especies de partículas en suspensión en composiciones para la formulación y administración de un agente activo seleccionado. Alternativamente, por ejemplo, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir dos o más especies de partículas de agentes activos. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden incluir partículas de agentes activos en cosuspensión con partículas en suspensión, en donde, además del agente activo incluido en las partículas de agentes activos al menos algunas de las partículas en suspensión incorporan el agente activo seleccionado. Aún más, si se desea, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir dos o más especies diferentes de partículas que contienen el agente activo seleccionado en combinación con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión.

50 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 partículas que varían en sus densidades, puede variar el comportamiento de sedimentación o formación de crema de cada tipo de partícula y puede conducir a la separación de tipos de partículas diferentes dentro del propulsor.

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, tal 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 necesitan ser definidas o limitadas a 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 composiciones de cosuspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de formulación y administración para los agentes activos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando están presentes dentro de un bote MDI, las cosuspensiones como se ha 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. Además, las composiciones como se describen en la presente memoria proporcionan estabilidad química a los agentes activos contenidos en ellas. Dichas cualidades actúan para conseguir y conservar el comportamiento como aerosol a medida que la 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 composición de cosuspensión. Adicionalmente, como se ilustra en las realizaciones detalladas en la presente memoria, las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación estable que proporciona características consistentes de dosificación y administración por vía respiratoria para los agentes activos, 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.

Proporcionar una cosuspensión de acuerdo con la presente descripción puede simplificar también la formulación, administración y dosificación de los agentes activos. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que consiguiendo una cosuspensión de partículas de agentes activos y partículas en suspensión, la administración 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 consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria proporcionan la administración de agentes activos desde un MDI. La administración de las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria proporcionan características deseables farmacocinéticas y farmacodinámicas, y una administración por MDI de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria es adecuada para tratar pacientes que padezcan una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva que responda a la administración del agente activo. En realizaciones particulares, se pueden usar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para tratar una enfermedad o afección seleccionada 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, enfisema y otras enfermedades, afecciones, rasgos, genotipo o fenotipo respiratorios que puedan responder a la administración de un LAMA o LABA, sola o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, se pueden usar las composiciones, sistemas y métodos descritos en la presente memoria para tratar la inflamación y obstrucción pulmonares asociadas con la fibrosis quística.

#### **(i) Medio de suspensión**

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

5

hidrofluoroalcanos (HFA), compuestos perfluorados (PFC) y clorofluorocarbonos (CFC). 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 ( $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-fluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones. Incluso además, propulsores adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de

10

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  $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ ; y perfluorocarbonos, tales como  $\text{CF}_3\text{CF}_3$  y  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

15

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

20

25

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 ( $\text{CBrCl}_2\text{F}$ ), FC-11 B2 ( $\text{CBr}_2\text{ClF}$ ), FC12B2 ( $\text{CF}_2\text{Br}_2$ ), FC21 ( $\text{CHCl}_2\text{F}$ ), FC21 B1 ( $\text{CHBrClF}$ ), FC-21 B2 ( $\text{CHBr}_2\text{F}$ ), FC-31 B1 ( $\text{CH}_2\text{BrF}$ ), FC113A ( $\text{CCl}_3\text{CF}_3$ ), FC-122 ( $\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$ ), FC-123 ( $\text{CF}_3\text{CHCl}_2$ ), FC-132 ( $\text{CHClFCHClF}$ ), FC-133 ( $\text{CHClFCHF}_2$ ), FC-141 ( $\text{CH}_2\text{ClCHClF}$ ), FC-141B ( $\text{CCl}_2\text{FCH}_3$ ), FC-142 ( $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), FC-151 ( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$ ), FC-152 ( $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$ ), FC-1112 ( $\text{CClF}=\text{CClF}$ ), FC-1121 ( $\text{CHCl}=\text{CFCl}$ ) y FC-1131 ( $\text{CHCl}=\text{CHF}$ ), 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.

30

35

40

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado de un solo propulsor. En otras realizaciones, se puede usar una combinación de propulsores (un "sistema propulsor") 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  $25^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones, los compuestos fluorado de menor presión de vapor para uso en el medio de suspensión pueden incluir bromuro de perfluorooctilo  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$  (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano  $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$ , perfluorooctiletano  $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$  (PFOE), bromuro de perfluorodecilo  $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$  (PFDB) o perfluorobutiletano  $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$ . 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.

45

El medio de suspensión incluido en las composiciones que se describen en la presente memoria puede estar formado por un propulsor o un sistema propulsor que esté sustancialmente exento de materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes. Por ejemplo en algunas realizaciones el medio de suspensión puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor que no sea CFC, tal como un propulsor o sistema propulsor HFA, que esté sustancialmente exento de materiales adicionales. Tales realizaciones simplifican la formulación y la fabricación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía respiratoria de un agente activo LAMA o LABA.

Sin embargo, en otras realizaciones, dependiendo de la selección del propulsor, las propiedades de las partículas en suspensión o la naturaleza del agente activo que se ha de administrar, el medio de suspensión utilizado puede incluir materiales además del propulsor o sistema propulsor. Dichos materiales adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un antisolvente, agente solubilizante, codisolvente o adyuvante adecuados, por ejemplo, para ajustar la presión de vapor de la formulación o 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 usa un codisolvente o adyuvante volátil, dicho adyuvante o codisolvente se puede seleccionar a partir de materiales hidrocarbonados o fluorocarbonados conocidos y pueden constituir hasta aproximadamente 1% p/p del medio de suspensión. Por ejemplo, cuando se incorpora en el medio de suspensión un codisolvente o adyuvante, dicho

55

60

codisolvente o adyuvante puede comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión. 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.

## 5 (ii) Partículas de agentes activos

Las partículas de agentes activos incluidas en las cosuspensiones descritas en la presente memoria están formadas para ser capaces de ser dispersadas y puestas 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 6 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm y de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 3 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 y 4 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 del material de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico de aproximadamente 5 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 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm y aproximadamente 2,5 µm a aproximadamente 1 µm. 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 seleccionado de 4 µm, o menor, 3 µm, o menor, y 2 µm o menor.

En realizaciones específicas, los agentes activos utilizados como tal o para formar las partículas de agentes activos pueden ser total o sustancialmente cristalinos, es decir, una mayoría de las moléculas de los agentes activos están dispuestas en un modelo que se repite regularmente durante un amplio intervalo de planos de caras externas. En otra realización, las partículas de agentes activos pueden estar presentes tanto en estado cristalino como amorfo. Incluso en otra realización más, las partículas de agentes activos pueden estar presentes en un estado sustancialmente amorfo, es decir, las partículas de agentes activos son globalmente de naturaleza no cristalina y no tienen una disposición de moléculas que se repita regularmente mantenida a lo largo de un amplio intervalo. 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 ser 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, las partículas de agentes activos están formadas solamente a partir de agentes activos micronizados.

Debido a que las composiciones descritas permiten la formulación y administración reproducible de dosis muy bajas de agentes activos, en ciertas realizaciones, los agentes activos incluidos en las composiciones descritas en la presente memoria pueden ser seleccionados de uno o más agentes activos potentes o altamente potentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir un agente activo potente que se administra en una dosis de administración única seleccionada entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 100 mg por dosis, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg por dosis y aproximadamente 100 µg y 1 mg por dosis. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir un agente activo altamente potente que se administra a una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 80 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 40 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 20 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 10 µg por dosis de administración única o entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg por dosis de administración única. Adicionalmente, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir un agente activo altamente potente administrado a una dosis seleccionada entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 µg por dosis de administración única, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 µg por dosis de administración única y aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 µg por dosis de administración única.

En ciertas realizaciones, el 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.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, formoterol y cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. El formoterol es seleccionado como agente activo LABA. El formoterol se puede usar para tratar enfermedades o 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. n° 3.994.974 y en la patente de EE.UU. n° 5.684.199. Las formas cristalinas específicas de formoterol y otros agonistas de receptores β<sub>2</sub> 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. n° 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 µg y aproximadamente 30 µg, aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 2 µg y 5 µg, aproximadamente 2 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 10 µg, y 3 µg y aproximadamente 30 µg 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 µg, hasta aproximadamente 10 µg, hasta aproximadamente 5 µg, hasta aproximadamente 2,5 µg, hasta aproximadamente 2 µg o hasta aproximadamente 1,5 µg 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.

Aunque el agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria puede ser amorfo o sustancialmente amorfo, en realizaciones específicas, el agente activo usado como tal o en la formación de las partículas de agente activo incluidas en las composiciones descritas en la presente memoria es sustancial o totalmente cristalino. El agente activo que es sustancial o totalmente cristalino puede seleccionarse para mejorar la

estabilidad química del agente activo LAMA o LABA cuando está formulado en las composiciones descritas en la presente memoria. Por consiguiente, en realizaciones específicas, el agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria es un LAMA cristalino micronizado. En una de dichas realizaciones, las partículas de agente activo están formadas solamente por LAMA cristalino micronizado, seleccionándose dicho material cristalino micronizado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidimio, darotropio y cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones específicas, el agente activo incluido en las composiciones descritas en la presente memoria es un LABA cristalino micronizado. En una de dichas realizaciones, las partículas de agente activo están formadas solamente por LABA cristalino micronizado, seleccionándose dicho material cristalino micronizado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y agonistas  $\beta_2$  derivados de adamantilo y que contienen saligenina o indol, y cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se puede emplear cualquier procedimiento adecuado para conseguir el agente activo micronizado como tal o en la formulación de las partículas de agente activo para 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 excipiente o adyuvante, 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.

### (iii) 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, aproximadamente 3 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, 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.

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-hidroxiopropil- $\beta$ -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, hidrocloreto de trometamina y similares; (d) péptidos y proteínas, tales como aspartamo, trileucina, seroalbúmina humana, colágeno, gelatina y similares; (e) alditos, tales como manitol, xilitol y similares; (f) polímeros sintético o naturales o sus combinaciones, tales como polilactidas, polilactida-glicolidas, ciclodextrinas, poliácridatos, 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. Las partículas en suspensión incluyen cloruro de calcio como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 7.442.388.

Se utilizan fosfolípidos en la preparación de partículas en suspensión adecuadas para uso en las composiciones descritas en la presente memoria. El fosfolípido elegido es 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC). 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 n° WO 2005/000267. Por ejemplo, en una realización, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables para la estabilización cristalina que tengan una T<sub>g</sub> 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 trileucina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa y prolina. Ejemplos de excipientes formadores de cristales adicionales están descritos en las patentes de EE.UU. n° RE 37.872, 5.928.469 y 6.258.341.

Las partículas en suspensión pueden ser diseñadas, dimensionadas y conformadas como se desee para proporcionar 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 siguientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles y sus combinaciones, en particular los aprobados para uso pulmonar. Los tensioactivos 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 perfluorocarbono en agua resultante se puede procesar a continuación usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de las gotitas de aceite. La emulsión de perfluorocarbono se puede alimentar a un secador por pulverización, 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 inhalación. 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 microestructuras secas resultantes. Dichos métodos de producción de microestructuras perforadas ilustrativas están descritos en la patente de EE.UU. n° 6.309.623 de Weers et al.

Las microestructuras perforadas como se ha descrito en la presente memoria se pueden formar también por liofilización 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 polianhídridos biodegradables. Por ejemplo, se pueden usar polímeros erosionantes de la carga a base de poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). Para formar partículas en suspensión se pueden usar poli(ácido glicólico) (PGA), poli(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 poli(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, policarbonatos, 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 degradación apropiadas para diferentes aplicaciones de administración controlada de fármacos.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir dos o más especies de partículas en suspensión. Incluso otras composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir partículas en suspensión que incluyen glicopirrolato incorporado en las partículas en suspensión. Cuando el agente activo está incorporado en las partículas en suspensión, dichas partículas en suspensión serán de un tamaño respirable y pueden ser formuladas y producidas usando, por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente memoria.

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 la 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 mediante un MDI de manera que consigan una uniformidad de la dosis emitida ("DDU") deseable de los agentes activos LABA y LAMA, incluyendo los agentes activos LABA y LAMA potentes y altamente potentes, durante el vaciado de un bote MDI. Como se ha descrito en detalle en los ejemplos incluidos en la presente memoria, incluso cuando se administran dosis muy bajas de los agentes activos LAMA o LABA, las composiciones descritas en la presente memoria pueden conseguir una DDU para el agente activo de  $\pm$  30%, o mejor, durante el vaciado de un bote MDI. En una de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria alcanzan una DDU para el agente activo de  $\pm$  25%, o mejor, durante el vaciado de un bote MDI. Incluso en otra realización, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU para el agente

activo de  $\pm$  20%, o mejor, 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. 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.

En una realización, una composición de cosuspensión, como se describe en la presente memoria, incluye: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente 20  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 150  $\mu\text{g}$  por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas, como se han descrito en la presente memoria, que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , en donde las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas de glicopirrolato cristalino. En otra de dichas realizaciones, la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Incluso en otra de dichas realizaciones, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas de glicopirrolato cristalino y la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Todavía en otra de dichas realizaciones, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas de glicopirrolato cristalino, al menos 90% en volumen de las partículas del agente activo glicopirrolato presenta un diámetro óptico menor que 7  $\mu\text{m}$  y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En una realización, una composición de cosuspensión, como se describe en la presente memoria, incluye: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre aproximadamente 0,5  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas, como se han descrito en la presente memoria, que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , en donde las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino. En otra de dichas realizaciones, la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Incluso en otra de dichas realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino y la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Todavía en otra de dichas realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino, al menos 90% en volumen de las partículas del agente activo formoterol presenta un diámetro óptico menor que 7  $\mu\text{m}$  y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En una realización, una composición de cosuspensión, como se describe en la presente memoria, incluye: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre aproximadamente 2  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{g}$  por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas, como se han descrito en la presente memoria, que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , en donde las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino. En otra de dichas realizaciones, la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Incluso en otra de dichas realizaciones, las partículas del

agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino y la relación entre la masa total de partículas en suspensión y la masa total de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Todavía en otra de dichas realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas de formoterol cristalino, al menos 90% en volumen de las partículas del agente activo formoterol presenta un diámetro óptico menor que 7  $\mu\text{m}$  y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

### III. 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, glicopirrolato 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  $\mu\text{L}$  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.

### IV Métodos

En la presente memoria se proporcionan métodos para formular composiciones farmacéuticas para administración por vía respiratoria de agentes activos. En realizaciones particulares, dichos métodos implican las etapas de proporcionar un medio de suspensión, partículas de agentes activos seleccionadas de partículas de agentes activos que comprenden un glicopirrolato y partículas de agentes activos que comprenden formoterol, y una o más especies de partículas en suspensión, como se describe en la presente memoria, y combinar dichos constituyentes para formar una formulación en la que las partículas de agentes activos se asocian con las partículas en suspensión y se sitúan conjuntamente con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión, de tal manera que se forma una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, la asociación de las partículas de glicopirrolato y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a sus diferentes flotaciones en un propulsor. Como se apreciará, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas en suspensión en combinación con partículas de agentes activos. En otra realización, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agentes activos y combinar las dos o más especies de partículas de agentes activos con una o más especies de partículas en suspensión de manera que dé como resultado una cosuspensión. En ciertas realizaciones, las partículas de agentes activos consisten esencialmente en el agente activo que se describe en la presente memoria.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una composición estabilizada de agente activo para administración a los pulmones, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución del agente activo en una composición farmacéutica para la administración a los pulmones. En una realización, se obtiene un medio de suspensión como se describe 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 describe en la presente memoria. También se obtienen partículas de agentes activos 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 se asocian con las partículas en suspensión y se sitúan conjuntamente con las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. En comparación con partículas de agentes activos contenidas en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas de suspensión, se ha encontrado que las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción presentan una mayor tolerancia a la transformación de fases mediada por solución lo que conduce a la agregación irreversible de cristales, y por lo tanto puede conducir a una mejor estabilidad y uniformidad de dosificación.

En otras realizaciones específicas, se incluyen métodos para formar composiciones estabilizadas de agentes activos para administración a los pulmones para preservar la FPF y/o la FPD de la composición durante el vaciado de un bote MDI. En realizaciones específicas de los métodos para preservar la FPF y/o la FPD proporcionadas por una composición 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 partículas de agentes activos 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 glicopirrolato 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.

Se describen métodos para preparar un MDI para administración a los pulmones de un agente activo. El método para preparar el MDI puede incluir cargar un bote, como se describe en la presente memoria, con partículas de agente activo y partículas en suspensión. Se puede conectar a un extremo del bote una válvula accionadora y sellar el bote. La válvula accionadora se puede adaptar para que dispense una cantidad medida de la formulación farmacéutica de glicopirrolato por descarga. El bote se puede cargar con un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, tal como un propulsor como se describe en la presente memoria. Después de lo cual las partículas de agente activo y las partículas en suspensión proporcionan una cosuspensión estable en el medio de suspensión.

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 dichos métodos, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en la presente memoria, y el agente activo 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 30% mayor que la dosis media emitida y no es menos del 30% menor que la dosis media emitida. Por consiguiente se describen también métodos para conseguir una DDU deseada de glicopirrolato emitido desde un MDI. En dichas realizaciones, el método puede incluir conseguir una DDU para el glicopirrolato emitido desde un MDI seleccionada desde, por ejemplo, una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, y una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor.

En la presente memoria se describen métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva. Los métodos específicos incluyen la administración a los pulmones de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, y en ciertas de dichas realizaciones la administración a los pulmones de la composición farmacéutica se consigue administrando la composición usando un MDI. La enfermedad o afección que se ha de tratar se puede seleccionar de cualquier enfermedad pulmonar inflamatoria u obstructiva que responda a la administración de un agente LAMA o LABA. En métodos particulares las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden usar para tratar 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, enfisema y cualquier otro enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de un LAMA o LABA, solos o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, se pueden usar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para tratar la inflamación pulmonar y la obstrucción asociadas a la fibrosis quística.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administradas desde un MDI proporcionan un comportamiento farmacodinámico (abreviadamente PD, por la expresión inglesa *Pharmacodynamic*) deseable. En realizaciones particulares, la administración a los pulmones de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria da como resultado una mejora significativa y rápida de la capacidad pulmonar, que se puede caracterizar por una mejora del volumen espiratorio forzado (FEV<sub>1</sub>) del paciente en un segundo. Por ejemplo, se proporcionan métodos particulares para conseguir un aumento clínicamente relevante de FEV<sub>1</sub>, incluyendo dichos métodos proporcionar una composición de cosuspensión que comprende un agente activo LABA o LAMA como se describe en la presente memoria y administrar dicha composición a un paciente que padezca inflamación u obstrucción pulmonar por medio de un MDI. Para los fines de la presente descripción, un aumento clínicamente relevante de FEV<sub>1</sub> es cualquier aumento de 100 mL o mayor, y en ciertas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración a los pacientes de composiciones de acuerdo con la presente descripción da como resultado un aumento clínicamente significativo de FEV<sub>1</sub> en 1 hora o menos. En otros de dichos métodos, la administración a un paciente de una composición como se describe en la presente memoria por medio de un MDI da como resultado un aumento clínicamente significativo de FEV<sub>1</sub> a las 0,5 horas o menos. Las composiciones proporcionadas y administradas en dichas realizaciones pueden incluir una composición que incluye formoterol o una composición que incluye glicopirrolato, como se describe en la presente memoria.

Se proporcionan además métodos para conseguir un aumento del FEV<sub>1</sub> mayor que 100 mL. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir un FEV<sub>1</sub> de 150 mL o mayor, en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos. En otros casos, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir un FEV<sub>1</sub> de 200 mL o mayor en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos. En ciertas de dichas realizaciones, se proporciona una composición que comprende un agente activo LABA o LAMA como se describe en la presente memoria y se administra a un paciente que padece inflamación o obstrucción pulmonar por medio de un MDI.

Se describen incluso más métodos para conseguir y mantener un aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub>. En particular por administración a un paciente de una sola dosis de agente activo formulado en una composición como se describe en la presente memoria por medio de un MDI, se consigue un aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos, y el aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> se mantiene hasta 12 horas o más. En ciertos métodos, el aumento del FEV<sub>1</sub> se puede seleccionar desde un aumento de 150 mL o mayor, 200 mL o mayor y 250 mL o mayor, y el aumento del FEV<sub>1</sub> permanece clínicamente significativo durante un periodo de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas, o más. En ciertas de dichas realizaciones, se proporciona una composición que comprende un agente activo como se describe en la presente memoria y se administra a un paciente que padece inflamación u obstrucción pulmonar por medio de un MDI.

Las composiciones, los sistemas y los métodos descritos en la presente memoria no sólo son adecuados para conseguir un comportamiento farmacodinámico deseable en cortos periodos de tiempo, sino que conseguirán dichos resultados en un alto porcentaje de pacientes. Por ejemplo, se describen métodos en la presente memoria para conseguir un aumento del 10% o mayor del FEV<sub>1</sub> en 50% o más de los pacientes que padecen inflamación u obstrucción pulmonar. Por ejemplo, en métodos particulares, los métodos para conseguir un aumento del 10% o superior del FEV<sub>1</sub> en un paciente incluyen proporcionar una composición de cosuspensión que comprende el agente activo que se describe en la presente memoria y administrar dicha composición por medio de un MDI a un paciente que padezca inflamación u obstrucción pulmonar. En ciertos de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV<sub>1</sub> en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en el 50% o más de los pacientes. En otros de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV<sub>1</sub> en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas o menos en el 60% o más de pacientes. Todavía en otros métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV<sub>1</sub> en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas o menos en el 70% o más de los pacientes. Incluso en otros métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV<sub>1</sub> en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas o menos en el 80% o más de los pacientes.

Los métodos específicos descritos en la presente memoria facilitan el tratamiento de pacientes que padecen inflamación u obstrucción pulmonar, incluyendo dichos métodos proporcionar una composición de cosuspensión que comprende un agente activo tal como se describe en la presente memoria y administrar dicha composición a un paciente que padece inflamación u obstrucción pulmonar por medio de un MDI y dan como resultado que una alta proporción de dichos pacientes experimenten bien un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL. En ciertos de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado bien un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos en el 50% o más de los pacientes. En otros de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos en el 60% o más de los pacientes. Todavía en otros de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado bien un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos y 3 horas o menos en el 70% o más de los pacientes. Incluso en otros de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado bien en un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos y 3 horas o menos en el 80% o más de los pacientes.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administradas desde un MDI proporcionan una mejora de la capacidad pulmonar, que se puede caracterizar por una mejor capacidad inspiratoria (abreviadamente IC, por la expresión inglesa *Inspiratory Capacity*), que se define como el volumen máximo de gas que puede ser cogido por los pulmones en una inhalación completa después de una espiración normal. Por ejemplo, se proporcionan métodos para conseguir un aumento clínicamente relevante de la IC, incluyendo dichos métodos proporcionar una composición de cosuspensión que comprende un agente activo LABA

o LAMA como se describe en la presente memoria y administrar dicha composición a un paciente que padece inflamación u obstrucción pulmonar por medio de un MDI. Para los fines de la presente descripción, un aumento clínicamente relevante de la IC es cualquier aumento de 70 mL o mayor, y en ciertas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, la administración a un paciente de composiciones de acuerdo con la presente descripción da como resultado un aumento clínicamente significativo de la IC en 2 horas o menos. En otros de dichos métodos, la administración a un paciente de una composición como se describe en la presente memoria por medio de un MDI da como resultado un aumento clínicamente significativo de la IC en 1 hora o menos. En otros de dichos métodos, la administración a un paciente de composiciones de acuerdo con la presente descripción da como resultado un aumento de la IC de 100 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Todavía en otros de dichos métodos, la administración a un paciente de composiciones de acuerdo con la presente descripción da como resultado un aumento de la IC de 150 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Incluso en otros de dichos métodos, la administración a un paciente de composiciones de acuerdo con la presente descripción da como resultado un aumento de la IC de 300 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Las composiciones proporcionadas y administradas pueden incluir una composición que incluye un formoterol o una composición que incluye glicopirrolato como se describe en la presente memoria.

En particular, las composiciones proporcionadas incluyen glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. En realizaciones específicas, la composición es una composición de cosuspensión como se describe en la presente memoria que incluye glicopirrolato o cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. Cuando se selecciona glicopirrolato como el agente activo para uso en las composiciones producidas o administradas como parte de los métodos descritos en la presente memoria, la cantidad de glicopirrolato incluida en la composición se puede seleccionar de, por ejemplo, las cantidades descritas específicamente respecto a las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

En realizaciones específicas, la composición es una composición de cosuspensión como se describe en la presente memoria que incluye formoterol o cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables. Cuando se selecciona formoterol como el agente activo para uso en las composiciones producidas o administradas como parte de los métodos descritos en la presente memoria, la cantidad de formoterol incluida en la composición se puede seleccionar de, por ejemplo, las cantidades descritas específicamente respecto a las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Las composiciones, los métodos y los sistemas descritos en la presente memoria proporcionan una eficiencia de la dosis y una respuesta a la dosis deseables para los agentes activos formulados para administración a los pulmones. Por ejemplo, la administración a los pulmones de glicopirrolato para el tratamiento de afecciones tales como EPOC ha sido sugerida o documentada anteriormente por Schroeckenstein et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988; 82(1): 115-119, Leckie et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000; 9(1): 3-23, Skorodin, *Arch. Intern. Med.*, 1993; 153: 814-828, Walker et al., *Chest*, 1987; 91(1): 49-51, y la publicación de patente internacional WO/1997/039758. Estas referencias documentan una dosis eficaz mínima para glicopirrolato de 200 µg - 1000 µg. Dichos requisitos de dosificación están en línea con los resultados clínicos en seres humanos descritos por Bannister et al. en la Patente de EE.UU. No. 7.229.607, en donde a los sujetos se les administró una dosis de 480 µg de glicopirrolato. Como se describe en el Ejemplo 6 incluido en la presente memoria, las composiciones de glicopirrolato preparadas de acuerdo con la presente descripción y administradas a sujetos humanos por medio de un MDI consiguieron un rápido inicio de acción y mejoras clínicamente relevantes del FEV<sub>1</sub> y la IC de acuerdo con los métodos detallados en la presente memoria, incluso cuando se administraron dosis significativamente menores de glicopirrolato (la mayor dosis única administrada en el estudio fue 144 µg).

Singh et al. [D. Singh, P. A. Corris, and S. D. Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD" Póster presentado en the American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, May 19-24, 2006] informaron de un trabajo clínico en el que se había administrado glicopirrolato a sujetos humanos por administración a los pulmones a dosis de 20 µg, 125 µg, 250 µg y 400 µg. Aunque dichas dosis variaban por debajo del umbral de 200 µg descrito anteriormente, como también se detalla en el Ejemplo 6, las composiciones de glicopirrolato formuladas y administradas como se describe en la presente memoria todavía consiguieron una eficiencia de dosis relativamente mejorada. Por ejemplo, los cambios en la AUC del FEV<sub>1</sub> conseguidos por cosuspensiones de glicopirrolato como las descritas y evaluadas en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 6 se comparan con los conseguidos por las composiciones de Singh et al. en la Figura 10. La dosis de 18 µg de glicopirrolato del Ejemplo 6 proporcionó una respuesta broncodilatadora significativamente mejor que la dosis de 20 µg descrita por Singh et al., y las dosis de 36 µg y 144 µg de glicopirrolato del Ejemplo 6 proporcionaron una respuesta broncodilatadora comparable a la de las dosis de 125 µg y 250 µg, respectivamente, descritas por Singh et al.

Se proporcionan métodos particulares para conseguir efectos farmacodinámicos deseados, incluyendo dichos métodos administrar una composición de cosuspensión como se describe en la presente memoria, donde la cosuspensión incluye partículas del agente activo glicopirrolato como se describe en la presente memoria, a un paciente por medio de un inhalador dosificador de tal modo que se administre al paciente una dosis emitida de no más de 150 µg de glicopirrolato. En una realización, se proporciona un método para conseguir un aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub>, incluyendo dicho método administrar a un paciente una cosuspensión como se

describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador, de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida de no más de 150 µg de glicopirrolato. En una de dichas realizaciones, se administra al paciente una dosis emitida de no más de 100 µg de glicopirrolato, y en otra realización, se administra al paciente una dosis emitida de no más de 80 µg de glicopirrolato. Incluso cuando se administran al paciente dosis de no más de 80 µg, no más de 100 µg de glicopirrolato, o no más de 150 µg de glicopirrolato, en realizaciones particulares, el aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> se consigue en 1 hora o menos. En algunas de dichas realizaciones, el aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> se consigue en 0,5 horas o menos.

Se proporcionan métodos adicionales para conseguir un aumento del FEV<sub>1</sub> mayor que 100 mL, incluyendo dichos métodos administrar a un paciente una cosuspensión como se describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato. Por ejemplo, se proporcionan ciertos métodos para conseguir un FEV<sub>1</sub> de 150 mL o mayor en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos, incluyendo dichos métodos administrar a un paciente una cosuspensión como describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador, de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato. Otros métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir un FEV<sub>1</sub> de 200 mL o mayor en un periodo de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y 2 horas o menos, incluyendo dichos métodos administrar a un paciente una cosuspensión como se describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador, de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato.

Se proporcionan todavía más métodos para conseguir y mantener un aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub>, incluyendo dichos métodos administrar a un paciente una cosuspensión como se describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador, de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato. En ciertos de dichos métodos, por administración de una dosis única emitida de glicopirrolato no mayor que 150 µg, se consigue un aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> en un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos, y el aumento clínicamente significativo del FEV<sub>1</sub> se mantiene hasta 12 horas o más. Por ejemplo, el aumento del FEV<sub>1</sub> se puede seleccionar de un aumento de 150 mL o mayor, 200 mL o mayor y 250 mL o mayor, y el aumento del FEV<sub>1</sub> permanece clínicamente significativo durante un período de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas, o más.

Se describen métodos para conseguir un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL, incluyendo los métodos administrar a un paciente una cosuspensión como se describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador, de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato. En ciertos de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado bien un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos en el 50% o más de los pacientes. En otros de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un periodo de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos en el 60% o más de los pacientes. Todavía en otros de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado bien un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en un período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos y 3 horas o menos en el 70% o más de los pacientes. Incluso en otros de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado bien en un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL en una período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos y 3 horas o menos en el 80% o más de los pacientes.

Se describen métodos para conseguir un aumento clínicamente significativo de la IC, incluyendo los métodos administrar a un paciente una cosuspensión como se describe en la presente memoria que comprende partículas del agente activo glicopirrolato por medio de un inhalador dosificador de tal manera que se administre al paciente una dosis emitida no mayor que 150 µg. En ciertos de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado un aumento clínicamente significativo de la IC en 1 hora o menos. En otros

de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado un aumento de la IC de 100 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Todavía en otro de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado un aumento de la IC de 150 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Incluso en otro de dichos métodos, la administración de una dosis emitida no mayor que 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en la presente memoria por medio de un inhalador dosificador da como resultado un aumento de la IC de 300 mL o mayor en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos.

### Ejemplo 1

Se formaron partículas del agente activo constituido por glicopirrolato (bromuro 3-((ciclopentilhidroxifenilacetil)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 µm y 90% en volumen eran más pequeñas que 5 µm.

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-fosfolina) 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 µm 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 (abreviadamente FEP por la expresión inglesa *Fluorinated Ethylene Polymer*) (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 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. 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 (µg)	Dosis emitida (µg)	FPF (%)	MMAD (µm)
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.

5 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  
10 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  
15 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  
20 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

## 25 **Ejemplo 2**

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  $\mu\text{m}$  y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,1  $\mu\text{m}$ . Se  
30 prepararon cinco lotes diferentes de inhaladores dosificadores. Para las Configuraciones 2A, 2B y 2C la concentración total de DSPC,  $\text{CaCl}_2$  y GP en el material de alimentación fue 40 mg/m y para las Configuraciones 2D y 2E se duplicó esta concentración.

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  
40 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.

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  $\mu\text{m}$ . El filtrado se evaporó y el GP disuelto en metanol se analizó por cromatografía. Se encontró una solubilidad de  $0,17 \pm 0,07 \mu\text{g/g}$ . Utilizando este valor se determinó que 2,1  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g/g}$  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]

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

N°	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

5 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.

10 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

20 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45

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	$d_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Valor medio del MMAD ( $\mu\text{m}$ )	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
3F	2	10	3,5	1,7	3,6	0,10

5 Estos resultados muestran una débil dependencia del MMAD del  $d_{90}$  del material micronizado. Un análisis similar para el  $d_{50}$  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

10 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  $1,7 \mu\text{m}$  y el 90% en volumen eran menores que  $3,8 \mu\text{m}$ .

15 Se prepararon, como se ha descrito en Ejemplo 1, cinco lotes de partículas en suspensión. Los lotes diferían en concentración,  $C_F$ , 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.

20 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  $63 \mu\text{L}$  (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.

25 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.

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

	$C_F$ en mg/mL	$V_{PFOB}$ (%)	$C_s$ (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
	40	40	6,0	3,8	Sí
	40	40	9,0	5,6	Sí

	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	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	Parcial
	160	40	7,2	15	Sí

### Ejemplo 5

5 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.

10 Se prepararon seis lotes de partículas en suspensión por secado por pulverización como se ha descrito en el Ejemplo 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.

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 5% de PFOB	100	5	95	70	520
5D	100% de lactosa	100% de H <sub>2</sub> O	100	4	95	70	668

Lote N°	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)
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.

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

Lote N°	VMD (µm)	GSD	Separación	Cosuspensión	Comentario
5A	3,6	1,8	Crema	Sí	Ninguno o pocos cristales visibles en el fondo de los viales
5B	3,6	1,8	Crema	Sí	
5C	1,2	1,9	Crema	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 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.

10

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 µL (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 30 minutos. Se prepararon inhaladores adicionales solo con partículas en suspensión como controles para cada configuración.

15

20

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.

25

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 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.

30

### Ejemplo 6

35

Se evaluaron composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción en un ensayo clínico multicéntrico. Se proporcionaron dispositivos MDI que contenían una composición farmacéutica de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción.

40

Se prepararon partículas en suspensión 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 GP microcristalino, y por último añadiendo por la parte superior, la otra mitad de la 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 a continuación se mezcló. 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 botes con la mezcla de suspensión a través de válvulas de EPDM de 50 µL. Luego se seleccionaron al azar botes de muestra para el análisis total de los botes para asegurar las cantidades correctas de formulación. El MDI con la cosuspensión preparada recientemente se puso a continuación en cuarentena durante una semana antes del análisis del comportamiento inicial del producto.

Se formuló la composición y se configuraron los dispositivos MDI para proporcionar una dosis de 18 µg de glicopirrolato por descarga de MDI.

El estudio fue un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, de cuatro períodos, seis tratamientos, con placebo y con el producto activo controlado que evaluó la administración única de 4 dosis crecientes de glicopirrolato en pacientes con EPOC leve a moderada en comparación con un placebo y tiotropio con etiqueta (18 µg por medio del Spiriva Handihaler) como control activo. Los seis tratamientos del estudio fueron con glicopirrolato por MDI a dosis de 18, 36, 72 y 144 µg conseguidas por uno, dos, cuatro u ocho descargas consecutivas de los 18 µg por descarga de glicopirrolato por MDI, tiotropio por Handihaler a 18 µg, y placebo por MDI, que era idéntico al glicopirrolato por MDI pero sin glicopirrolato. Cada paciente fue incluido aleatoriamente en una de las seis secuencias posibles que incluían cuatro de los tratamientos del estudio. Cada secuencia incluía dos o tres dosis de glicopirrolato por MDI, que se administraron en orden creciente a cada paciente. Los tratamientos con glicopirrolato por MDI y placebo por MDI fueron a ciegas y el tratamiento con tiotropio fue abierto. Se incluyeron y analizaron treinta y tres pacientes para seguridad; se analizaron treinta pacientes para comprobar la eficacia. Se evaluaron la mejora del máximo del FEV<sub>1</sub> con relación a la línea base del día del ensayo (FEV<sub>1</sub> es el volumen máximo de aire exhalado durante el primer segundo de esfuerzo máximo de una inhalación máxima), el tiempo de inicio de la acción, el tiempo hasta el máximo de FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12</sub> del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-24</sub> del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>12-24</sub> del FEV<sub>1</sub>, la depresión del FEV<sub>1</sub> a las 12 y 24 horas y análisis similares para el caudal espiratorio máximo (abreviadamente PEFr, por la expresión inglesa *Peak Expirator Flow Rate*) y la FVC (por la expresión inglesa *Forced Vital Capacity*), así como la mejora del máximo de la capacidad inspiratoria (IC). Se recogieron muestras de sangre antes de las dosis y 2, 6, 20 minutos, y 1, 2, 4, 8, 12, y 24 horas después de las dosis para determinar las concentraciones en plasma usadas para calcular los parámetros de PK. Se determinaron las relaciones entre los resultados clínicos de la espirometría (FEV<sub>1</sub>) y los resultados de PK del glicopirrolato (AUC<sub>0-12</sub> y C<sub>max</sub>).

Todas las dosis de glicopirrolato por MDI fueron seguras y bien toleradas, y los perfiles de concentración-tiempo medios de glicopirrolato en plasma estaban bien caracterizados produciéndose rápidamente concentraciones máximas en plasma, generalmente en 20 minutos. El glicopirrolato en plasma aumentó con el nivel de dosis. La Figura 5 muestra la concentración de glicopirrolato en suero (en pg/mL) en comparación con el placebo durante un periodo de 24 horas experimentada en los sujetos de estudio.

El glicopirrolato por MDI mostró una eficacia superior clínicamente relevante y estadísticamente significativa en comparación con el placebo por MDI ( $p < 0,001$  para las cuatro dosis de glicopirrolato) con una relación dosis-respuesta clara. La eficacia de 144 µg de glicopirrolato por MDI y 72 µg de glicopirrolato se agrupó a la de los 18 µg de tiotropio en términos de mejora del máximo del FEV<sub>1</sub> con el tiempo. Para la mejora en los puntos finales secundarios del FEV<sub>1</sub> con relación a la línea base del día del ensayo, incluyendo la depresión del FEV<sub>1</sub> a las 12 horas, AUC<sub>0-12</sub> del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-24</sub> del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>12-24</sub> del FEV<sub>1</sub> y la depresión del FEV<sub>1</sub> a las 12 y 24 horas, todas las dosis de glicopirrolato por MDI demostraron una superioridad estadística y clínicamente relevante en comparación con el placebo por MDI ( $p \leq 0,049$  para los cuatro niveles de dosis), con la excepción de la mejora en la depresión del FEV<sub>1</sub> a las 24 horas de la administración de 36 µg de glicopirrolato por MDI (diferencia en comparación con el placebo = 0,073L;  $p = 0,059$ ). Al igual que en la relación dosis-respuesta clara observada para la mejora del máximo del FEV<sub>1</sub>, se observó también la ordenación de las dosis a través de las cuatro dosis de glicopirrolato por MDI evaluadas para las mejoras de AUC<sub>0-12</sub> del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-24</sub> del FEV<sub>1</sub> y AUC<sub>12-24</sub> del FEV<sub>1</sub>.

Las dosis de 144 µg y 72 µg de glicopirrolato por MDI mostraron que eran estadísticamente no inferiores a 18 µg de tiotropio en términos de cambio del máximo del FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12</sub> del FEV<sub>1</sub> y AUC<sub>0-24</sub> del FEV<sub>1</sub>, con la no inferioridad definida *a priori* unida a 100 mL. La dosis de 144 µg de glicopirrolato también era no inferior al tiotropio para la depresión a las 12 horas y AUC<sub>12-24</sub> del FEV<sub>1</sub>. Los puntos estimados para la mayoría de los parámetros del FEV<sub>1</sub> para las dosis de 72 y 144 µg estaban dentro de  $\pm 50$  mL en comparación con el tiotropio. En general, los puntos finales secundarios (hora de inicio del efecto, máximo y mínimo de FEV<sub>1</sub>, FVC, PEFr e IC máxima) confirmaron los hallazgos del punto final primario. El glicopirrolato por MDI demostró un inicio de acción más rápido en comparación con 18 µg de tiotropio, con un tiempo medio  $\geq 10\%$  de mejora del FEV<sub>1</sub> de 1 hora o menos para todas las dosis de glicopirrolato por MDI evaluadas, en comparación con aproximadamente 3 horas para 18 µg de tiotropio.

La Figura 6 representa el cambio medio del FEV<sub>1</sub> desde la línea base (en litros) experimentado por los sujetos en estudio durante un período de 24 horas. La Figura 7 representa el cambio del FEV<sub>1</sub> desde la línea base (en litros) en pacientes a los que se ha administrado diferentes niveles de dosificación de glicopirrolato en comparación con los resultados obtenidos con tiotropio. Específicamente, la Figura 7 compara el cambio del máximo desde la línea base con relación al valor del placebo para diferentes concentraciones de glicopirrolato y el área bajo la curva durante un período de 12 horas y 24 horas. La Figura 8 representa la proporción de pacientes que experimentaron bien 1) un aumento desde la línea base del FEV<sub>1</sub> de al menos 200 mL o 2) un aumento del 12%, o mayor, desde la línea base

del FEV<sub>1</sub> junto con un aumento total del FEV<sub>1</sub> de al menos 150 mL o mayor. La Figura 9 muestra la mejora del máximo de la IC experimentada por pacientes a los que se han administrado las diversas dosis de glicopirrolato, así como la mejora del máximo de la IC para los pacientes que recibieron tiotropio. La Figura 10 muestra el cambio del FEV<sub>1</sub> acumulativo durante un período de 24 horas en pacientes que han recibido glicopirrolato, en comparación con los resultados obtenidos a partir de otro estudio clínico en el que había sido administrado NVA237 (una formulación en polvo de glicopirrolato) en varias dosis por Singh et al. (D. Singh, P.A. Corris and S.D. Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD" Póster presentado en la American Thoracic Society International Conference, San Diego, California, May 19-24, 2006).

### 10 Ejemplo 7

Se micronizó glicopirrolato (GP) utilizando un molino de chorro hasta un diámetro óptico mediano en volumen ( $d_{50}$ ) de 1,4  $\mu\text{m}$  teniendo el 90% de la distribución acumulativa un diámetro óptico en volumen ( $d_{90}$ ) por debajo de 3,0  $\mu\text{m}$ . Se prepararon partículas en suspensión de modo similar al del Ejemplo 1. Se fabricaron botes MDI utilizando botes Presspart recubiertos con FEP para proporcionar productos con dosis medidas de 5,5  $\mu\text{g}$ /descarga de GP y 44  $\mu\text{g}$ /descarga de GP que están correlacionadas con una dosis emitida de aproximadamente 4,5  $\mu\text{g}$ /descarga y 36  $\mu\text{g}$ /descarga de GP desde una cámara dosificadora de un volumen de 50  $\mu\text{L}$  desde válvulas Bepak comercialmente disponibles. Las formulaciones contenían 6 mg/mL de partículas en suspensión. Los botes MDI fueron fabricados utilizando un proceso de llenado a presión estándar en el que el fármaco y las partículas en suspensión se mezclaron con HFA 134a en un recipiente de suspensión y se introdujeron en botes a través de un cabezal de llenado comercialmente disponible.

Se analizó cada lote para determinar la uniformidad de la dosis emitida durante la vida del bote y la distribución de los tamaños aerodinámicos de partícula por Next Generation Impactor, después de su preparación. Las distribuciones de los tamaño aerodinámicos de partículas, medidas por el NGI se muestran en las Figuras 11 y 12. También se muestran las cantidades de fármaco recuperadas del vástago de la válvula y el accionador, y desde el orificio de inducción (garganta) y su adaptador al aplicador bucal. Las masas recuperadas se expresan como porcentaje de la dosis nominal. La fracción de partículas finas se mantuvo sin cambios durante 168 ciclos, lo que ilustra la estabilidad de las cosuspensiones de GP descritas en la presente memoria en un intervalo de dosis de GP. La dosis emitida durante la vida de los botes MDI se muestra en las Figuras 13 y 14. No se observa ningún cambio en la dosis emitida desde el principio hasta la mitad del bote y se observa un aumento de  $\sim 10\%$  desde la mitad hasta el final del bote. El cambio desde la mitad hasta el final se anticipa basándose en las pérdidas por evaporación del propulsor a medida que se vacía el bote. Las composiciones descritas en este ejemplo demuestran una uniformidad de la dosis emitida deseable para MDI para dosis tan bajas como 4,5  $\mu\text{g}$ /descarga.

Además, se sometieron botes de cada lote a un estudio de estabilidad en ciclos de temperatura. Los botes se sometieron a  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  alternando entre las temperaturas cada 6 horas durante un total de 84 ciclos (3 semanas) y 168 ciclos (6 semanas). Después de 184 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.

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 $\mu\text{g}$ por descarga (% de FPF en la dosis real)	36 $\mu\text{g}$ 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

### 40 Ejemplo 8

Se prepararon botes MDI que contenían una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL y que proporcionaban una dosis medida de 36  $\mu\text{g}$  por descarga con un volumen de válvula de 50  $\mu\text{L}$  de acuerdo con el Ejemplo 7. El GP micronizado tenía un  $d_{50}$  y un  $d_{90}$  de 1,6  $\mu\text{m}$  y 4,1  $\mu\text{m}$ , respectivamente, y las partículas en suspensión se prepararon similarmente al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los botes se almacenaron sin embalaje protector a  $25^{\circ}\text{C}$  y 60% de HR y se almacenaron durante 12 meses. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas se determinó por el Next Generation Impaction (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 las determinaciones realizadas en 12 meses, con FPF de 47,7% después de 12 meses. La Figura 15 proporciona una vista de toda la distribución de tamaños aerodinámicos para cada una de las determinaciones lo 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

### Ejemplo 9

5 Se prepararon botes MDI que contenían una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL que proporcionaba una dosis medida de 36 µg por descarga como se ha descrito en el Ejemplo 7. Estos botes se empaquetaron en un envoltura de papel de aluminio sellada por calor que contenía desecante y se sometieron 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 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 ± 15% del valor medio, con una excepción, como se demuestra en la Figura 16. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas, medida por NGI, permaneció inalterada después de 168 ciclos de temperaturas como se muestra en la Figura 17.

### Ejemplo 10

15 Se prepararon botes MDI que contenían una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL que proporcionaba una dosis medida de 24 µg por descarga de acuerdo con el Ejemplo 7. Estos botes 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%. El bote almacenado durante 6 semanas a 50°C tenía una FPF que permaneció inalterada en comparación con el lote inicial, es decir, a 58,4%. El lote almacenado a 40°C durante 8 y 12 semanas tenía una FPF que se mantuvo inalterada en comparación con el valor inicial, es decir, a 56,8% y 57,6%, respectivamente. Las distribuciones de los tamaños aerodinámicos de partículas, medidas por el NGI, se muestran en la Figura 18. El MMAD permaneció relativamente inalterado después de 6 semanas a 50°C, 3,94 µm, y hasta 12 semanas a 40°C, 3,84 µm, en comparación con el valor inicial de 3,54 µm. 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.

### Ejemplo 11

30 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 (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]formanilida, también conocido como fumarato de (±) 2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[[[(RS)-p-metoxi-α-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 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,9 µm.

35 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-fosfolina) 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.

40 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 µm y la desviación típica geométrica de la distribución era 1,9.

45 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

5 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 µL (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.

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

Configuración N°	Partículas de agente activo FF, µg/bote	Partículas en suspensión, mg/bote	Dosis emitida deseada, µg	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

10 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.

15 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.

20 **Ejemplo 12**

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 µm, 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 (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 14 mL a través de válvulas de EPDM de 50 µL (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.

40 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.

50 La Figura 20 muestra la uniformidad de la dosis emitida para una cosuspensión de FF a una dosis deseada de 4,8 µg por descarga. La dosis emitida individual por descarga para el principio, la mitad y el final de las descargas estaba dentro de ± 25% de la dosis emitida media.

**Ejemplo 13**

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  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$  o 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 12. 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 21 demuestran que las composiciones descritas presentaban características de estabilidad deseables incluso en condiciones aceleradas.

**Ejemplo 14**

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  $\mu\text{m}$ . La temperatura de la columna se mantuvo en 30°C. El volumen de inyección fue 20  $\mu\text{L}$ , 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, 17% de acetonitrilo los 27 primeros minutos, a continuación, 50% de acetonitrilo durante 30 segundos, seguido 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		

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6	10	13
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 227ea 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

5 **Ejemplo 15**

(Ejemplo de referencia)

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.

Tabla 12: Configuraciones de las partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 15.

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

15 Las electromicrografías de las partículas en suspensión mostraron una variedad de morfologías, y se muestran en la Figura 23 a la Figura 26, proporcionando la Figura 23 una micrografía de partículas en suspensión de trehalosa, proporcionando la Figura 24 una micrografía de partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, proporcionando la Figura 25 una micrografía de partículas en suspensión de Ficoll MP 70, y proporcionando la Figura 26 una micrografía de partículas en suspensión de inulina. Las partículas de trehalosa parece que son esféricas con una superficie lisa. 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 esferoidales.

20 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 11. Los botes se sellaron engarce con válvulas de 50 µL (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 sólo 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 un 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. Por tanto esta configuración es un ejemplo de cosuspensión parcial. 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
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

### 30 Ejemplo 16

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 (FEP) (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 27. 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 28.

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 29. La uniformidad de la dosis emitida deseable se consigue demostrando la utilidad de la presente invención para emitir consistentemente dosis ultrabajas. Con el fin de evaluar si la combinación de GP y FF dentro de una sola formulación daría como resultado la degradación de las propiedades de aerosol con respecto a las composiciones que incluyen un solo agente activo, se determinaron las propiedades de aerosol de composiciones de cosuspensiones con respecto a las composiciones de suspensiones que incluían solamente un único agente activo. Como puede verse en la Figura 30 el comportamiento como aerosol de la

composición de cosuspensión en combinación que incluía tanto el agente activo GP como el FF no era diferente del comportamiento como aerosol conseguido por las composiciones de suspensiones que incluían GP o FF solos. Por tanto, no se observaron efectos de combinación.

### Ejemplo 17

5 (Ejemplo de 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  $\mu\text{m}$  y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,9  $\mu\text{m}$ .

15 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-fosfolcolina) 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

20 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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ . 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.

30 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  $\mu\text{g}$ . Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63  $\mu\text{L}$  (N° 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 (N° 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  $\mu\text{m}$  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.

45 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.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica administrable desde un inhalador dosificador, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable;
- 5 una pluralidad de partículas de agentes activos que comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato y formoterol y cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que son microestructuras perforadas que comprenden DSPC (1,2-diésteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y cloruro de calcio, y en donde la pluralidad de partículas de agente activo está situada conjuntamente con la pluralidad de partículas en suspensión dentro del medio de suspensión formando una cosuspensión.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas de agente activo comprenden glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, 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 bencenosulfonato.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato es bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde las partículas del agente activo glicopirrolato están incluidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato por descarga del inhalador dosificador seleccionada entre 2 µg y 200 µg por descarga, entre 10 µg y 150 µg por descarga y entre 15 µg y 80 µg por descarga.
- 25 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la concentración de glicopirrolato incluida en la cosuspensión está entre 0,04 mg/mL y 2,25 mg/mL.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde al menos el 90% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen presenta un diámetro óptico de 7 µm o menos.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde al menos el 50% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen presenta un diámetro óptico de 5 µm o menos.
- 30 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC, y cloruro de calcio en agua.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre 0,5 µm y 15 µm.
- 35 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el propulsor comprende un propulsor seleccionado de un propulsor HFA, un propulsor PFC y sus combinaciones, y en donde el propulsor está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
- 40 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una masa total de las partículas en suspensión excede a una masa total de las partículas de agente activo y una relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona entre 10 y 200, entre 60 y 200, entre 15 y 60 y entre 15 y 170.
- 45 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas en suspensión permanecen situadas conjuntamente con las partículas de agente activo 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.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas de agente activo comprenden formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 50 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, 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-hidroxil-2-naftaleno-carboxílico.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es fumarato de formoterol.
- 5 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde las partículas del agente activo formoterol están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol seleccionada entre 1 µg y 30 µg, entre 0,5 µg y 10 µg, entre 2 µg y 5 µg, entre 2 µg y 10 µg, entre 5 µg y 10 µg, y entre 3 µg y 30 µg por descarga del inhalador dosificador.
- 10 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde las partículas del agente activo formoterol están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol seleccionada de hasta 30 µg, hasta 10 µg, hasta 5 µg, hasta 2,5 µg, hasta 2 µg, o hasta 1,5 µg por descarga del inhalador dosificador.
- 15 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la concentración de formoterol incluida en la cosuspensión se selecciona entre 0,01 mg/mL y 1 mg/mL, entre 0,01 mg/mL y 0,5 mg/mL, y entre 0,03 mg/mL y 0,4 mg/mL.
- 20 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde al menos el 90% de las partículas del agente activo formoterol en volumen presenta un diámetro óptico de 5 µm o menos.
- 25 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde al menos el 50% de las partículas del agente activo formoterol en volumen presenta un diámetro óptico de 2 µm o menos.
- 30 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde una masa total de las partículas en suspensión excede a una masa total de partículas de agente activo y una relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona hasta 15, hasta 17, hasta 20, hasta 30, hasta 40, hasta 50, hasta 60, hasta 75, hasta 100, hasta 150 y hasta 200.
- 35 23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde las partículas en suspensión permanecen situadas conjuntamente con las partículas de agente activo 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.
- 40 24. Una composición farmacéutica administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 17, en donde el agente activo incluido en la cosuspensión farmacéuticamente aceptable es químicamente estable durante un período de al menos 18 meses cuando se almacena a 5°C.
- 45 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el agente activo es químicamente estable durante un período de al menos 18 meses cuando se almacena a 25°C.
- 50 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde una tasa de formación de N-(2-hidroxi-5-(1-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenil)acetamida dentro de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable no es mayor que 0,15%, después de que el bote haya sido sometido a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75% durante un período de un mes.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde una tasa de formación de N-(2-hidroxi-5-(1-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenil)acetamida dentro de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable no es mayor que 0,5%, después de que el bote haya sido sometido a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75% durante un período de un mes.
28. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo está presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
29. Un inhalador dosificador que contiene una composición farmacéutica como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida ("DDU") para la formulación de suspensión seleccionada de una DDU de ± 30%, o mejor, una DDU de ± 25%, o mejor, y una DDU de ± 20%, o mejor, del agente activo durante el vaciado de un bote MDI.
30. Una composición farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para uso en medicina.
31. Una composición farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.
32. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos una de asma, EPOC, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad

respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.

33. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o trastorno es EPOC.

5 34. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y para uso de acuerdo con las reivindicaciones 30-33, en donde la pluralidad de partículas de agente activo comprende agente activo cristalino micronizado.

10 35. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y para uso de acuerdo con las reivindicaciones 30-34, en donde una masa total de las partículas en suspensión excede a una masa total de las partículas de agente activo y una relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agente activo se selecciona entre 10 y 200, entre 60 y 200, entre 15 y 60 y entre 15 y 170.

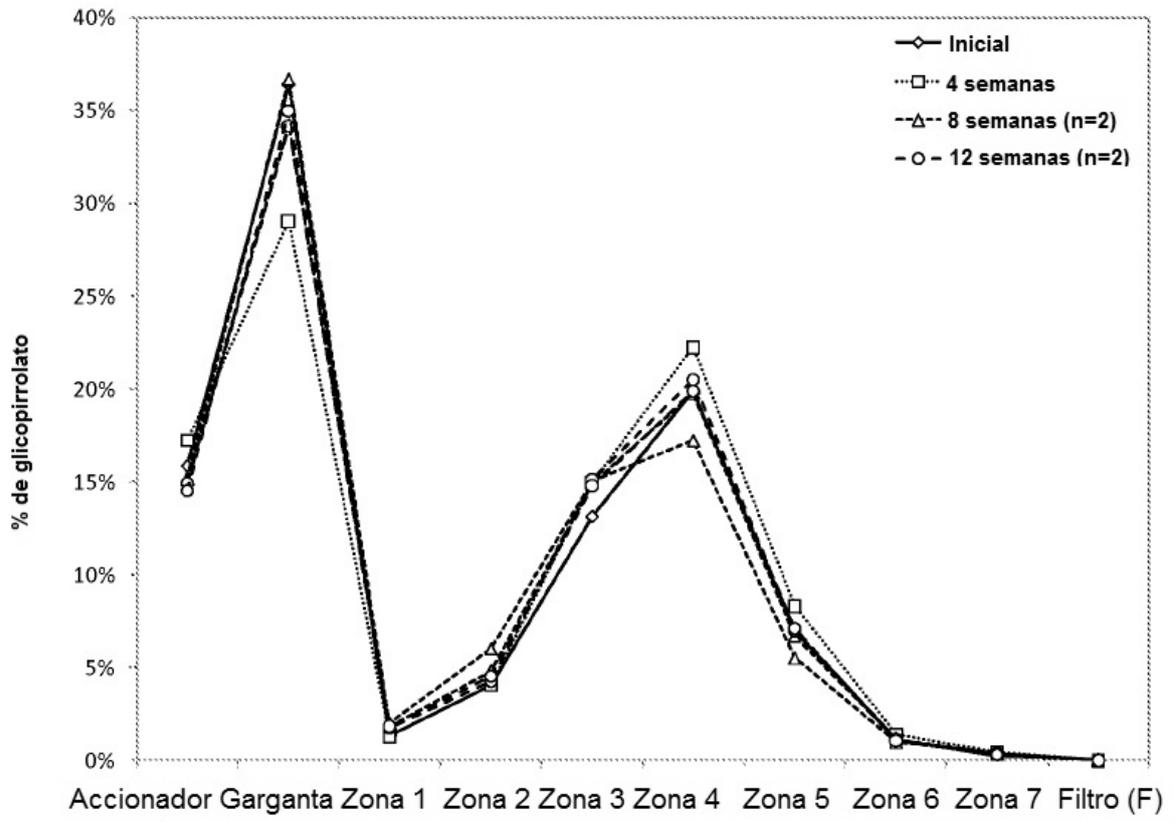


FIG. 1

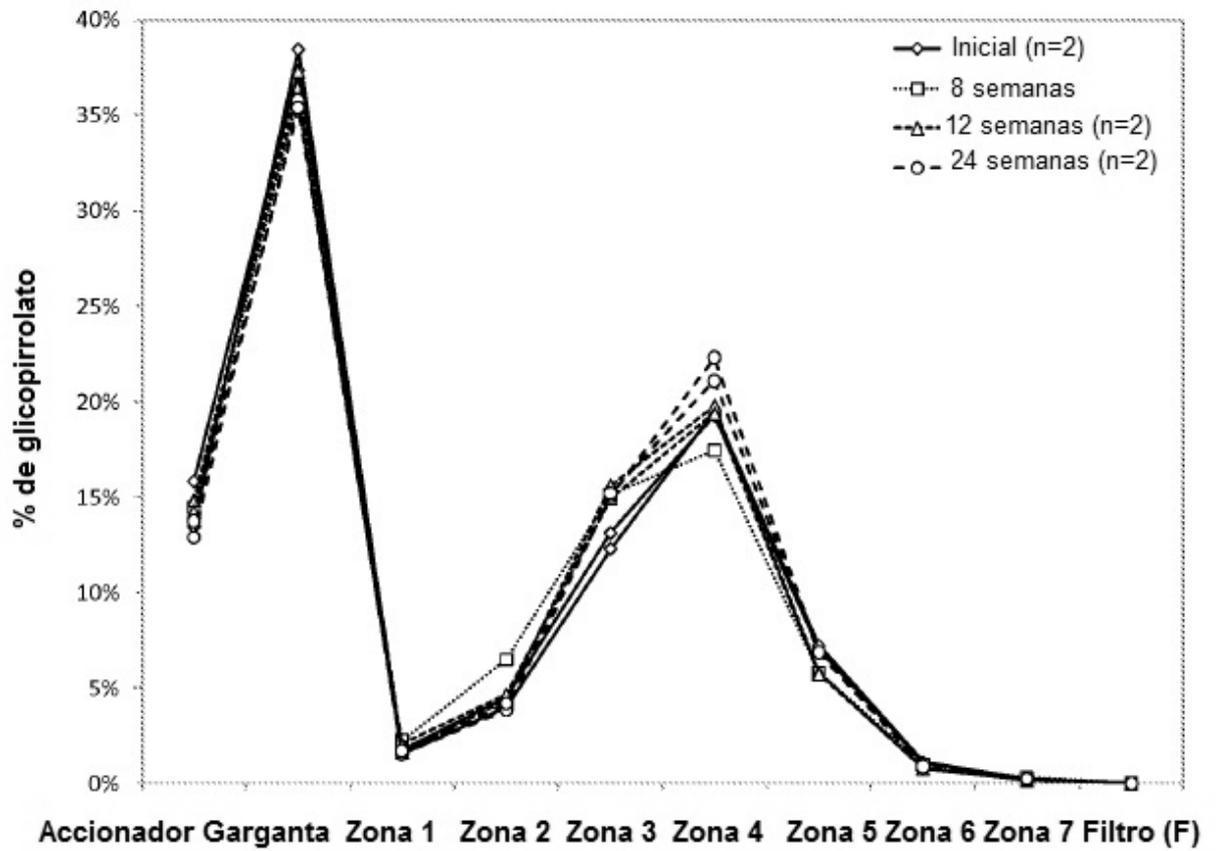


FIG. 2

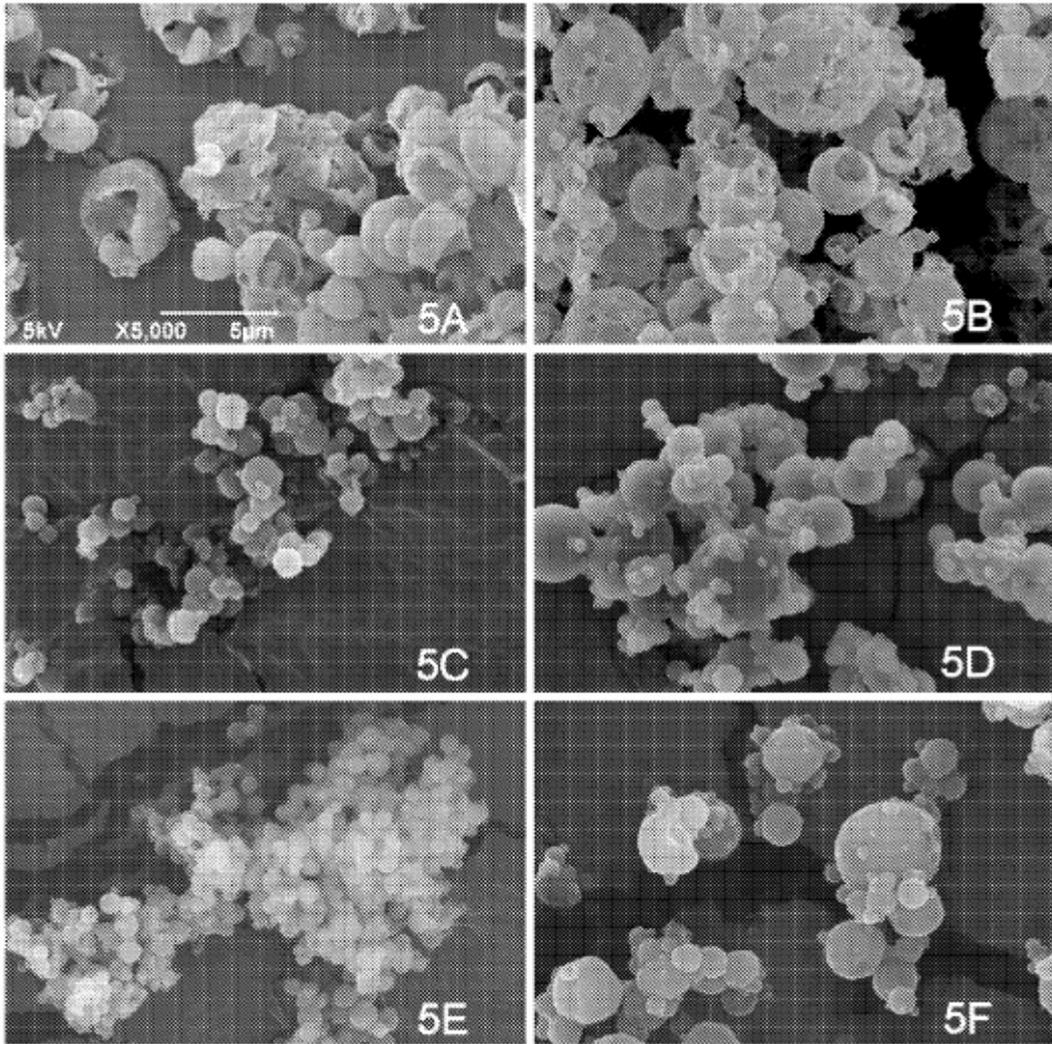


FIG. 3



**FIG. 4**

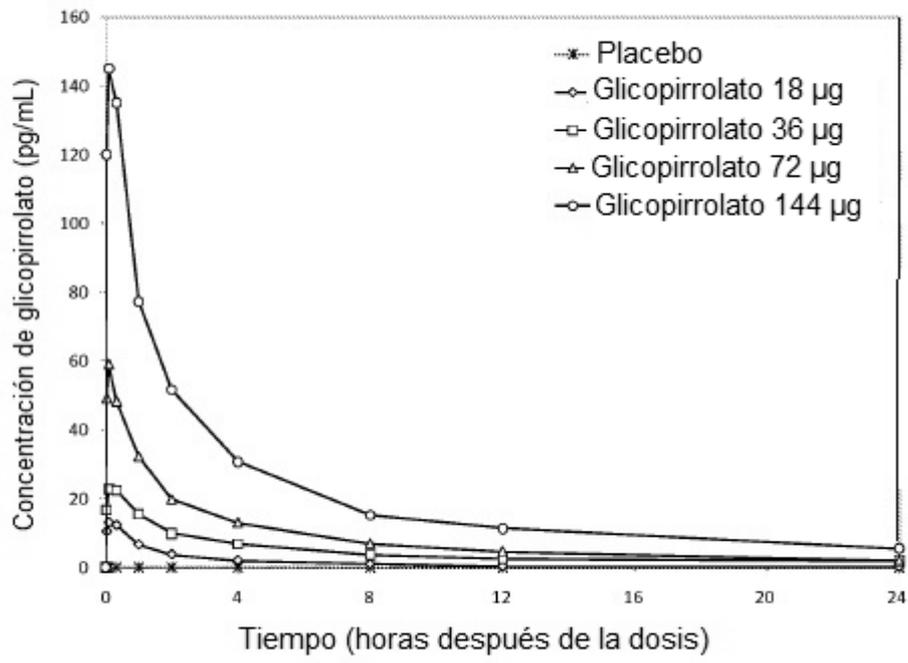
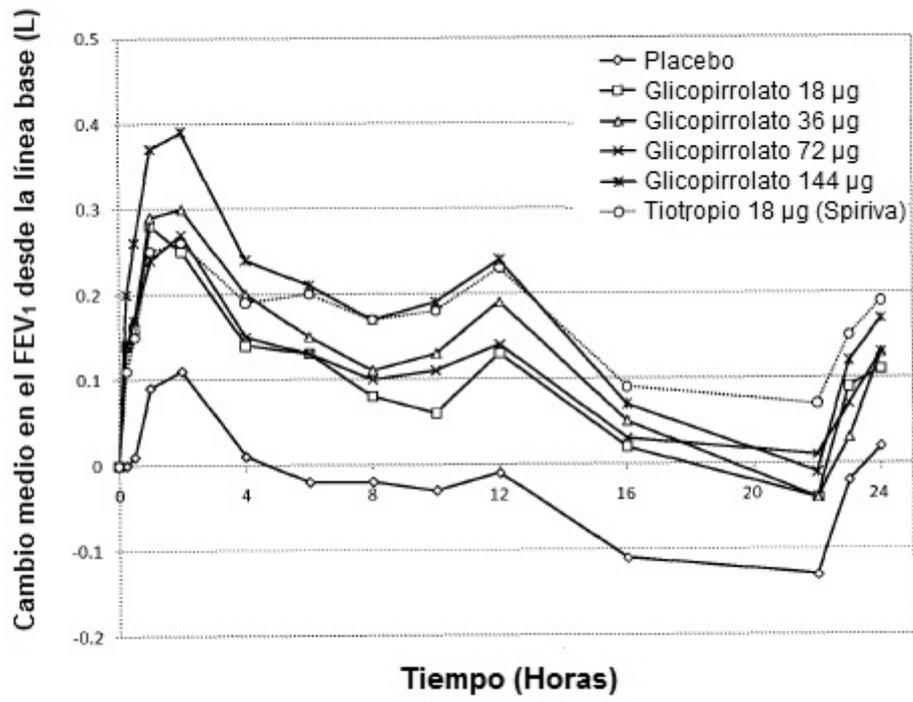


FIG. 5



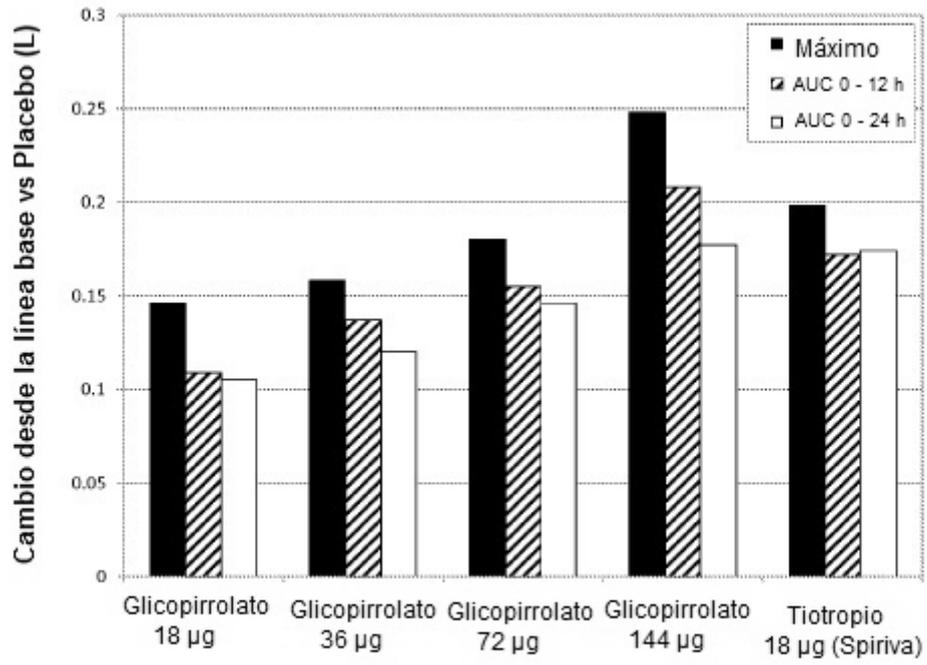


FIG. 7

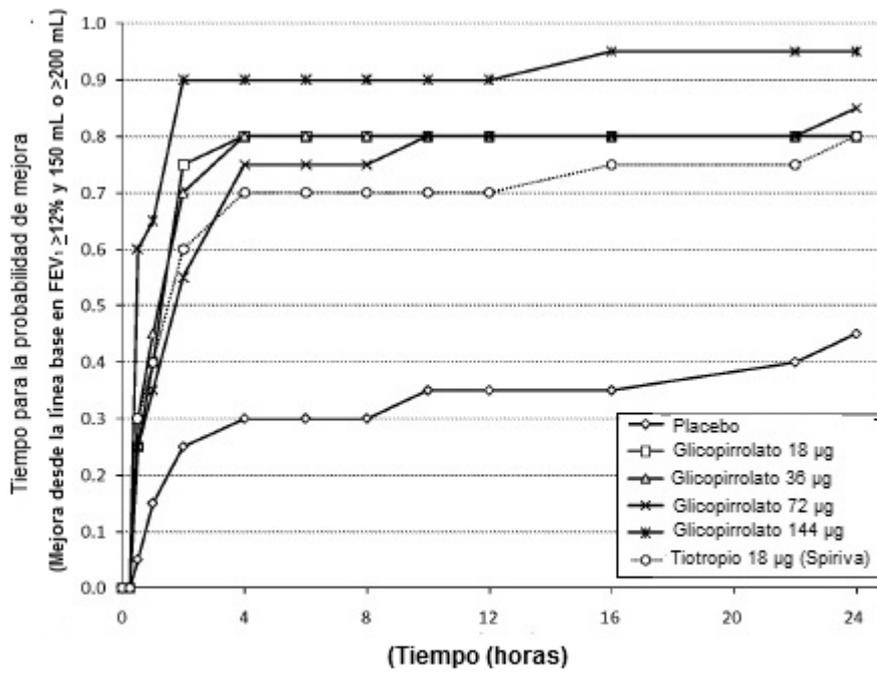


FIG. 8

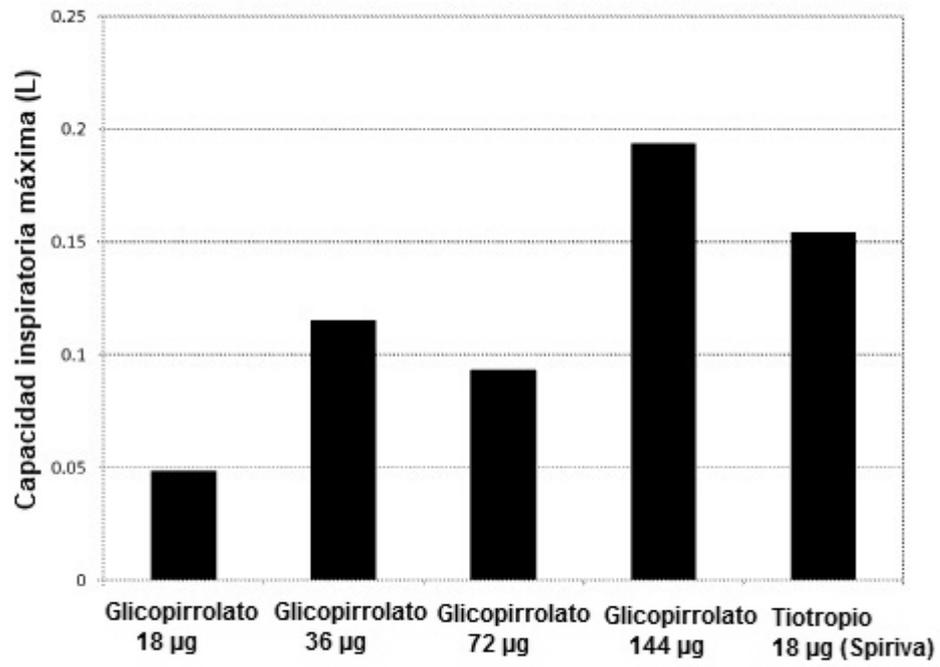


FIG. 9

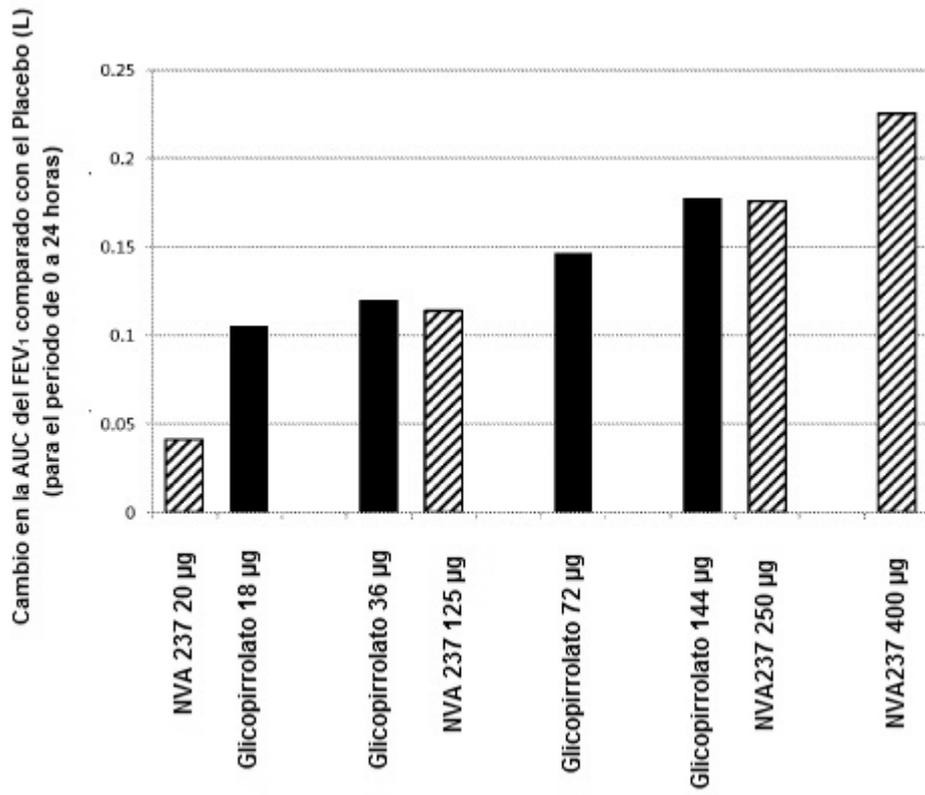


FIG. 10

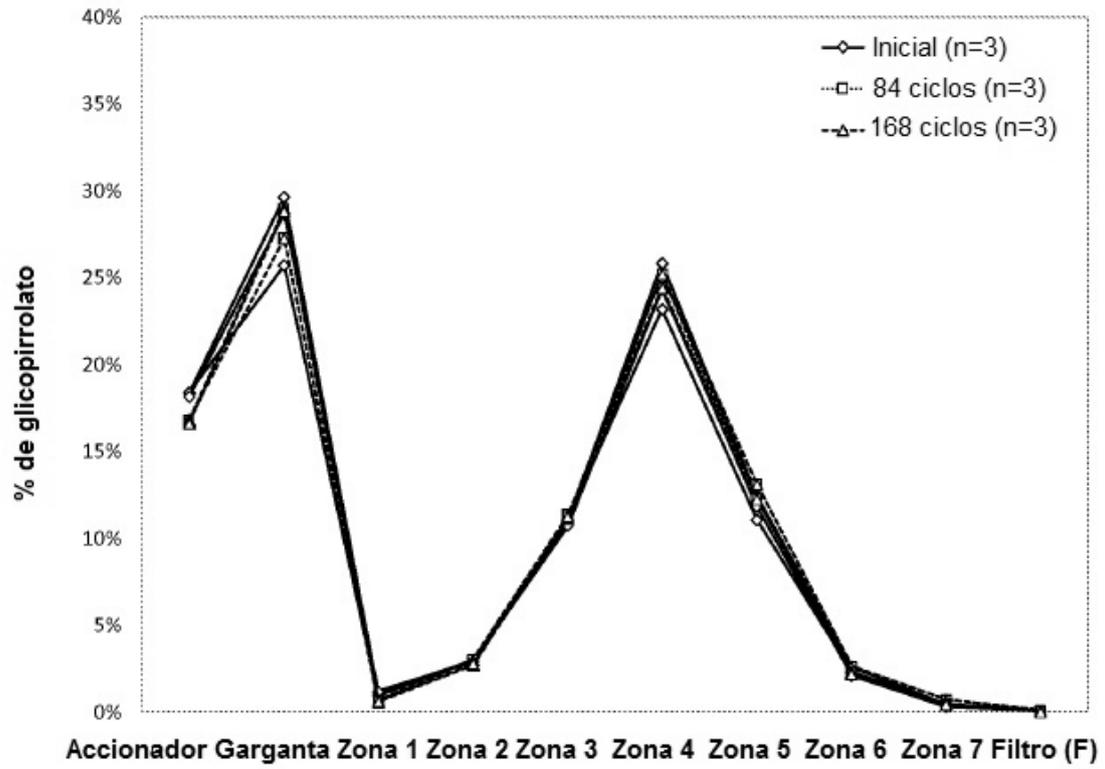


FIG. 11

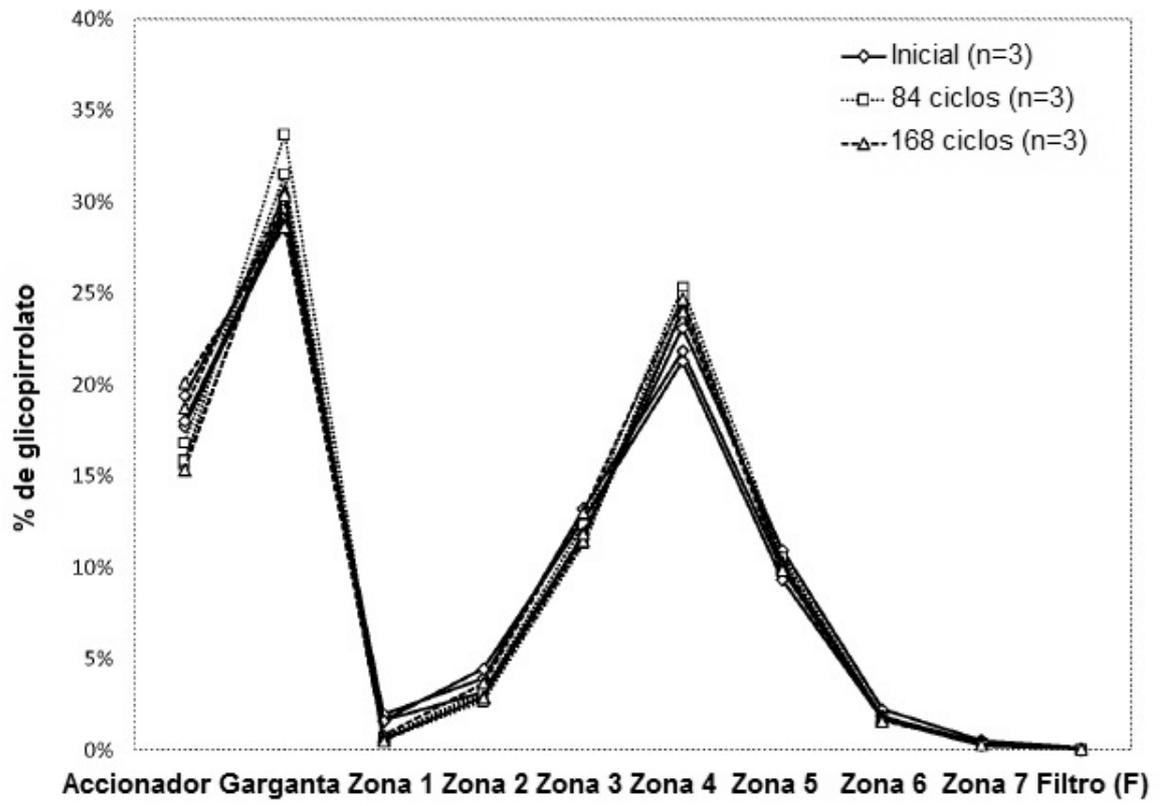
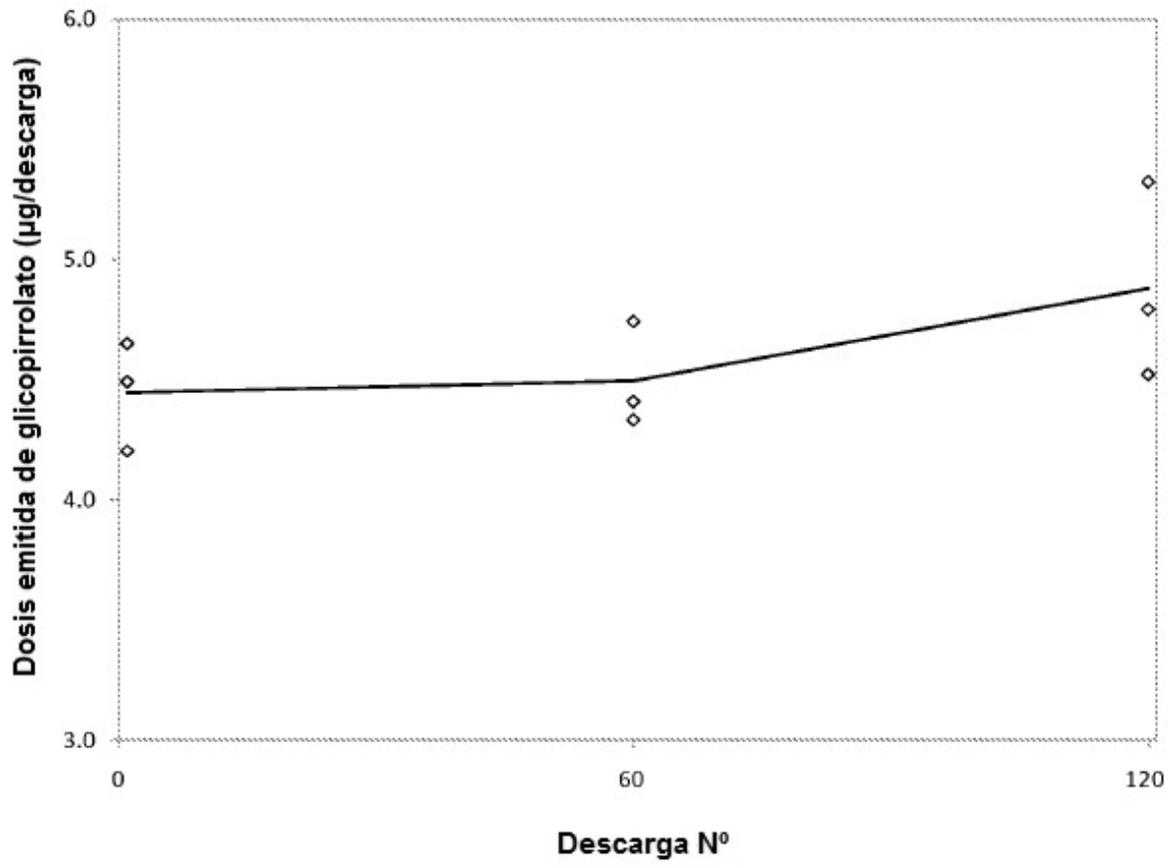


FIG. 12



**FIG. 13**

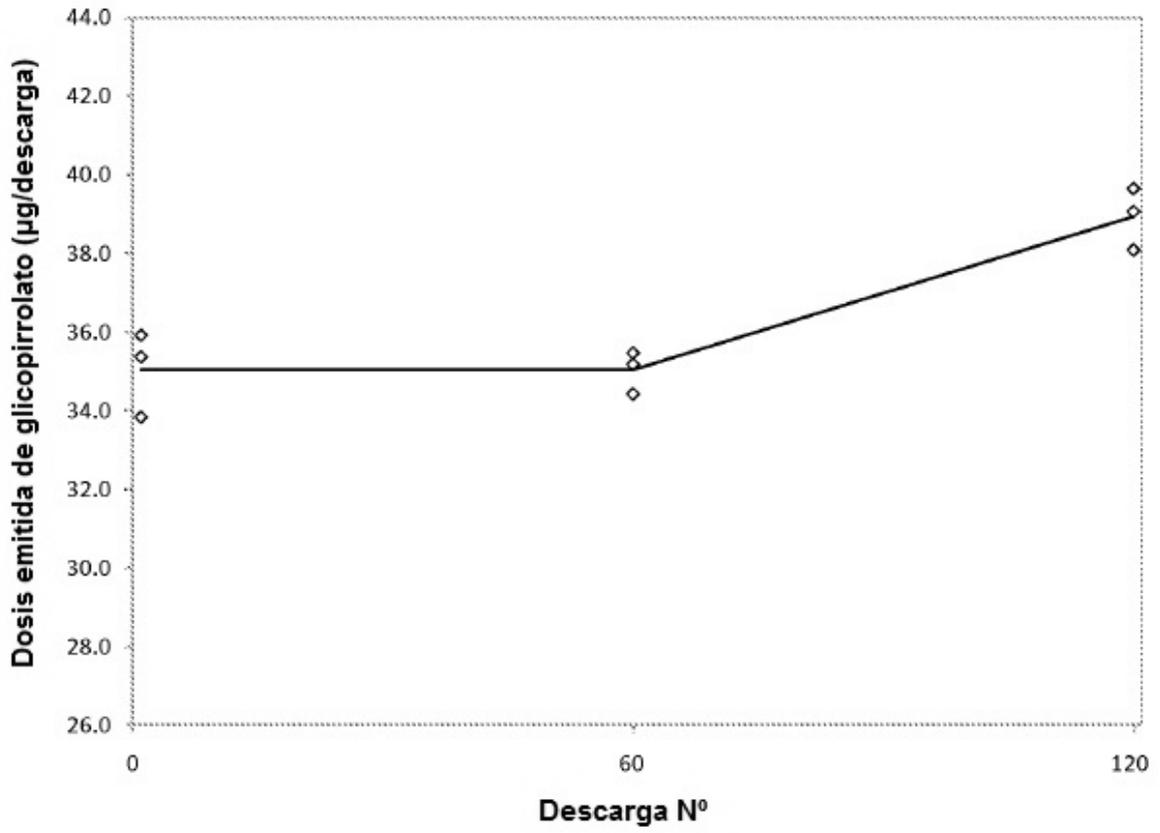


FIG. 14

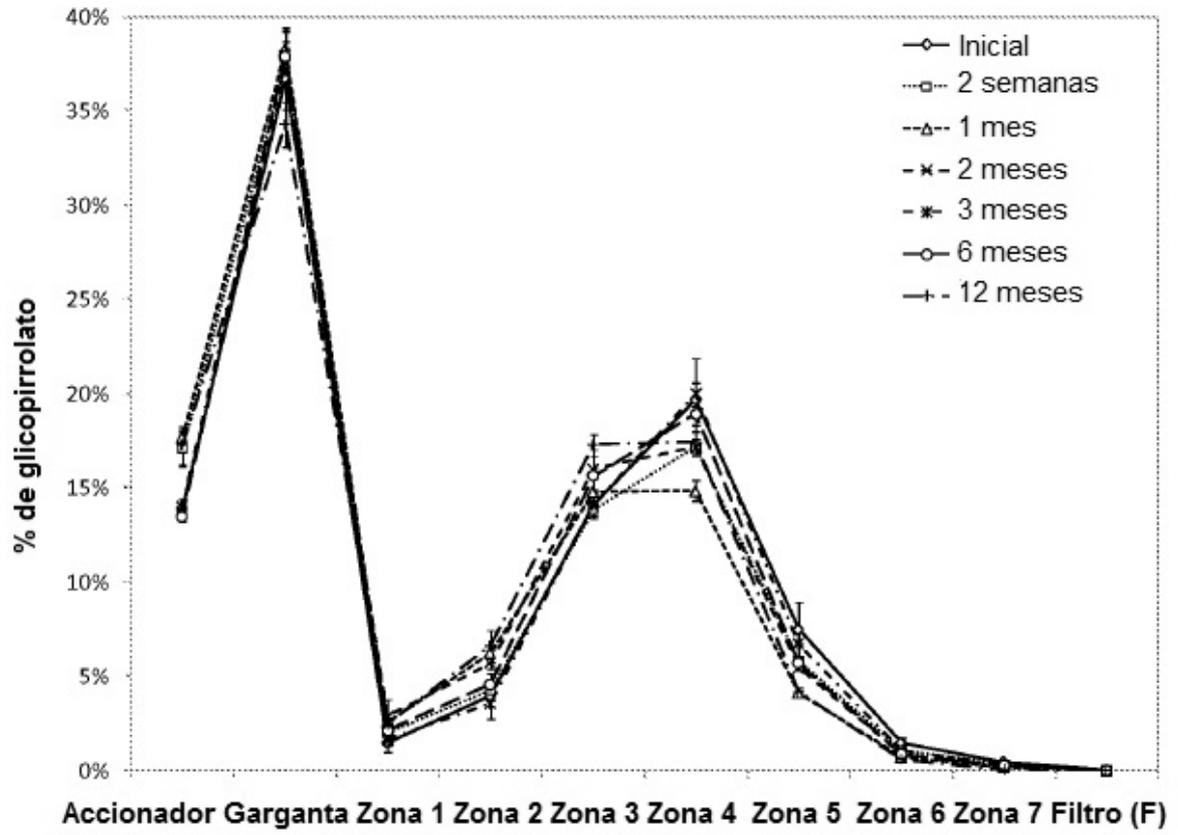
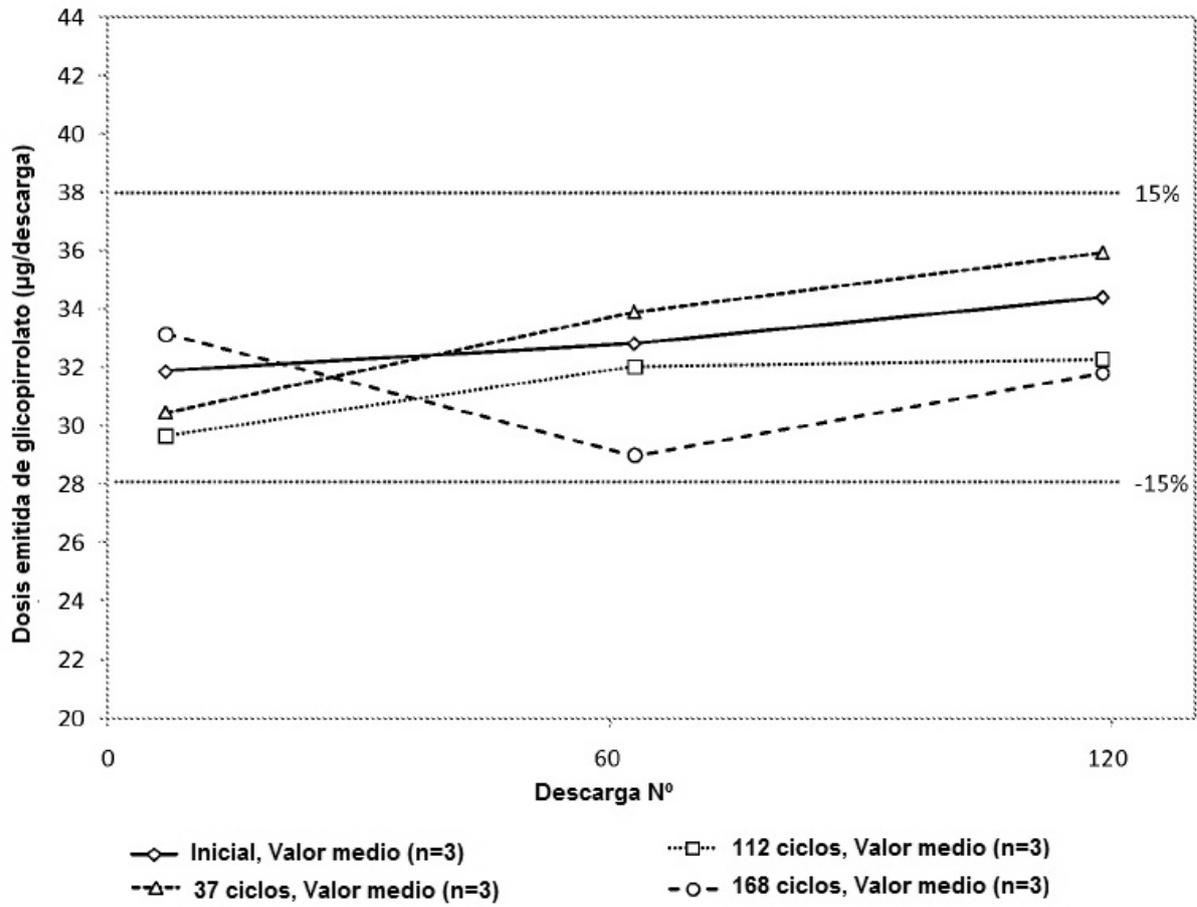


FIG. 15



**FIG. 16**

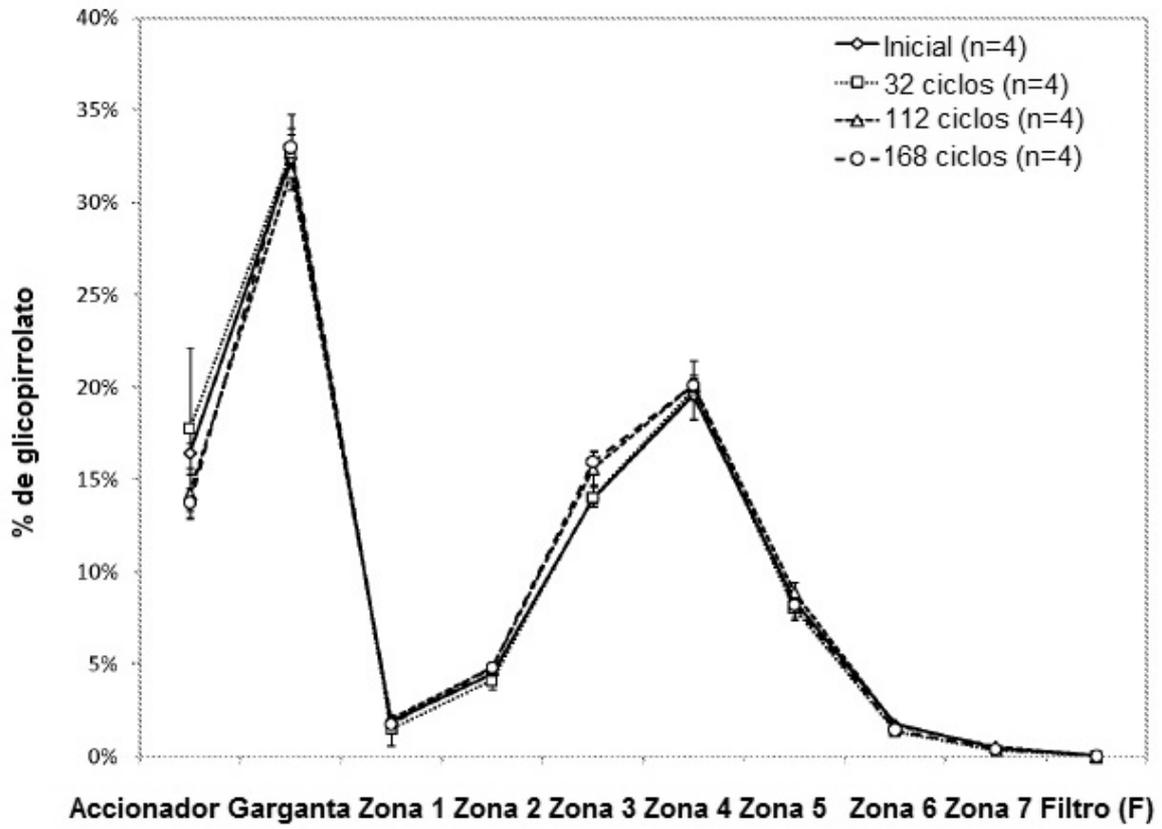


FIG. 17

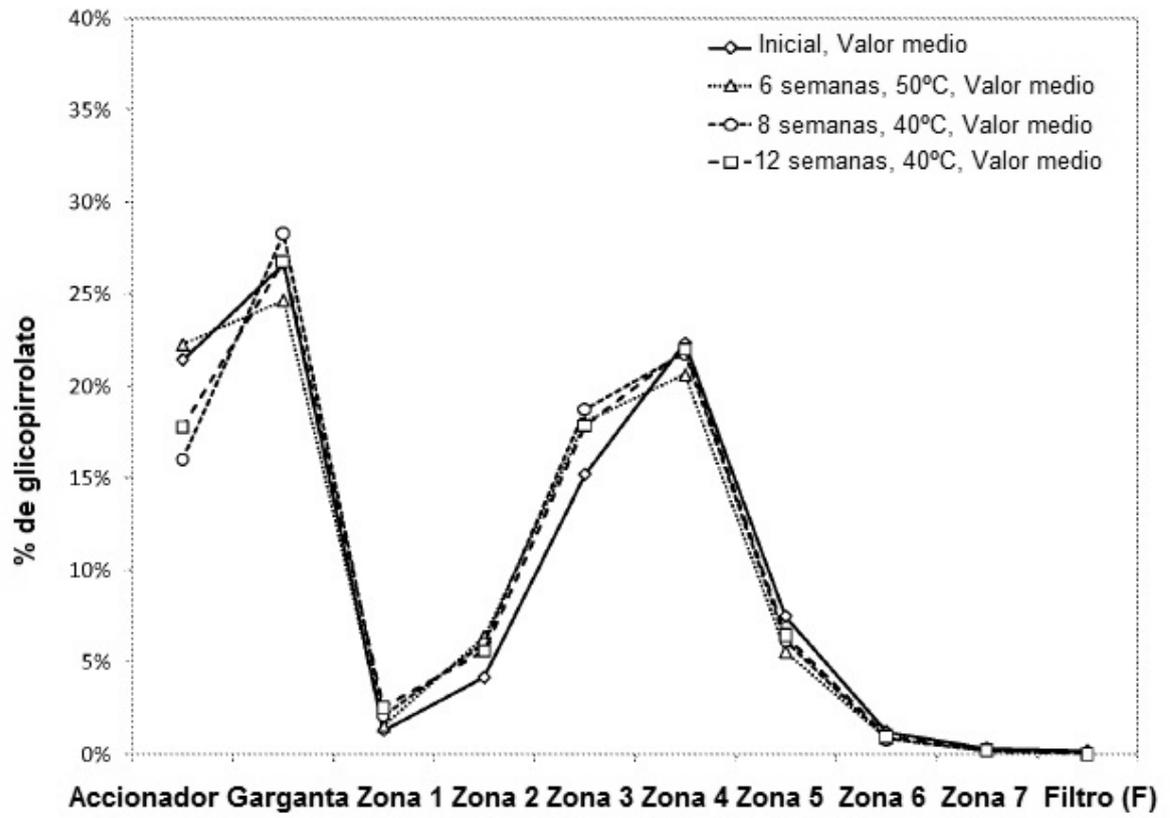
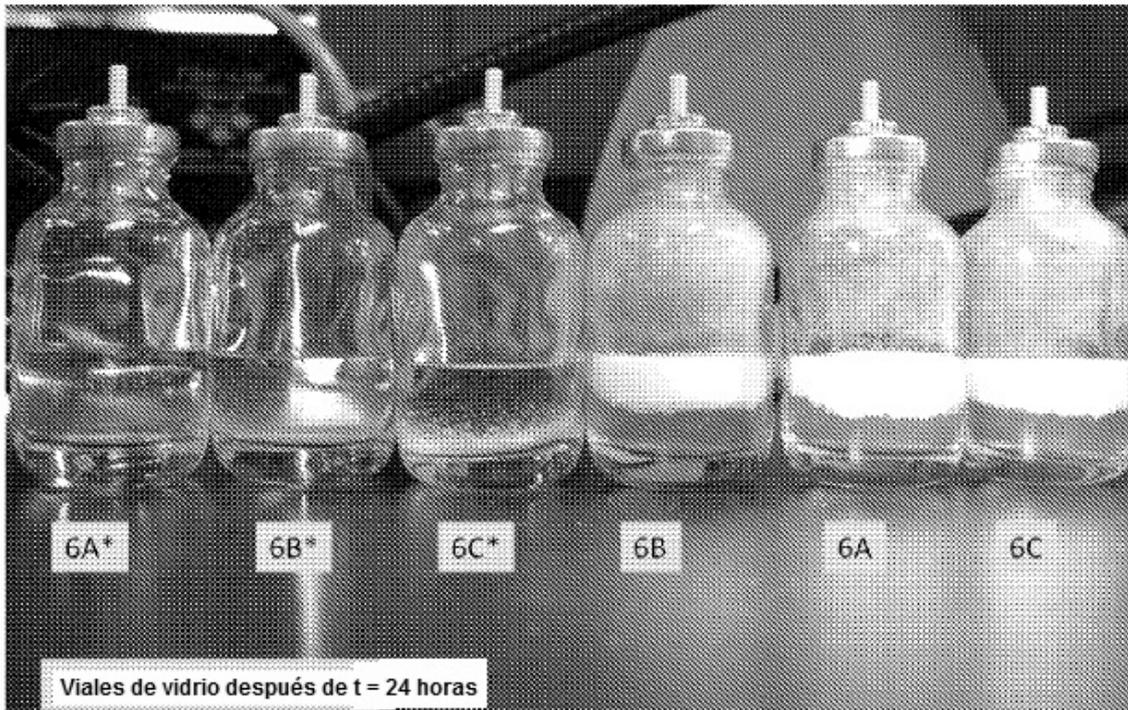
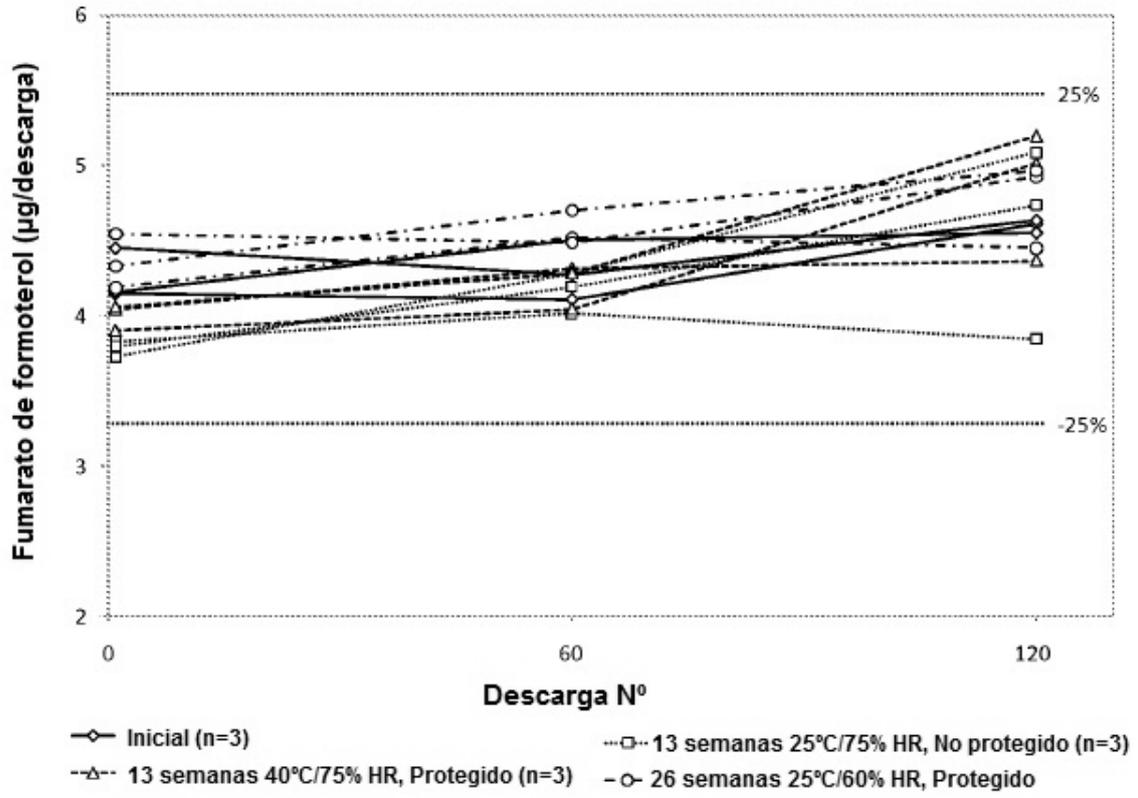


FIG. 18



**FIG. 19**



**FIG. 20**

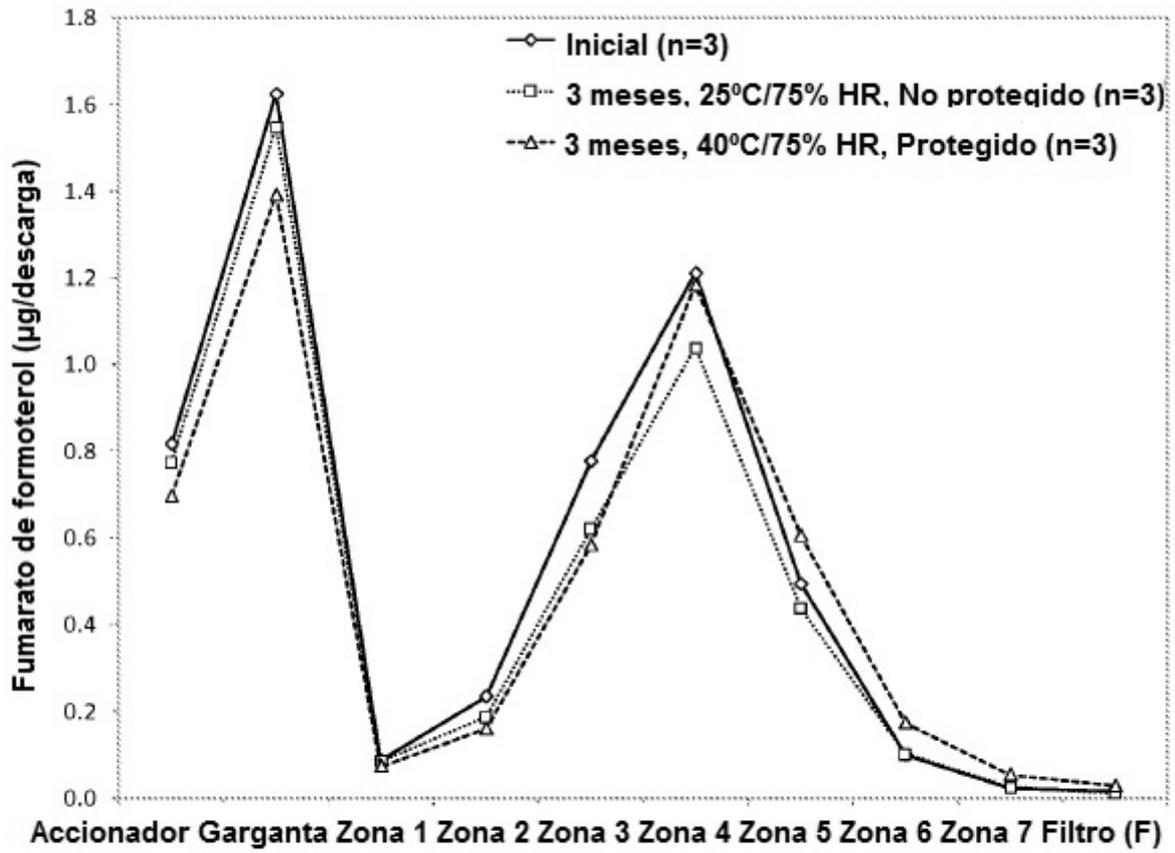


FIG. 21

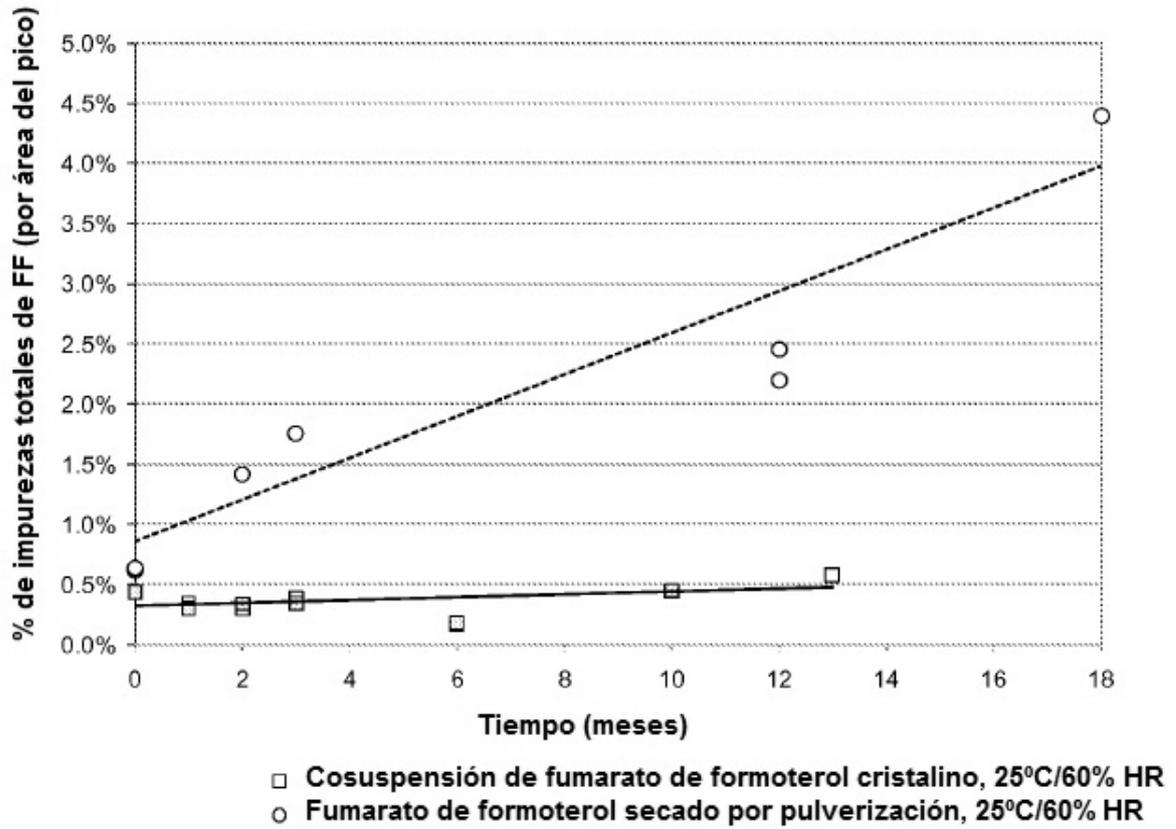


FIG. 22

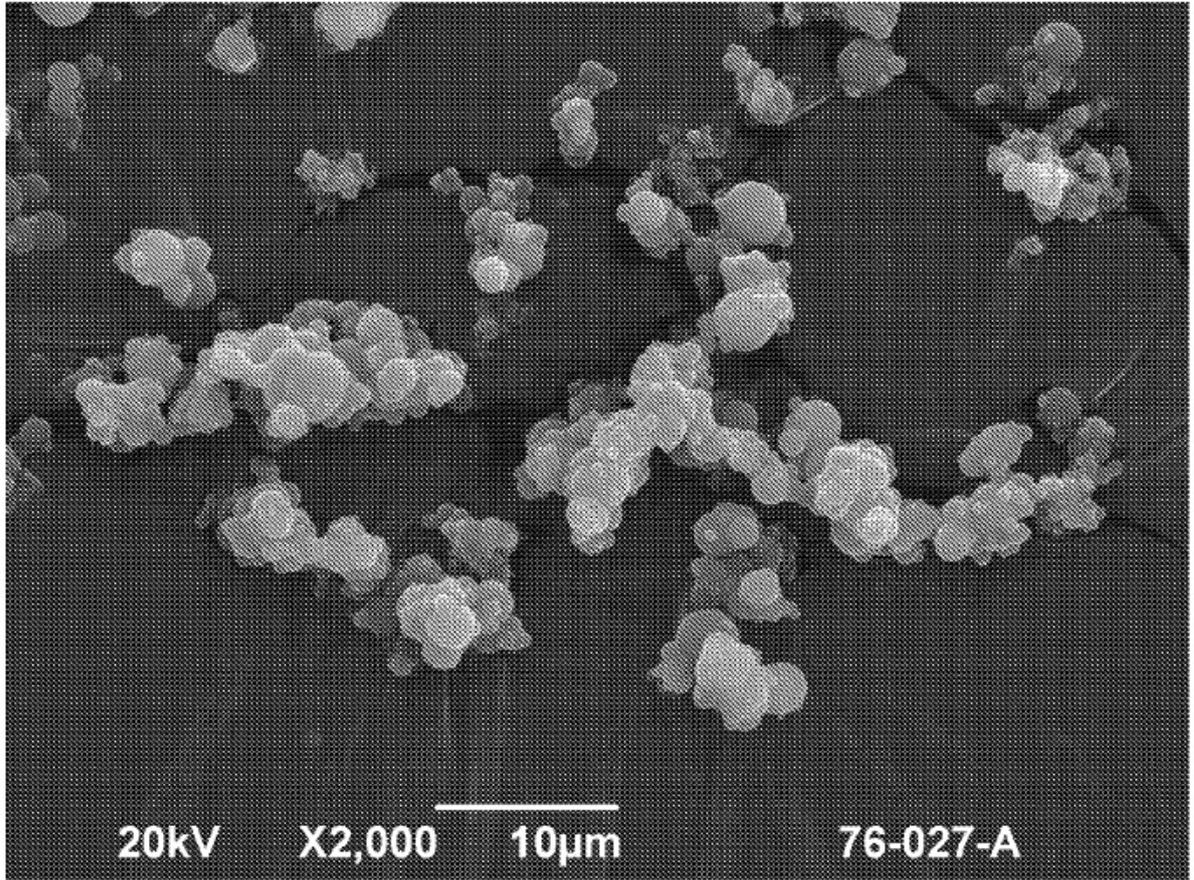


FIG. 23

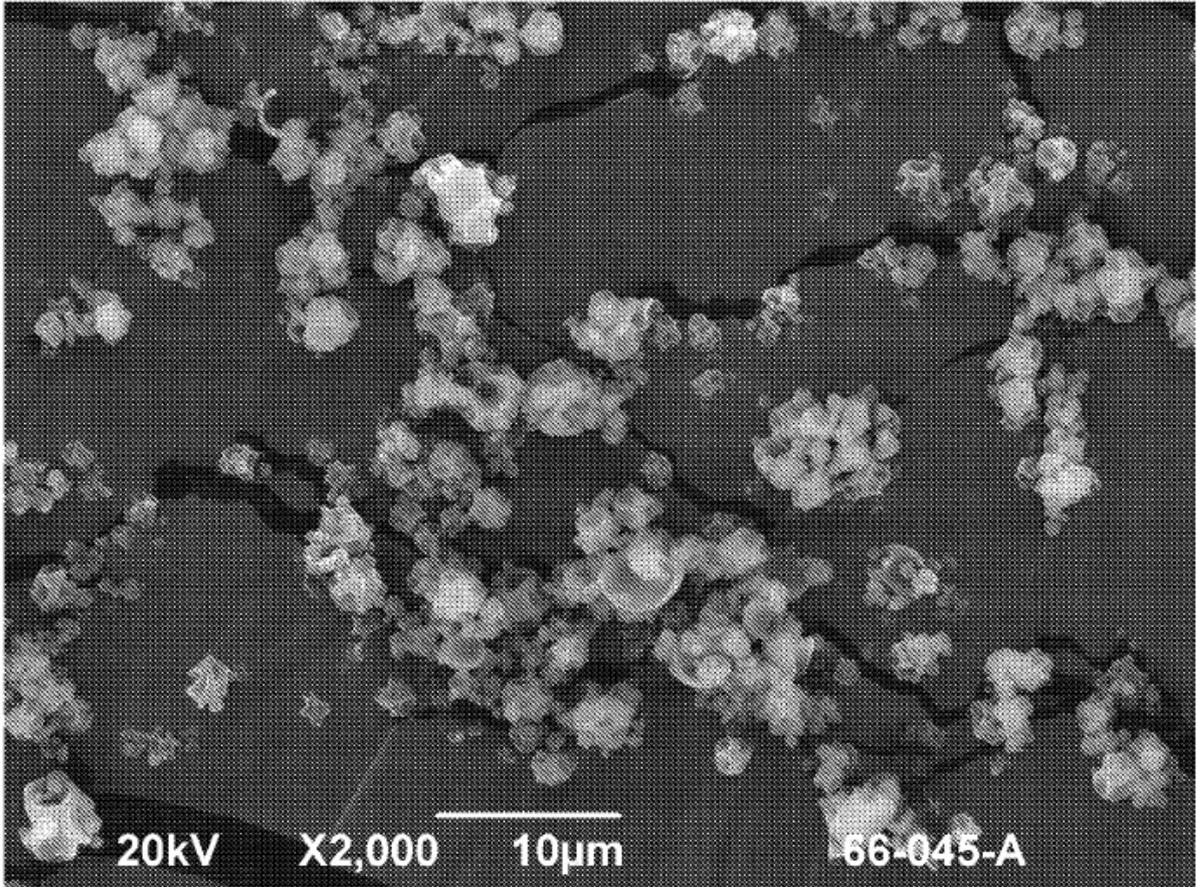


FIG. 24

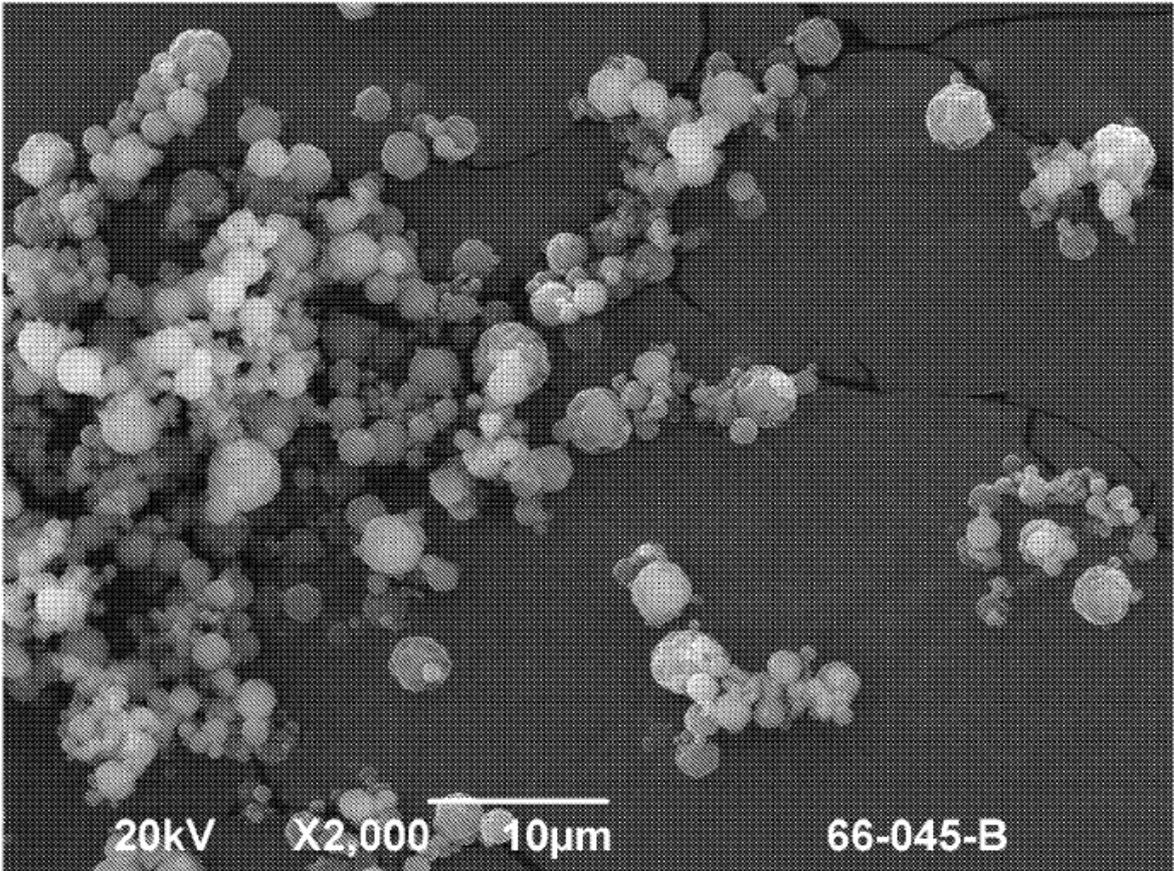


FIG. 25

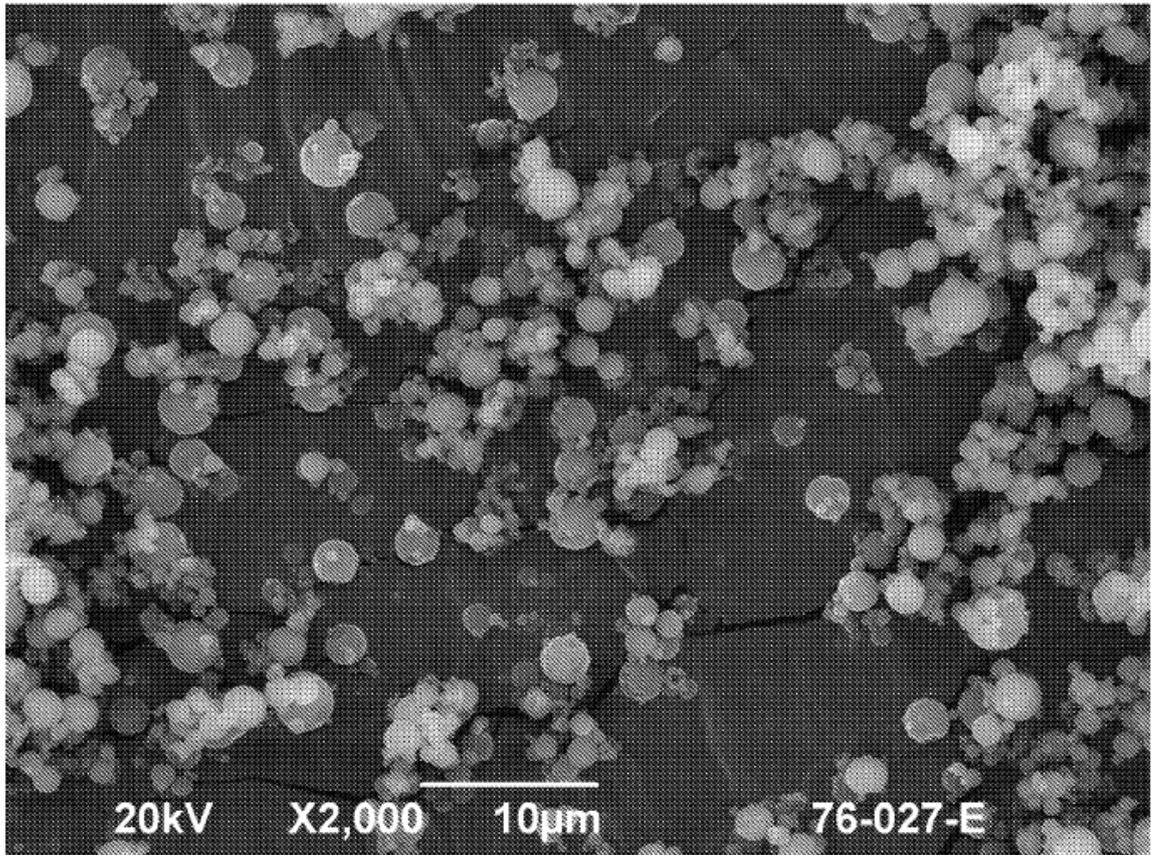


FIG. 26

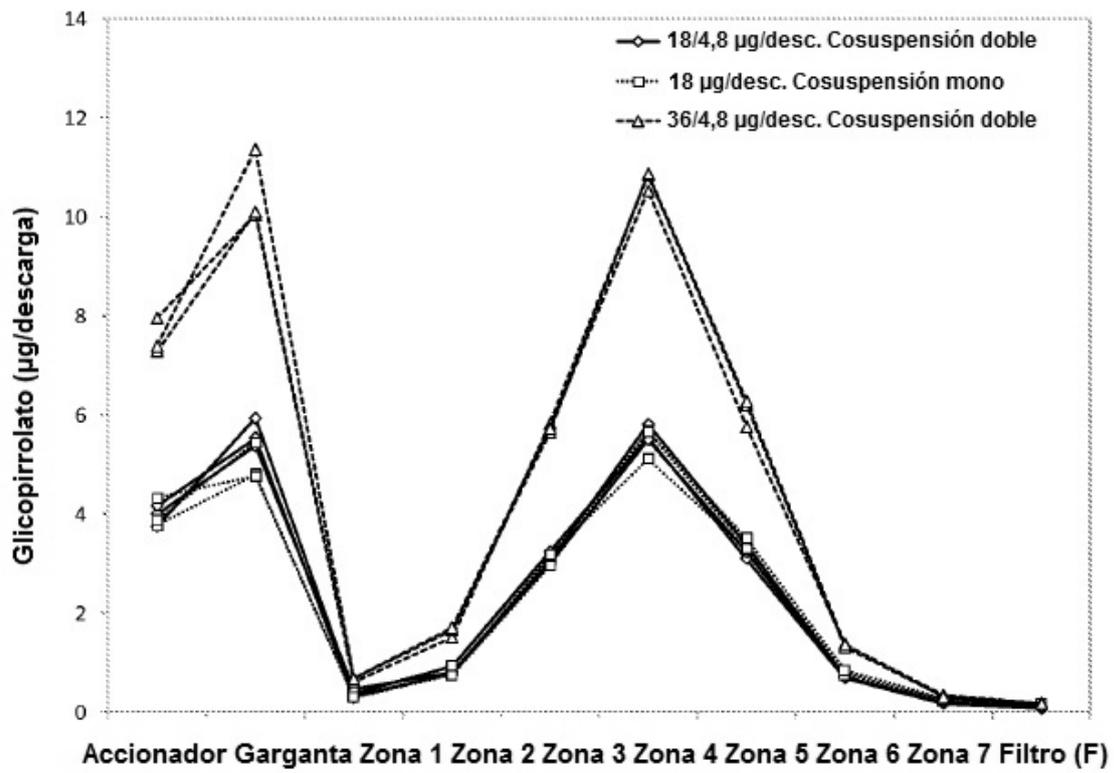


FIG. 27

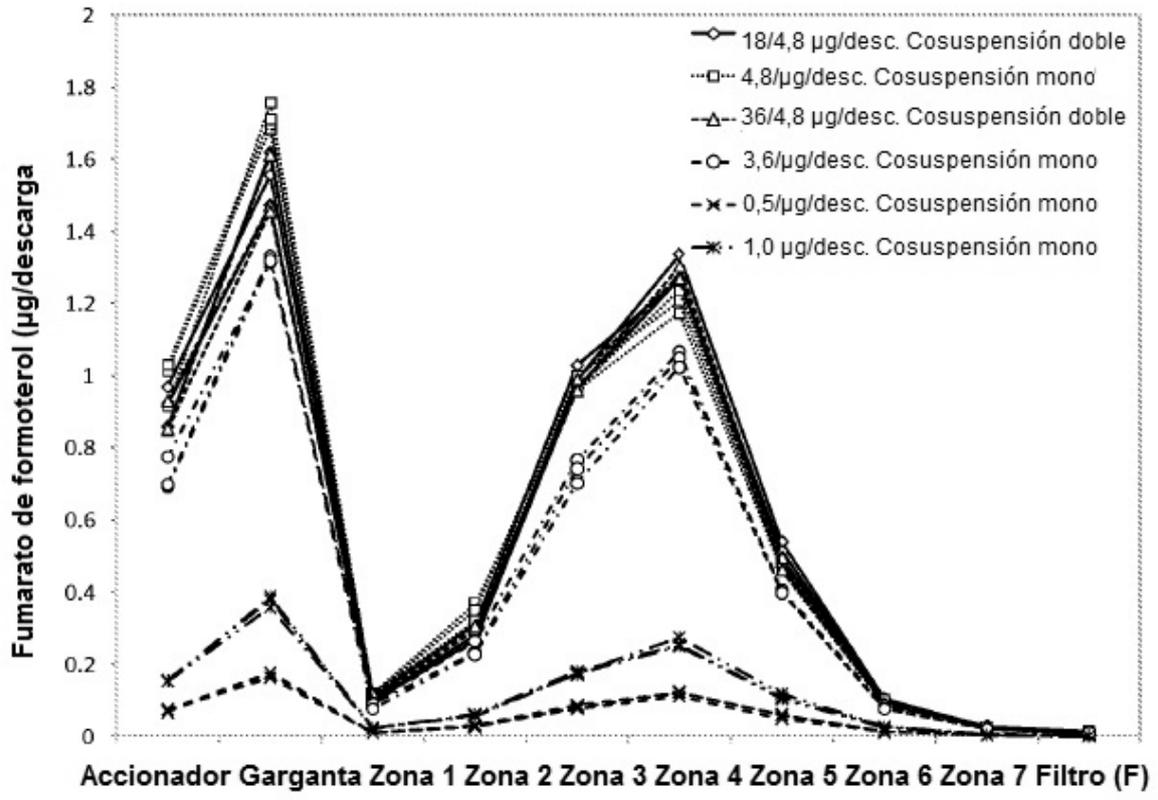


FIG. 28

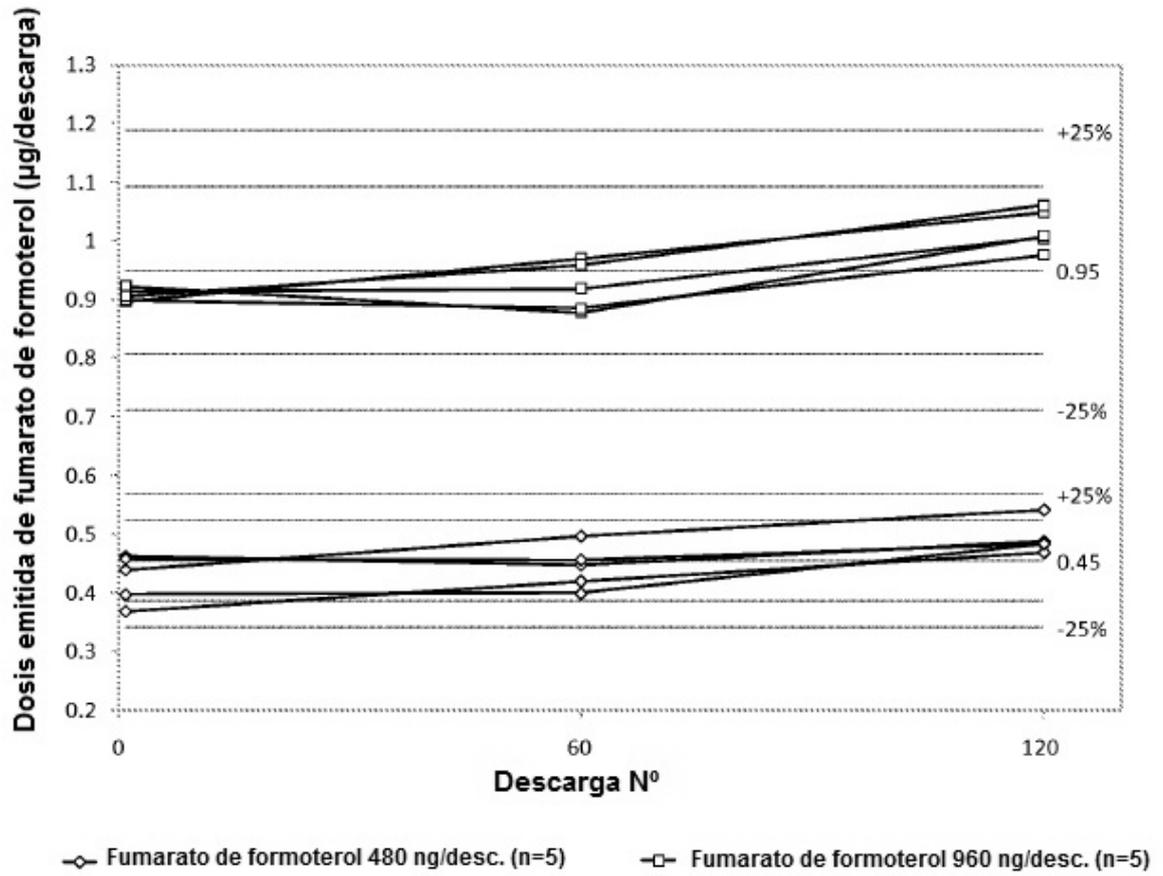


FIG 29

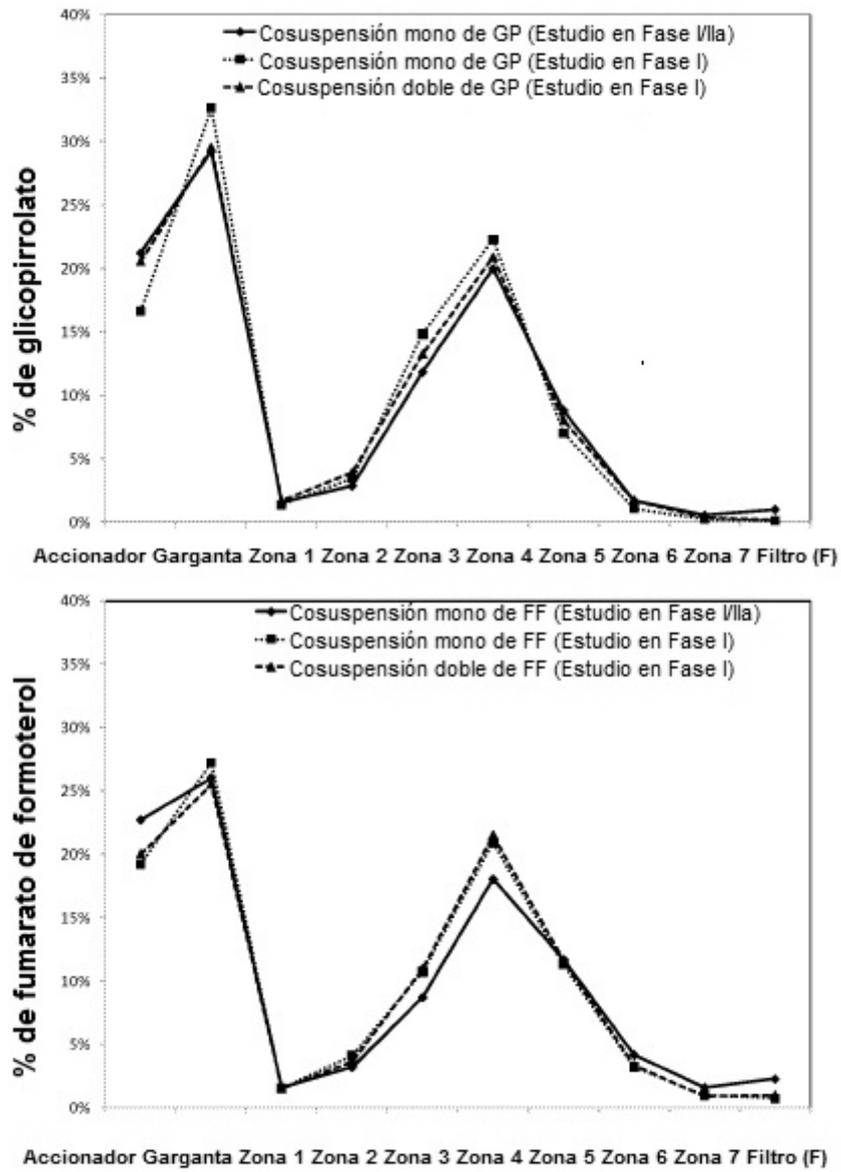


FIG. 30