

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 429**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/US2010/036676**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10138884**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10727553 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2435025**

54 Título: **Administración por vía respiratoria de agentes activos**

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:
09.12.2016

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.;
DWIVEDI, SARVAJNA, KUMAR y
LECHUGA-BALLESTEROS, DAVID

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 593 429 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

Administración por vía respiratoria de agentes activos

Campo técnico

5 La presente descripción se refiere a composiciones y sistemas para la administración por vía respiratoria de dos o más agentes activos, en donde los agentes activos se seleccionan de antagonistas muscarínicos de acción prolongada (abreviadamente "LAMA", por la expresión inglesa *Long-Acting Muscarinic Antagonist*) y agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (abreviadamente "LABA", por la expresión inglesa *Long-Acting Beta₂ Adrenergic*).

Antecedentes

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

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.

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).

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.

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.

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.

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 uniformidad de la dosis emitida de una formulación de cosuspensión que contiene glicopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción.
- La FIG. 2 es un gráfico, que representa la relación de dosis emitidas de la formulación de cosuspensión de la FIG. 1.
- La FIG. 3 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de una segunda formulación de cosuspensión preparada de acuerdo con la presente descripción.
- 10 La FIG. 4 es un gráfico, que representa la relación entre dosis emitidas de la segunda formulación de cosuspensión de la Fig. 3.
- La FIG. 5 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de cosuspensión preparada de acuerdo con la presente descripción almacenada en diferentes condiciones, como se indica.
- 15 La FIG. 6 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños de partículas de formulaciones de cosuspensión ilustrativas, preparadas de acuerdo con la presente descripción, almacenadas en diferentes condiciones, como se indica.
- La FIG. 7 proporciona gráficos que ilustran las distribuciones de tamaños de partículas conseguidas por una cosuspensión ilustrativa que incluye una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol, almacenada en las condiciones indicadas.
- 20 La FIG. 8 proporciona gráficos que ilustran la distribución de tamaños de partículas conseguida por una cosuspensión ilustrativa que incluye una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol en comparación con distribuciones de tamaños de partículas conseguidas por formulaciones que incluyen glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.
- La FIG. 9 es un gráfico, que representa los niveles de concentración en suero de glicopirrolato y fumarato de formoterol con el tiempo conseguidos después de la administración de una cosuspensión ilustrativa que incluye glicopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción. El perfil de la concentración en suero en función del tiempo de glicopirrolato y fumarato de formoterol administrados desde la formulación de combinación ilustrativa se compara con el conseguido con composiciones que contienen y que administran glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.
- 25 La FIG. 10 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de formoterol conseguida por una cosuspensión doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas de los agentes activos fumarato de formoterol y glicopirrolato microcristalinos en comparación con una cosuspensión que sólo contenía fumarato de formoterol cristalino.
- La FIG. 11 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de glicopirrolato conseguida por una cosuspensión doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas del agente activo glicopirrolato microcristalino y partículas del agente activo fumarato de formoterol microcristalino con dos distribuciones de tamaños de partículas diferentes (denominadas "fina" y "gruesa") o fumarato de formoterol secado por pulverización.
- 35 La FIG. 12 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños de partículas de fumarato de formoterol conseguida por una segunda cosuspensión doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas de los agentes activos fumarato de formoterol microcristalino y glicopirrolato microcristalino en comparación con una que contenía partículas del agente activo glicopirrolato microcristalino y partículas de fumarato de formoterol secado por pulverización.
- La FIG. 13 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de cosuspensión doble ilustrativa preparada de acuerdo con la presente descripción.
- 40 La FIG. 14 representa la uniformidad de la dosis emitida para cada agente activo incluido en una composición de cosuspensión triple ilustrativa, que incluía partículas de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona microcristalinos.
- La FIG. 15 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de fumarato de formoterol conseguidas en una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona microcristalinos, en comparación con las conseguidas en una cosuspensión doble que incluía glicopirrolato y fumarato de formoterol.
- 50

La FIG. 16 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de glicopirrolato conseguidas en una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluía partículas de los agentes activos glicopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona microcristalinos, en comparación con las conseguidas en una cosuspensión doble que incluía glicopirrolato y fumarato de formoterol.

5 La FIG. 17 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de glicopirrolato y bromuro de tiotropio conseguidas por una cosuspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción que, además de partículas de los agentes activos glicopirrolato o bromuro de tiotropio, incluía partículas de los agentes activos microcristalinos fumarato de formoterol y furoato de mometasona.

10 La FIG. 18 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de glicopirrolato conseguida por dos cosuspensiones dobles y una cosuspensión de un solo componente preparadas de acuerdo con la presente descripción. Se representa la proporcionalidad de dosis entre las dos cosuspensiones dobles así como la equivalencia entre la cosuspensión doble y la cosuspensión de un solo componente.

15 La FIG. 19 es un gráfico, que representa la distribución de tamaños aerodinámicos de fumarato de formoterol conseguida por dos cosuspensiones doble y dos cosuspensiones de un solo componente preparadas de acuerdo con la presente descripción. Se representa la proporcionalidad de dosis entre las dos cosuspensiones dobles y las dos cosuspensiones de un solo componente, así como la equivalencia entre la cosuspensión doble y la cosuspensión de un solo componente.

La FIG. 20 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis emitida de cosuspensiones de un solo componente fumarato de formoterol en dosis ultra bajas preparadas de acuerdo con la presente descripción.

20 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.

De acuerdo con una primera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica administrable desde un inhalador dosificador, que comprende:

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

dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos, en donde cada una de las dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos comprende un agente activo diferente, en donde:

30 una primera especie de partículas de agente activo comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables;

una segunda especie de partículas de agente activo comprende un agente activo seleccionado de formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

35 una o más especies de partículas en suspensión respirables, en donde las dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos y una o más especies de partículas en suspensión están situadas conjuntamente dentro del medio de suspensión formando una cosuspensión; y

en donde al menos una especie de partículas en suspensión comprende microestructuras perforadas en donde las microestructuras perforadas comprenden DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfolina) y cloruro de calcio.

40 De acuerdo con una segunda realización, la invención proporciona un inhalador dosificador que contiene una composición de la invención, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida (abreviadamente "DDU", por su expresión en inglés *Delivered Dose Uniformity*) para la formulación de cosuspensión seleccionada de una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI.

45 De acuerdo con una tercera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de la invención para uso en medicina.

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

50 La formulación de composiciones farmacéuticas que incorporan dos o más agentes activos es a menudo difícil debido a las interacciones impredecibles o inesperadas entre los agentes activos o a cambios en las formulaciones resultantes de la incorporación de múltiples agentes activos. Dichas interacciones se conocen generalmente como un "efecto de combinación", y en el contexto de formulaciones de suspensión administradas desde un MDI, un efecto

de combinación se puede manifestar, por ejemplo, por una desviación de similitud entre una formulación que incluye un solo agente activo y una formulación que incluye una combinación de dos o más agentes activos en una o más de las siguientes áreas: las características de las distribuciones de los tamaños de partículas y de los aerosoles proporcionadas por la formulación; la uniformidad de la dosis emitida para uno o más de los agentes activos; la facilidad de administración o absorción de uno o más de los agentes activos; o la proporcionalidad de dosis observada para uno o más de los agentes activos.

En realizaciones específicas, las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria evitan los efectos de combinación asociados con las formulaciones de combinación. Para los fines de la presente descripción, una composición evita los efectos de combinación cuando, para un agente activo seleccionado, las propiedades de aerosol, las características de distribución de tamaños de partículas y la uniformidad de la dosis emitida conseguidas por una formulación de combinación no se desvían de las conseguidas por una formulación comparable en la que el único agente activo es el agente activo seleccionado. En algunas realizaciones, la ausencia de un efecto de combinación se pone de manifiesto para un agente activo seleccionado cuando la concentración en plasma con el tiempo para una dosis deseada del agente activo seleccionado administrado desde una formulación de combinación no se desvía de la concentración en plasma con el tiempo conseguida cuando el agente activo seleccionado se administra a la misma dosis desde una formulación comparable en la que el único agente activo es el agente activo seleccionado.

Como se usa en la presente memoria, las frases "no se desvían" o "no se desvía" significan que, para un parámetro dado, el comportamiento conseguido por una formulación de combinación es $\pm 20\%$ del conseguido por una formulación comparable que incluya sólo uno de los agentes activos incluidos en la formulación de combinación. En ciertas realizaciones, el comportamiento conseguido por una formulación de combinación no varía del conseguido por una formulación comparable que incluya sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación. Por ejemplo, se considera que una cosuspensión como se describe en la presente memoria, que incluya dos o más agentes activos, no presenta ningún efecto de combinación cuando, con respecto a cada uno de dichos agentes activos a una dosis dada, una o más de las propiedades de aerosol, las características de distribución de tamaños de partículas, la uniformidad de la dosis emitida y la concentración en plasma con el tiempo conseguidas por la cosuspensión en combinación están dentro de $\pm 20\%$ de las conseguidas por una formulación comparable que incluya únicamente un solo agente activo. En algunas realizaciones, para cada agente activo a una dosis dada, una o más de las propiedades de aerosol, las características de distribución de tamaños de partículas, la uniformidad de la dosis emitida y la concentración en plasma con el tiempo conseguidas por las composiciones de cosuspensiones en combinación descritas en la presente memoria están dentro de $\pm 15\%$ de las conseguidas por una formulación comparable que incluya únicamente un solo agente activo. Incluso en otras realizaciones, para cada agente activo a una dosis dada, una o más de las propiedades de aerosol, las características de distribución de tamaños de partículas, la uniformidad de la dosis emitida y la concentración en plasma con el tiempo conseguidas por las composiciones de cosuspensiones en combinación descritas en la presente memoria están dentro de $\pm 10\%$ de las conseguidas por una formulación comparable que incluya únicamente un solo agente activo. En ciertas realizaciones, con respecto a cada agente activo a una dosis dada, las composiciones de cosuspensiones en combinación como se describen en la presente memoria no presentan ninguna diferencia de las formulaciones comparables que incluyen sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación en una o más de las siguientes áreas: las propiedades de aerosol para la formulación; las características de distribución de tamaños de partículas; la uniformidad de la dosis emitida; y la concentración en el plasma con el tiempo.

La combinación de dos o más agentes activos incluidos en las composiciones proporcionadas en la presente memoria puede, en algunas realizaciones, proporcionar ventajas sobre formulaciones farmacéuticas que incluyen únicamente un solo agente activo. Por ejemplo, cuando se administra simultáneamente una combinación de dos o más agentes activos, la dosis terapéuticamente eficaz de ambos agentes activos puede ser relativamente menor que cuando se administra solo cualquiera de los agentes activos combinados, evitando o reduciendo de esta manera los posibles efectos secundarios. Por otra parte, las combinaciones de dos o más agentes activos pueden conseguir un inicio más rápido o una duración mayor del beneficio terapéutico que se puede alcanzar administrando uno de los agentes activos combinados solo.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento por administración por vía respiratoria de una composición de cosuspensión como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertas realizaciones las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de terapia con otros fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración dificultosa, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de, por ejemplo, un LAMA, LABA, corticosteroide u otro agente activo como se ha descrito en la presente memoria, solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, las composiciones, sistemas y métodos descritos 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

obstruktiva crónica de las vías respiratorias (EOCR), la limitación crónica del flujo de aire (LCF) y la enfermedad respiratoria obstruktiva crónica (EROE) 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.

I. Definiciones

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

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

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

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

El término "cosuspensión" se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones en un medio de suspensión, donde un tipo de partículas se asocia al menos parcialmente a uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales en suspensión en el medio de suspensión. Las características 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 uno o más agentes activos como se ha descrito en la presente memoria tendrán un efecto terapéutico. En una realización, el paciente es un ser humano.

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

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.

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.

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

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.

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.

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.

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 totales.

II. Composiciones

Las composiciones descritas en la presente memoria son cosuspensiones que incluyen dos o más agentes activos e incluyen un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agentes activos y una o más especies de partículas en suspensión. Naturalmente, 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.

Las composiciones de cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden estar representadas por varias formulaciones diferentes. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un primer agente activo proporcionado en partículas de agente activo en cosuspensión con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un segundo agente activo. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos en cosuspensión con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un agente activo diferente del contenido en cualquiera de las partículas de agentes activos. Incluso en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos en cosuspensión con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un agente activo que puede ser el mismo o diferente al contenido en cualquiera de las partículas de agentes activos. Todavía en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos en cosuspensión con una o más especies de partículas en suspensión que están libres de agente activo. Por ejemplo, una composición que incluye dos especies de partículas de agentes activos en cosuspensión con una o más especies de partículas en suspensión se puede denominar una cosuspensión doble, una composición que incluye tres especies de partículas de agentes activos en cosuspensión con una o más especies de partículas en suspensión se pueden denominar una cosuspensión triple, etc.

En composiciones de acuerdo con la presente descripción, incluso cuando están presentes en la composición múltiples especies diferentes de partículas de agentes activos, dichas partículas de agentes activos presentan una asociación con las partículas en suspensión de tal modo que las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión están situadas conjuntamente dentro del medio de suspensión. Generalmente, debido a las diferencias de densidades entre distintas especies de partículas y el medio en el que están en suspensión (por ejemplo, un propulsor o sistema propulsor), las fuerzas de flotación provocan la formación de crema de las partículas con menor densidad que el propulsor y la sedimentación de las partículas con mayor densidad que el propulsor. Por tanto, en suspensiones que constan de una mezcla de diferentes tipos de partículas con diferentes densidades o diferentes tendencias a flocular, se espera que el comportamiento de sedimentación o formación de crema sea específico para cada uno de los diferentes tipos de partículas y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partículas en el medio de suspensión.

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

Las cosuspensiones de partículas de agentes activos y partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de estabilidad química, de estabilidad en suspensión y de administración de agentes activos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando están presentes dentro de un bote MDI, las cosuspensiones como se describen en la presente memoria pueden inhibir 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; la degradación química de un componente de la formulación incluyendo la de los agentes activos o un tensioactivo; y la pérdida de agentes activos hasta las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Dichas cualidades actúan para conseguir y conservar el comportamiento del aerosol a medida que la formulación de cosuspensión es administrada desde un MDI, de tal manera que se logren las características deseables de fracción de partículas finas, de dosis de partículas finas y de uniformidad de la dosis emitida y sustancialmente se mantengan durante el vaciado de un bote MDI en el que está contenida la formulación de cosuspensión. Además, las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una

5 formulación física y químicamente estable que proporcione características de dosificación consistentes para dos o más agentes activos, incluso cuando dichos agentes activos son emitidos a dosis significativamente diferentes, 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. Incluso más, las composiciones preparadas como se describe en la presente memoria cuando se administran desde un MDI, eliminan o evitan sustancialmente los efectos farmacéuticos experimentados frecuentemente por las formulaciones que incluyen múltiples agentes activos. Por ejemplo, como se ilustra mediante las realizaciones detalladas en la presente memoria, las formulaciones de combinación descritas en la presente memoria proporcionan características de administración para cada uno de los agentes activos contenidos en ellas comparables a las características de administración de los mismos agentes activos cuando están formulados y administrados por separado.

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

15 20 Las composiciones de cosuspensiones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación física y química de los agentes activos incluidos en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria pueden inhibir una o más de degradación química, floculación, agregación y transformación mediada por solución de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad química y de la suspensión proporcionadas por las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria permiten que las composiciones se dispensen de forma que logren la uniformidad de la dosis emitida ("DDU") deseable durante el vaciado de un bote MDI para múltiples agentes activos, aun cuando al menos uno de los agentes activos que se van a administrar sean muy potentes y las dosis administradas de cada uno de los agentes activos varíe considerablemente.

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

35 40 Las composiciones de cosuspensiones descritas en la presente memoria proporcionan la ventaja añadida de conseguir dicho comportamiento cuando se formulan usando propulsores que no sean CFC. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una o más de DDU, FPF o FPD deseadas, aunque sean formuladas con un medio de suspensión que incluya sólo uno más propulsores que no sean CFC y sin necesidad de modificar las características del propulsor que no sea CFC, tal como por adición de, por ejemplo, uno o más codisolvente, antisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

(i) Medio de suspensión

45 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 y las partículas de agentes activos. Los propulsores compatibles ilustrativos incluyen hidrofluoroalcanos (HFA), compuestos perfluorados (PFC) y clorofluorocarbonos (CFC).

50 Los ejemplos específicos de propulsores que se pueden usar para formar el medio de suspensión de las cosuspensiones descritas en la presente memoria incluyen: 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-fluorometano, 1,1-difluoroetano y sus combinaciones. Incluso además, propulsores adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de cadena corta; clorofluorocarbonos de C_{1-4} que contienen hidrógeno, tales como CH_2ClF , $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ y CClF_2CH_3 ; fluorocarbonos de C_{1-4} que contienen hidrógeno (por ejemplo,

HFA), tales como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 y CF_3CHF_2 ; y perfluorocarbonos, tales como CF_3CF_3 y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

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

10 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 (CCl_3F), FC-11 B1 (CBrCl_2F), FC-11 B2 (CBr_2ClF), FC-12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21 B1 (CHBrClF), FC-21 B2 (CHBr_2F), FC-31 B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141B (CCl_2FCH_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 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$),
15 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.

20 En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado de un solo propulsor. En otras realizaciones, se puede usar una combinación de propulsores para formar el medio de suspensión. En algunas realizaciones, se pueden mezclar compuestos relativamente volátiles con componentes de menor presión de vapor para proporcionar medios de suspensión que tengan características físicas especificadas seleccionados para mejorar la estabilidad o potenciar la biodisponibilidad del agente activo dispersado. En algunas realizaciones, los compuestos de menor presión de vapor comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarbonos) que tengan un punto de ebullición mayor que aproximadamente 25°C . En algunas realizaciones, los compuestos fluorado de menor presión de vapor para uso en el medio de suspensión pueden incluir bromuro de perfluorooctilo $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$, perfluorooctetano $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ (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.

30 El medio de suspensión incluido en las composiciones que se describen en la presente memoria puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor que esté sustancialmente exento de materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antidisolventes, 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.
35 Dichas realizaciones simplifican la formulación y preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía respiratoria de los agentes activos incluidos en las composiciones de cosuspensiones.

Sin embargo, en otras realizaciones, dependiendo de la selección del propulsor, las propiedades de las partículas en suspensión, o la naturaleza de los agentes activos que se van a administrar, el medio de suspensión utilizado pueden incluir materiales adicionales al propulsor o sistema propulsor. Dichos materiales adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un antidisolvente, agentes solubilizantes, codisolvente o adyuvante adecuados, por ejemplo, para ajustar la presión de vapor, la estabilidad o la solubilidad de las partículas en suspensión. Por ejemplo, se pueden incorporar con el propulsor en el medio de suspensión propano, etanol, alcohol isopropílico, butano, isobutano, pentano, isopentano o un éter dialquílico, tal como éter dimetílico. Del mismo modo, el medio de suspensión puede contener un fluorocarbono volátil. En otras realizaciones, se pueden añadir al medio de suspensión uno o ambos de polivinilpirrolidona ("PVP") o polietilenglicol ("PEG"). La adición de PVP o PEG al medio de suspensión puede conseguir una o más características funcionales deseadas y en un ejemplo, se puede añadir PVP o PEG al medio de suspensión como inhibidor del crecimiento de cristales. En general, cuando se utiliza un codisolvente o adyuvante volátil, dicho adyuvante o codisolvente se puede seleccionar de hidrocarburos o fluorocarburos conocidos y puede representar hasta aproximadamente 1% p/p del medio de suspensión. Por ejemplo, cuando se incorpora un codisolvente o adyuvante en el medio de suspensión, el 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 estar incluidos hasta aproximadamente 1% p/p, o pueden comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión.

55 (ii) Partículas de agentes activos

Las partículas de agentes activos incluidas en las cosuspensiones descritas en la presente memoria están formadas de un material capaz de ser dispersado y puesto en suspensión en el medio de suspensión y ser de un tamaño que facilite la administración de las partículas respirables desde la cosuspensión. En una realización, por lo tanto, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico de aproximadamente $7\ \mu\text{m}$ o menor. En
60

5 otras realizaciones, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado en un intervalo de aproximadamente 7 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm y de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 2 µm. En realizaciones adicionales, las partículas de agentes
10 se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 90% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado de 6 µm o menor, 5 µm o menor, 4 µm o menor o 3 µm o menor. En otra realización, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico de aproximadamente 4 µm o menor. En realizaciones adicionales, las partículas de agentes
15 se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado de aproximadamente 3 µm o menor, aproximadamente 2 µm o menor, aproximadamente 1,5 µm o menor y aproximadamente 1 µm o menor. Todavía en otras realizaciones, las partículas de agentes activos se proporcionan en forma de un material micronizado en el que al menos el 50% en volumen de las partículas de agentes activos presenta un diámetro óptico seleccionado en un intervalo de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 1,3 µm y aproximadamente 1,9 µm.

20 Las partículas de agentes activos pueden estar formadas enteramente de agente activo o pueden estar formuladas de manera que incluyan uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En realizaciones específicas, un agente activo presente en las partículas de agentes activos puede ser completamente o sustancialmente cristalino, 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 en planos de caras externas. En otra realización, las partículas de agentes activos pueden incluir un agente activo presente tanto en estado cristalino como amorfo. Incluso en otra realización, las partículas de agentes activos pueden incluir un agente activo presente sustancialmente en estado amorfo, es decir, las moléculas de agentes activos son globalmente de naturaleza no
25 cristalina y no tienen una disposición que se repita regularmente mantenida a lo largo de un amplio intervalo. Incluso en otra realización más, cuando dos o más agentes activos están presentes como partículas de agentes activos, dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina. En realizaciones alternativas con dos o más agentes activos presentes, al menos uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y al menos otro agente activo puede estar presente en estado amorfo.

30 Cuando las partículas de agentes activos descritas en la presente memoria incluyen uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes se pueden seleccionar basándose en las propiedades físicas y químicas del agente activo utilizado. Por otra parte, los excipientes adecuados para la formulación de partículas de agentes activos incluyen los descritos en la presente memoria en asociación con las partículas en suspensión. En realizaciones específicas, por ejemplo, las partículas de agentes
35 activos pueden estar formuladas con uno o más materiales de lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales o tensioactivos como se ha descrito, por ejemplo, en asociación con las partículas en suspensión.

40 En otras realizaciones, por ejemplo, se puede añadir un agente activo a una solución de uno o más materiales de lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales metálicas, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales o tensioactivos y secarse por pulverización para formar una o más partículas en suspensión que contiene el agente activo dentro del material que forma las partículas en suspensión.

45 Se puede emplear cualquier procedimiento adecuado para conseguir material de agente activo micronizado para uso o inclusión en las partículas de agentes activos o las partículas en suspensión como se describe en la presente memoria. Dichos procedimientos incluyen, 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
50 agentes activos incluyen, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 6.063.138, la patente de EE.UU. n° 5.858.410, la patente de EE.UU. n° 5.851.453, la patente de EE.UU. n° 5.833.891, la patente de EE.UU. n° 5.707.634 y la publicación de patente internacional n° WO 2007/009164. Cuando las partículas de agentes activos incluyen material de 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
55 deseadas.

60 Las partículas de agentes activos se pueden proporcionar en cualquier concentración adecuada en el medio de suspensión. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las partículas de agentes activos pueden estar presentes en concentraciones entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 20 mg/mL. En ciertas de dichas realizaciones, las partículas de agentes activos puede estar presentes en una concentración seleccionada de aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL y de aproximadamente 0,05 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL.

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

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

El segundo agente activo se selecciona de formoterol y sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 El formoterol se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en la presente memoria. El formoterol tiene el nombre químico (\pm) -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 ácido) 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 de 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 de 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 están descritas, 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.

40 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 alcanza una dosis emitida seleccionada entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 30 µg, aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 1 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 emitida 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 de un MDI. Con el fin de lograr dosis emitidas como se describe 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.

60 Las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un agente activo antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) que es glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un agente activo LAMA en combinación tanto con agentes activos LABA como con corticosteroides.

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, solvatos (hidratos) o isómeros seleccionados. 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 benzenosulfonato. 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. nº 2.956.062.

En ciertas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis emitida seleccionada entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 100 µg, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 80 µg y aproximadamente 10 µg y aproximadamente 80 µg por descarga de un MDI. En otras de dichas realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 100 µg, hasta aproximadamente 80 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg o hasta aproximadamente 10 µg por descarga de un MDI. Incluso en otras realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 9 µg, 18 µg, 36 µg y 72 µg por descarga de un MDI. Con el fin de lograr dosis emitidas como se describe 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.

Todavía en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un corticosteroide. Dichos agentes activos pueden seleccionarse de, por ejemplo, beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables. En dichas realizaciones, las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide en combinación con un agente activo LAMA y LABA. Cuando las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide, en realizaciones particulares, se puede seleccionar mometasona.

La mometasona, sales farmacéuticamente aceptables de mometasona, tales como furoato de mometasona, y la preparación de dichos materiales son conocidos y están descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº. 4.472.393, la patente de EE.UU. Nº. 5.886.200 y la patente de EE.UU. Nº 6.177.560. La mometasona es adecuada para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en la presente memoria (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº. 5.889.015, la patente de EE.UU. Nº 6.057.307, la patente de EE.UU. Nº. 6.057.581, la patente de EE.UU. Nº 6.677.322, la patente de EE.UU. Nº. 6.677.323 y la Patente de EE.UU. Nº. 6.365.581).

Cuando las composiciones descritas en la presente memoria incluyen mometasona, en realizaciones particulares, las composiciones incluyen mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 400 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 100 µg y aproximadamente 50 µg y aproximadamente 100 µg por descarga de un MDI. Todavía en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada de hasta aproximadamente 400 µg, hasta aproximadamente 200 µg o hasta aproximadamente 100 µg por descarga de un MDI.

En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen un corticosteroide seleccionado de fluticasona y budesonida. Tanto la fluticasona como la budesonida son adecuadas para uso en el tratamiento de afecciones asociadas a la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como las descritos en la presente memoria. La fluticasona, las sales farmacéuticamente aceptables de fluticasona, tal como propionato de fluticasona, y la preparación de dichos materiales son conocidas, y están descritas, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº. 4.335.121, la patente de EE.UU. Nº. 4.187.301 y la publicación de patente de EE.UU. Nº US2008/125407. La budesonida es también muy conocida y está descrita, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 3.929.768. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para

proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 175 µg y entre aproximadamente 80 µg y aproximadamente 160 µg por descarga de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada hasta aproximadamente 175 µg, hasta aproximadamente 160 µg, hasta a aproximadamente 100 µg o hasta aproximadamente 80 µg por descarga de un MDI. En realizaciones particulares, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 240 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 120 µg, y entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por descarga de un MDI. Todavía en otras realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis emitida deseada seleccionada de hasta aproximadamente 240 µg, hasta aproximadamente 120 µg o hasta aproximadamente 50 µg por descarga de un MDI.

En cada realización, una composición como se describe en la presente memoria incluye dos o más agentes activos. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen una combinación de dos o más especies de partículas de agentes activos que puede estar en cosuspensión con una sola especie de partículas en suspensión. Alternativamente, una composición puede incluir dos o más especies de partículas de agentes activos en cosuspensión con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión. Todavía como otra alternativa, las composiciones como se describen en la presente memoria pueden incluir una sola especie de partículas de agentes activos en suspensión con una sola especie de partículas en suspensión, en donde la única especie de partículas de agentes activos incorpora uno o más agentes activos y la única especie de las partículas en suspensión incorpora uno o más agentes activos. Incluso más, una composición como se describe en la presente memoria puede incluir dos o más agentes activos combinados dentro de una sola especie de partículas de agentes activos. Por ejemplo, cuando las partículas de agentes activos se formulan usando uno o más excipientes o adyuvantes además del material de agente activo, dichas partículas de agentes activos pueden incluir partículas individuales que incluyen dos o más agentes activos diferentes.

(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 µm, pero no será inferior a aproximadamente 500 nm. En una realización alternativa, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 750 nm. Incluso en otra realización, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 3 µm. 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 µm y 50 µm.

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 µm y aproximadamente 50 µm. En una realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen que no exceda de aproximadamente 25 µm. En otra realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen seleccionado entre aproximadamente 0,5 µm y aproximadamente 15 µm, entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm y entre aproximadamente 2 µm y aproximadamente 5 µm.

La concentración de partículas en suspensión incluidas en una composición de acuerdo con la presente descripción se puede ajustar, dependiendo de, por ejemplo, la cantidad de partículas de agentes activos y del medio de suspensión usados. En una realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración seleccionada desde aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 15 mg/mL, desde aproximadamente 3 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, desde 5 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL y aproximadamente 6 mg/mL. En otra realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 30 mg/mL. Incluso en otra realización, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 25 mg/mL.

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- β -ciclodextrina; y polisacáridos, tales como rafinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, quitina, quitosano, inulina, y similares; (b) aminoácidos, tales como alanina, glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, y similares; (c) sales metálicas y orgánicas preparadas a partir de ácidos y bases orgánicos, tales como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, hidrocloreuro de trometamina, y similares; (d) péptidos y proteínas, tales como aspartamo, trileucina, seroalbúmina humana, colágeno, gelatina, y similares; (e) alditoles, tales como manitol, xilitol, y similares; (f) polímeros sintético o naturales o sus combinaciones, tales como polilactidas, polilactida-glicolidas, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, ácido hialurónico, polietilenglicoles; y (g) tensioactivos, incluyendo compuestos fluorados y no fluorados, tales como lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos y sus combinaciones. Las partículas en suspensión pueden incluir cloruro de calcio como se ha descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 7.442.388.

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

En 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 osonización (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 Tg de al menos 55°C, al menos 75°C o al menos 100°C. Los formadores de cristales adecuados para uso en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, aunque sin limitación, uno o más de 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, 6.258.341 y 6.309.671.

Las partículas en suspensión pueden ser diseñadas, dimensionadas y conformadas como se desee para proporcionar características deseables de estabilidad y liberación de los agentes activos. En una realización

ilustrativa, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se describe 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 describe 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 han 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 vinílicos) 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. Aún más, las composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir partículas en suspensión que incluyen uno o más agentes activos incorporados en las partículas en suspensión. Cuando el agente activo está incorporado en las partículas en suspensión, las partículas en suspensión tendrán un tamaño respirable y pueden ser formuladas y producidas utilizando, por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente memoria.

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en la presente memoria inhiben una o más de floculación, agregación y transformación mediada por solución del agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son adecuadas para administración por vía respiratoria por MDI de manera que consigan una uniformidad de la dosis emitida deseable ("DDU") de cada agente activo incluido en una combinación de dos o más agentes activos, incluso con combinaciones que incluyan agentes activos potentes y altamente potentes. Como se ilustra en detalle en los

ejemplos incluidos en la presente memoria, incluso cuando se administran dosis muy bajas de dos o más agentes activos, las composiciones descritas en la presente memoria pueden conseguir una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI. En una de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI. Incluso en otra de dichas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria consiguen una DDU para el agente activo de $\pm 20\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI.

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

En una realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie 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 15 μg y aproximadamente 80 μg por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie 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 μg y aproximadamente 10 μg por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , en donde la primera y segunda especies de partículas de agentes activos se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera y segunda especies de partículas de agentes activos se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: 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, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente 15 μg y aproximadamente 80 μg por descarga del inhalador dosificador; una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde la pluralidad de partículas en suspensión presenta un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , está incluida en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre aproximadamente 2 μg y aproximadamente 10 μg por descarga del inhalador dosificador; y se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión del agente activo formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera y segunda especies de partículas de agentes activos se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente 15 μg y aproximadamente 80 μg por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros 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 μg y aproximadamente 10 μg por descarga del inhalador dosificador; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende

microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos en volumen presenta un diámetro óptico menor que 7 µm y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie 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 15 µg y aproximadamente 80 µg por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie 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 µg y aproximadamente 10 µg por descarga del inhalador dosificador; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende budesonida, 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 budesonida entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos en volumen presenta un diámetro óptico menor que 7 µm y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente 15 µg y aproximadamente 80 µg por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros 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 µg y aproximadamente 10 µg por descarga del inhalador dosificador; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de mometasona entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 100 µg por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos en volumen presenta un diámetro óptico menor que 7 µm y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente 15 µg y aproximadamente 80 µg por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros 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 µg y aproximadamente 10 µg por descarga del inhalador dosificador; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras perforadas que incorporan un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente

10 μm y se asocian con la primera y segunda especies de partículas de agentes activos formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera y segunda especies de partículas de agentes activos en volumen 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 la primera y segunda especies de partículas de agentes activos se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente $15 \mu\text{g}$ y aproximadamente $80 \mu\text{g}$ por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros 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 que incorporan budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde las partículas en suspensión incluyen suficiente budesonida para proporcionar una dosis emitida de budesonida entre aproximadamente $30 \mu\text{g}$ y aproximadamente $50 \mu\text{g}$ por descarga del inhalador dosificador, presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente $1,5 \mu\text{m}$ y aproximadamente $10 \mu\text{m}$ y se asocian con la primera y segunda especies de partículas de agentes activos formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera y segunda especies de partículas de agentes activos en volumen 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 primera y segunda especies de partículas de agentes activos se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión administrable desde un inhalador dosificador de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propulsor HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión en una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato entre aproximadamente $15 \mu\text{g}$ y aproximadamente $80 \mu\text{g}$ por descarga del inhalador dosificador; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros 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 que incorporan mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde las partículas en suspensión incluyen suficiente mometasona para proporcionar una dosis emitida de mometasona entre aproximadamente $20 \mu\text{g}$ y aproximadamente $100 \mu\text{g}$ por descarga del inhalador dosificador, presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente $1,5 \mu\text{m}$ y aproximadamente $10 \mu\text{m}$ y se asocian con la primera y segunda especies de partículas de agentes activos formando una cosuspensión. En una de dichas realizaciones, al menos el 90% de la primera y segunda especies de partículas de agentes activos en volumen 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 primera y segunda especies de partículas de agentes activos 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 de cosuspensiones descritas en la presente memoria se pueden usar en un sistema MDI. Los MDI se configuran para emitir una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una realización, un sistema MDI incluye un bote lleno de una formulación en fase líquida a presión, dispuesto en un accionador formado con un aplicador bucal. El sistema MDI puede incluir las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un medio de suspensión, al menos una especie de partículas de agentes activos y al menos una especie de partículas en suspensión. El bote usado en el MDI puede tener cualquier configuración adecuada, y en una realización ilustrativa, el bote puede tener un volumen que varía desde aproximadamente 5 mL hasta aproximadamente 25 mL , tal como, por ejemplo un bote que tiene un volumen de 19 mL . Después de agitar el dispositivo, el aplicador bucal se inserta en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente exhala profundamente de manera normal para vaciar los pulmones y luego realiza una respiración lenta y profunda mientras acciona el cartucho.

Dentro de un cartucho ilustrativo se encuentra una válvula dosificadora que incluye una cámara dosificadora capaz de alojar un volumen definido de la formulación (por ejemplo, $63 \mu\text{L}$ 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 una composición farmacéutica para administración por vía respiratoria de al menos dos agentes activos. En una realización, el método implica las etapas de proporcionar un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agentes activos y una o más especies de partículas en suspensión, y combinar dichos constituyentes para formar una composición 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 como se describe en la presente memoria. En una de dichas realizaciones, la asociación de las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a sus diferentes flotaciones en un propulsor. Como se apreciará, un método para formular una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agentes activos en combinación con una o más especies de partículas en suspensión. En otra realización, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas en suspensión en combinación con dos o más especies de partículas de agentes activos de tal manera que de cómo resultado una cosuspensión. Todavía en otras realizaciones, una o más especies de partículas de agentes activos se pueden combinar con una o más especies de partículas en suspensión como se describe en la presente memoria. En realizaciones particulares, el material de agente activo incluido en las partículas de agentes activos se selecciona de uno o más de los agentes activos LABA, LAMA o corticosteroides. En ciertas realizaciones, las partículas de agentes activos consisten esencialmente en material de agente activo, y están exentas de excipientes, adyuvantes, estabilizantes, etc., adicionales.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una composición estabilizada de una combinación de dos o más agentes activos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución de los agentes activos en una composición farmacéutica para 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 en 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, se incluyen métodos para formar composiciones estabilizadas que incluyen dos o más 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 cuando se incorporan dos o más agentes activos en la cosuspensión e incluso después 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 agentes activos se asocian con las partículas en suspensión y se sitúan 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 múltiples episodios de ciclos de temperatura.

Se describen métodos para preparar un MDI para administración por vía respiratoria de dos o más agentes activos. En ciertas realizaciones, dicho método puede incluir cargar un bote, como se describe en la presente memoria, con partículas de agentes activos 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 los agentes activos incluidos en la composición de cosuspensión por descarga del MDI. El bote se puede cargar con un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, tal como un propulsor como se describe en la presente memoria, con lo cual las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión proporcionan una cosuspensión estable en el medio de suspensión.

En los métodos que implican la administración por vía respiratoria de dos o más agentes activos utilizando composiciones descritas en la presente memoria, las composiciones pueden ser administradas por un MDI. Por tanto, en realizaciones particulares de dichos métodos, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en la presente memoria, y dos o más agentes activos se administran a un paciente por vía respiratoria por medio de una descarga del MDI. Por ejemplo, en una realización que implica la administración a los pulmones de dos o más

agentes activos, 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 cada 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 dos o más agentes activos emitidos desde un MDI. En dichas realizaciones, el método puede incluir conseguir una DDU para cada uno de los dos o más agentes activos emitidos 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, durante el vaciado del bote MDI desde el que es emitida la composición de cospensión.

En la presente memoria se describen métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva. Dichos métodos 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 o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva que responda a la administración de, por ejemplo, los agentes activos descritos en la presente memoria. 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 combinaciones de agentes activos descritos en la presente memoria. 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_1) del paciente en un segundo. Por ejemplo, se proporcionan métodos para conseguir un aumento clínicamente relevante de FEV_1 , incluyendo dichos métodos proporcionar una composición de cospensión que comprende dos o más agentes activos, en donde al menos uno de los agentes activos se selecciona de un LABA, LAMA o agentes activos corticosteroides, 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_1 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_1 en 1 hora o menos. En otra de dichas realizaciones, los métodos para 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_1 a las 0,5 horas o menos.

Se proporcionan métodos para conseguir un aumento del FEV_1 mayor que 100 mL. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir un FEV_1 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. Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para conseguir un FEV_1 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.

Se proporcionan métodos para conseguir y mantener un aumento clínicamente significativo del FEV_1 . En realizaciones particulares, por administración a un paciente de una sola dosis de una combinación de agentes activos formulados en una composición como se describe en la presente memoria por medio de un MDI, se consigue un aumento clínicamente significativo del FEV_1 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_1 se mantiene hasta 12 horas o más. El aumento del FEV_1 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_1 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.

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 proporcionan métodos en la presente memoria para conseguir un aumento del 10% o mayor del FEV_1 en 50% o más de los pacientes que padecen inflamación u obstrucción pulmonar. Por ejemplo, métodos para conseguir un aumento del 10% o mayor del FEV_1 en un paciente incluyen proporcionar una composición de cospensión que comprende una combinación de agentes activos como se describen en la presente memoria y administrar dicha composición por medio de un MDI a un paciente que

padezca inflamación u obstrucción pulmonar. La administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV₁ 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. La administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV₁ en un período 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 de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV₁ en un período 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 de dichos métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o mayor del FEV₁ en un período 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 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 una combinación de agentes activos 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 la administración de la composición por medio de un MDI da como resultado que los pacientes experimenten bien un aumento desde la línea base del FEV₁ de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV₁ junto con un aumento total del FEV₁ 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 FEV₁ de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV₁ junto con un aumento total del FEV₁ 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 FEV₁ de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV₁ junto con un aumento total del FEV₁ 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 FEV₁ de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV₁ junto con un aumento total del FEV₁ 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 la composición da como resultado bien un aumento desde la línea base del FEV₁ de al menos 200 mL o de un 12%, o mayor, o un aumento desde la línea base del FEV₁ junto con un aumento total del FEV₁ 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 80% o más de los pacientes.

Ejemplo 1

Se preparó y evaluó una composición de cosuspensión ilustrativa como se describe en la presente memoria. La composición incluía una combinación de los agentes activos glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF). El GP estaba presente en el propulsor en forma de partículas de agente activo cristalino, micronizado. Se puso en cosuspensión con partículas en suspensión secadas por pulverización que incluían FF dispuesto dentro del material que forma la partícula en suspensión. Para conseguir esto, el FF se disolvió en la materia prima utilizada para la preparación de las partículas en suspensión basadas en lípidos.

Se formaron partículas del agente activo GP por micronización de glicopirrolato usando un molino de chorro. La distribución de tamaños de partículas de las partículas del agente activo glicopirrolato se determinó por difracción con láser usando un analizador de tamaños de partículas por difracción con láser, modo de difracción de Fraunhofer, equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). El 50% en volumen de las partículas del agente activo presentaba un diámetro óptico menor que 1,7 μm y el 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,5 μm .

Se prepararon partículas en suspensión que contenían FF como sigue: se prepararon 654 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido; se homogeneizaron 26,5 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 2,4 g de cloruro de calcio en 276 mL de agua caliente (80°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y durante la homogeneización se añadieron lentamente 142 mL de PFOB. A continuación, 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. Se disolvieron 552 mg de FF en 273 mL de agua caliente (50°C) y la mayor parte de la solución se combinó con la emulsión usando un mezclador de alto cizallamiento. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 68°C; caudal alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y caudal de gas total 498 L/min. La fracción de masa final de formoterol en el polvo secado por pulverización fue 2%.

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

La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión (VMD) se determinó por difracción con láser. Para ambos lotes de partículas en suspensión que contenían FF, el 50% en volumen era menor que 3,5 μm y

la desviación típica geométrica de la distribución era 1,7. Para las partículas en suspensión sin FF, el 50% en volumen era menor que 3,2 μm y la desviación típica geométrica de la distribución era 1,8.

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

Tabla 1a: Configuraciones de las cosuspensiones de la combinación de glicopirrolato – fumarato de formoterol del Ejemplo 1

Nº	GP C _s [mg/mL]	Partículas en suspensión 1		Partículas en suspensión 2	Relación entre las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos	Dosis real	
		Contenido de FF	C _s [mg/mL]	C _s [mg/mL]		GP [μg]	FF [μg]
1A	0,48	1,9 %	3,2	-	6,7	24	3.2
1B		1 %	6,4	-	13,3		
1C		1,9 %	3,2	3,2	13,3		

Los MDI llenos se almacenaron con la válvula hacia abajo en dos condiciones diferentes: en refrigeración a 5°C sin envoltura y a temperatura ambiente controlada a 25°C/60% de HR con una envoltura de papel de aluminio. Se analizaron el comportamiento como aerosol y la uniformidad de la dosis emitida en diferentes momentos. Se evaluó el comportamiento como aerosol después de la preparación de acuerdo con USP <601> (Monografía 601 de la Farmacopea de 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.

No se observaron tendencias en el comportamiento como aerosol ni en la uniformidad de la dosis emitida durante el estudio (3 meses) ni en función de la temperatura de almacenamiento. Por tanto, se reunieron todos los resultados de los ensayos de comportamiento como aerosol. La Tabla 1b muestra el comportamiento medio de las diferentes configuraciones. La dosis de partículas finas es la suma de la masa recogida en las zonas 3 hasta el filtro del impactador, normalizada por la dosis medida. El comportamiento medio como aerosol para las tres configuraciones era equivalente.

Tabla 1b: Comportamiento medio como aerosol de las cosuspensiones del Ejemplo 1

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

Se analizó la uniformidad del contenido de la dosis durante la vida del bote para ambos agentes activos del producto de combinación. Las Figuras 1 y 2 muestran la dosis real para las configuraciones 1A y 1 B, respectivamente, normalizada por las dosis medidas reales del bote. Suponiendo una deposición del accionador del 20%, las dosis reales deseadas para ambos agentes activos eran del 80%. Las dosis individuales de FF y GP están representadas por puntos y triángulos, respectivamente. La línea continua indica la media de las dosis de formoterol y la línea discontinua representa la media de las dosis de glicopirrolato. Las Figuras 3 y 4 muestran la relación entre las dosis reales normalizadas para las configuraciones 1A y 1 B, respectivamente. El resultado indica que la relación entre las

dosis se mantuvo constante durante la vida del bote. Además, la variabilidad de la relación de las dosis es mucho menor que la de las dosis individuales, lo que indica que se formó y mantuvo durante la vida del bote una cosuspensión con una relación consistente entre el vehículo y el agente activo.

5 Los resultados muestran que, cuando se formula de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente memoria, se forman cosuspensiones del producto en combinación con las partículas en suspensión que contienen uno de los ingredientes farmacéuticos activos, en este caso FF. Las relaciones entre las partículas en suspensión y las partículas de agentes activos se pueden ajustar para conseguir una uniformidad de contenido de la dosis deseada, manteniendo el comportamiento como aerosol similar.

Ejemplo 2

10 Se prepararon MDI que contenían FF, GP o ambos a las concentraciones deseadas de 2,4 y 18 µg por descarga para FF y GP, respectivamente. Se micronizó el agente activo GP y tenía un d_{10} , d_{50} , d_{90} y una amplitud de 0,6, 1,7, 3,6 y 1,9 µm, respectivamente, medidos por difracción con láser como se describe el Ejemplo 1. Se incorporó FF a las partículas en suspensión secadas por pulverización y preparadas como se describe en el Ejemplo 1, con una composición de 2% de FF, 91,5% de DSPC y 6,5% de CaCl_2 . Se prepararon MDI que contenían GP, FF y GP + FF
15 pesando las masas deseadas de las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 50 µL (Nº BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15
20 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 evaluaron las características de estabilidad como aerosol a largo plazo y de emisión de las composiciones en los MDI. En particular, se evaluaron la distribución de tamaños de partículas del aerosol y las características de dosis emitidas de dichas composiciones de acuerdo con USP <601> como se ha descrito en el Ejemplo 1, en diversas
25 condiciones y, en algunos casos, durante períodos de tiempo que se extendían hasta 12 meses. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 5, la uniformidad de la dosis emitida proporcionada por las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 se conservó sustancialmente, incluso después de 12 meses de almacenamiento de dichas composiciones a 5°C o después de 4,5 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para las muestras almacenadas en el interior de bolsas de papel de aluminio para minimizar la entrada de agua en el bote MDI (es decir, "almacenamiento protegido").
30

También se evaluó el comportamiento como aerosol de dichas composiciones en condiciones de almacenamiento no protegido que se extendió hasta 12 meses y en condiciones de almacenamiento protegido que se extendió hasta 6 meses. Como se muestra en la Figura 6, las distribuciones de tamaños de partículas de GP y FF proporcionadas por esta composición de cosuspensión se conservaron sustancialmente después de 12 meses de almacenamiento protegido a 5°C y de seis meses en condiciones de almacenamiento no protegido a 25°C y 60% de HR. Como se muestra en la Figura 7, incluso bajo condiciones de estrés (40°C, 75% de HR), las composiciones no mostraron ninguna degradación notable en la distribución de tamaños de partículas de GP y FF emitidas desde los inhaladores dosificadores después de seis meses.
35

Con el fin de evaluar si la combinación de GP y FF dentro de una única formulación daría como resultado la degradación de las propiedades de aerosol con relación a composiciones que incluyen un solo agente activo, se evaluaron las propiedades de aerosol de las composiciones de cosuspensiones con relación a las composiciones de suspensión que incluían únicamente un solo agente activo.
40

Como se puede ver en la Figura 8, el comportamiento como aerosol de la composición de cosuspensión en combinación que incluía ambos agentes activos GP y FF no fue diferente del comportamiento como aerosol conseguido por composiciones en suspensión que incluían GP o FF solos, demostrando que las propiedades de aerosol de los agentes activos individuales son sustancialmente las mismas que las conseguidas por las cosuspensiones de un solo componente o de una combinación doble.
45

Ejemplo 3

50 En un ensayo clínico se evaluaron la farmacocinética y seguridad de un inhalador dosificador con una cosuspensión de combinación que contenía glicopirrolato y fumarato de formoterol. El ensayo clínico fue un estudio cruzado de cuatro tratamientos, cuatro períodos, con una sola dosis, doble ciego, aleatorizado, en un solo centro usado para evaluar cuatro tratamientos inhalados administrados por MDI. Los cuatro tratamientos incluyeron un aerosol para inhalación de fumarato de formoterol (FF), un aerosol para inhalación de glicopirrolato (GP), un aerosol para inhalación de GP + FF y administraciones consecutivas del aerosol para inhalación de GP seguidas inmediatamente por administración del aerosol para inhalación de FF. El aerosol para inhalación de GP + FF, así como el aerosol para inhalación de FF y aerosol para inhalación de GP se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. El aerosol para inhalación de GP + FF se denominó también la combinación "fijada" de GP y FF, mientras que el tratamiento llamado administración consecutiva del aerosol para inhalación de GP seguida inmediatamente de la administración del aerosol para inhalación de FF se denominó la combinación "suelta" de GP y FF.
55

Los sujetos fueron aleatorizados en el estudio y se les asignó una de cuatro secuencias de tratamiento, incluyendo cada secuencia de tratamiento los cuatro tratamientos del estudio. Cada sujeto recibió cuatro tratamientos de una sola dosis separados de 7 a 21 días. Para seguridad se inscribieron y analizaron dieciséis sujetos. Tres sujetos fueron excluidos del análisis farmacocinético (PK) como resultado de no recibir uno o más de los cuatro tratamientos, y otros dos sujetos más fueron excluidos del análisis PK como no evaluables debido a errores de dosificación que surgieron de una mala técnica de inhalación.

Se administró el aerosol para inhalación de GP + FF para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro descargas, 18 µg de GP y 2,4 µg de FF por descarga). Se administró el aerosol para inhalación de GP para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP (cuatro descargas, 18 µg de GP por descarga). Se administró el aerosol para inhalación de FF para proporcionar a cada sujeto una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro descargas, 2,4 µg de FF por descarga). Para fines de ensayos ciegos cada uno de los tres tratamientos anteriores fue precedido por cuatro descargas de MDI con placebo. Se administró la combinación suelta del aerosol para inhalación de GP seguida del aerosol para inhalación de FF para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro descargas, 18 µg de GP por descarga seguida de cuatro descargas más, 2,4 µg de FF por descarga).

Tanto las combinaciones sueltas como las fijadas de GP y FF fueron seguras y bien toleradas, proporcionando la combinación fijada un perfil de seguridad similar a la observada para los otros tres tratamientos evaluados en el ensayo. Se recogieron muestras de sangre antes de la dosis y a los 2, 5, 15 y 30 minutos, así como 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis para determinar las concentraciones en plasma de GP y FF que se utilizaron para calcular diversos parámetros PK. Los perfiles de tiempo de concentración en plasma tanto para GP como para FF en el período de 12 horas inmediatamente después de la dosificación se proporcionan en la Figura 9. Como se puede ver en la Figura 9, la administración de GP y FF desde la combinación fijada dio como resultado concentraciones en plasma de GP y FF después de la administración comparables a las que resultan de la administración de la combinación suelta de GP y FF. Como se observó para la dosis administrada *in vitro* y el comportamiento de la distribución de tamaños de partículas descritos en el Ejemplo 2, no se observó efecto de combinación *in vivo* para la combinación fijada del aerosol para inhalación de GP + FF.

Ejemplo 4

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

Se prepararon partículas en suspensión a partir de una emulsión secada por pulverización a una concentración de la alimentación de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación DSPC:CaCl₂ 2:1 mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, el DSPC y CaCl₂ se dispersaron con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) añadiendo lentamente PFOB durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 6 pases en un homogeneizador de alta presión a 68,95-172,37 MPa (10000-25000 psi). La emulsión se secó por pulverización a continuación en un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 10,67 mm (0,42 pulgadas) con un caudal de gas atomizador ajustado a 0,509 m³ normales/min (18 SCFM). El caudal de gas de secado se ajustó 2,038 m³ normales/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida 70°C, y un caudal de emulsión de 58 mL/min.

Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármacos (DAV) para el llenado con suspensión de la siguiente manera: en primer lugar se añadió la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, a continuación se introdujeron los materiales microcristalinos, y por último se añadió en la parte superior la otra mitad de las partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente para suspensión de 4 L y se inundó con el propulsor HFA 134a y luego se mezcló con cuidado para formar una suspensión. Luego la suspensión se volvió a transferir al recipiente de mezclamiento de la suspensión y se diluyó con HFA-134a adicional para formar la

suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un agitador de paletas. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo en 21-23°C durante toda la producción de lotes. Después de recirculación durante 30 minutos la suspensión se introdujo en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de 14 mL de volumen a través de válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Se seleccionaron al azar botes de muestra para el análisis total del bote para asegurar las cantidades de formulación correctas. El diámetro óptico y la distribución de tamaños de partículas de dos lotes de partículas de formoterol micronizado se determinaron por difracción con láser como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 19 muestra los valores de d_{10} , d_{50} y d_{90} para los diferentes lotes de material micronizado utilizados. Los valores de d_{10} , d_{50} y d_{90} representan los tamaños de partículas en los cuales la distribución en volumen acumulativo proporcionada por el instrumento medidor del tamaño de partículas llega a 10%, 50% y 90%, respectivamente.

Las distribuciones de tamaños de partículas proporcionadas por ambas formulaciones de cosuspensiones dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo 4 se compararon con la distribución de tamaños de partículas proporcionada por composiciones de cosuspensiones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1. Los resultados de esta comparación se proporcionan en la Tabla 3, donde "% de FPF de FF" y "% de FPF de GP" representan la masa de partículas finas del agente activo especificado en las zonas 3 a través del filtro de un NGI, dividida por la masa del accionador, y multiplicado por 100.

Tabla 2: Distribuciones del tamaño de partículas para el fumarato de formoterol y glicopirrolato micronizados utilizados para preparar cosuspensiones dobles

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

Tabla 3: Distribuciones del tamaño de partículas para diferentes cosuspensiones de GP/FF ilustrativas

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

Se evaluó el comportamiento como aerosol de las composiciones de cosuspensiones dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo y se comparó con el de la composición de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, determinándose el comportamiento como aerosol como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados de dichas comparaciones se proporcionan en la Figura 10 a Figura 12. Como es fácilmente apreciado con referencia a estas figuras, independientemente de si el material formoterol cristalino usado para proporcionar la cosuspensión doble era fino o grueso, las distribuciones de tamaños de partículas de FF y GP para las composiciones de cosuspensiones dobles fueron sustancialmente las mismas que las conseguidas por la composición de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

Además, se determinó la uniformidad de la dosis emitida para GP y FF proporcionada por las composiciones de cosuspensiones dobles como se ha descrito en este Ejemplo de acuerdo con el Ejemplo 1. Los resultados de esta determinación se ilustran en la Figura 13. Las formulaciones de cosuspensiones dobles proporcionaron características de DDU deseables tanto para el GP como el FF, puesto que todas las descargas emitían las dosis esperadas dentro de $\pm 25\%$ del valor medio.

Ejemplo 5 (referencia)

Se describe la formulación de una composición de cosuspensión doble de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas del agente activo propionato de fluticasona (FP). Tanto FP como SX están presentes en el propulsor como partículas cristalinas micronizadas. Las dos especies de partículas micronizadas de agentes activos se pusieron en cosuspensión con partículas en suspensión secadas por pulverización.

El SX (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato de 4-hidroxi- α 1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol) micronizado se recibió del fabricante (Inke SA, Alemania) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas del SX se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 2 µm y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 3,9 µm.

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

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-fosfolina) y 1,2 g de cloruro de calcio en 100 mL de agua caliente (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y durante la homogeneización se añadieron lentamente 65 mL de PFOB. Después, la emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, Canadá) a presiones de hasta 140 MPa durante 3 pases.

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 90°C; temperatura de salida 69°C; caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; caudal total de gas 498 L/min. La distribución de tamaños de partículas de las partículas en suspensión y el VMD, se determinaron por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 2,7 μ 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 tenía un diámetro aerodinámico de partículas inferior a 1,6 μ 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. Esto se verificó por microscopía electrónica, que confirmó que las partículas en suspensión presentaban una morfología de pared delgada hueca.

Se prepararon MDI pesando las masas deseadas de FP, SX micronizados y partículas en suspensión en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 μ L (N° BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los botes fueron provistos de accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (N° BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). Se evaluó el comportamiento como aerosol poco después de la preparación de acuerdo con USP <601>, como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de una cosuspensión de propionato de fluticasona (FP) y xinafoato de salmeterol (SX) del Ejemplo 5.

Concentración de partículas en suspensión	Dosis de FP emitida deseada	Dosis de SX emitida deseada	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5,9 mg/mL	12 μ g	25 μ g	6,1% RSD*	6,1% RSD*	27%	49%	4,1 μ m	3,4 μ m
* Ninguna tendencia observada.								

Se analizó la uniformidad de la dosis emitida por uso y todas las dosis individuales emitidas estaban dentro de \pm 20% del valor medio, con 6,1% de desviación típica relativa (denominada también "RSD"). La observación visual de la cosuspensión se realizó en viales de vidrio y no se observó sedimentación de partículas de agentes activos. Los viales se dejaron sedimentar durante 24 horas sin agitación. La suspensión floculó lentamente y formó una sola capa de crema homogénea.

Ejemplo 6 (referencia)

Se describe la formulación de una composición de cosuspensión de combinación de partículas del agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas en suspensión de propionato de fluticasona (FP). El SX está presente en el propulsor en forma de partículas cristalinas micronizadas. Está en cosuspensión con las partículas en suspensión secadas por pulverización que tienen FP micronizado dispuesto en el material que forma las partículas en suspensión. Para conseguir esto, los cristales de FP se ponen en suspensión en el material de alimentación utilizado para preparar las partículas en suspensión basadas en lípidos. El FP y el SX usados para formar las partículas de agentes activos y las partículas en suspensión referenciadas en este ejemplo fueron como se ha descrito en ...

Ejemplo 5

Las partículas en suspensión que contenían FP se prepararon como sigue: se prepararon 200 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB estabilizada por un fosfolípido; se dispersaron 3,3 g del fosfolípido (DSPC) y 0,8 g de FP micronizado y se disolvieron 0,3 g de cloruro de calcio dihidrato en 100 mL de agua caliente (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y durante la dispersión se añadieron lentamente 44 mL de PFOB. A continuación, esta emulsión gruesa resultante se homogeneizó adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión a 140 MPa durante 3 pases. La homogeneización redujo el tamaño de partículas de los cristales de FP en

suspensión. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 72°C; caudal de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y caudal total de gas 525 L/min.

5 Se prepararon MDI pesando las masas deseadas de partículas del agente activo SX micronizado y partículas en suspensión que contenían FP en botes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) de un volumen de 19 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 μ L (N° BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 10 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). El comportamiento como aerosol se evaluó poco después de la preparación de acuerdo con USP <601> como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1. Los resultados se recogen a continuación en la Tabla 5.

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

Conc. de FP en suspensión	Dosis emitida deseada de FP	Dosis emitida deseada de SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
4,2 mg/mL	60 μ g	13 μ g	9,0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2,8 μ m	3,0 μ m
* con una tendencia ligera ascendente								

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

Ejemplo 7 (referencia)

25 Se describe la formulación de una composición de cosuspensión doble que incluye partículas del agente activo budesonida y partículas del agente activo furoato de mometasona. La budesonida (BO) y el furoato de mometasona (MF) estaban presentes en el propulsor como partículas cristalinas micronizadas y están en cosuspensión con partículas en suspensión secadas por pulverización.

30 La BD, 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11 β ,16 α)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, se recibió micronizada por el fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución de tamaños de partículas de la BD se determinó por difracción con láser. 50% en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico menor que 1,9 μ m y 90% en volumen presentaba un diámetro óptico menor que 4,3 μ m.

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

40 Se prepararon partículas en suspensión como sigue: se prepararon 500 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizado por un fosfolípido; se homogeneizaron 18,7 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,3 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y 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; y caudal total de gas 498 L/min.

45 Se prepararon MDI pesando las masas deseadas de partículas del agente activo micronizado y partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos de un volumen 15 mL. Los botes se sellaron por engarce con válvulas de 63 μ L (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los botes se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 50 30 minutos. Las concentraciones de la suspensión fueron 0,8 mg/mL para las partículas del agente activo BD, 1,1 mg/mL para las partículas del agente activo MF y 6 mg/mL para las partículas en suspensión. La relación entre las

partículas en suspensión y las partículas de agente activo fue 7,5 para BD y 5,5 para MF. Las dosis reales deseadas fueron 40 µg para BD y 55 µg para MF.

La observación visual de las configuraciones en cosuspensión no mostró sedimentación de partículas de los agentes activos. Los viales se dejaron sedimentar durante 16 horas sin agitación. No eran visibles partículas de agentes activos en el fondo de los viales de la cosuspensión. Los resultados mostraron que el material cristalino de budesonida y furoato de mometasona que formaba las diferentes especies de partículas de ingredientes activos estaban asociadas con las partículas en suspensión, formando una cosuspensión en las configuraciones descrita en la presente memoria. La asociación entre partículas de los agentes activos y las partículas en suspensión era lo suficientemente fuerte para superar las fuerzas de flotación, puesto que estaba satisfactoriamente inhibida la sedimentación de las partículas de los agentes activos.

Ejemplo 8 (referencia)

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

Se prepararon partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) de BD o MF, como sigue: Se realizó una homogeneización con alto cizallamiento de una dispersión que contenía 2,8 g de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 0,26 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento mientras se añadían lentamente 56,6 g de PFOB. Se añadió a la emulsión gruesa resultante MF o BD micronizado (en relación en peso 1:1 a DSPC), que se homogeneizó más usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 3 a 5 pases. La emulsión se secó por pulverización usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 90-95°C; temperatura de salida 95-72°C; caudal de alimentación de la emulsión 2-8 mL/min; caudal total de nitrógeno 525-850 L/min. La distribución de tamaños de partículas de los polvos resultantes se determinó por difracción con láser, 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 1,8 µm, la amplitud de la distribución era 1,6 µm.

Se llenaron botes que contenían partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) de MF o BD con el propulsor HFA 134a, con el fin de obtener 50 o 100 µg/descarga de MF o BD, respectivamente. Se determinaron sus distribuciones de tamaños de partículas de aerosol de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 6. Se produjo una serie comparable de botes que contenían partículas en suspensión que contenían MF o BD en combinación con partículas de los agente activos GP y FF. Se añadió suficiente material API GP y FF micronizado a dichos botes en cantidades suficientes para proporcionar dosis emitidas deseadas de 36 µg/descarga y 6 µg/descarga para GP y FF, respectivamente. Se añadieron partículas en suspensión con placebo adicionales preparadas como se describe en la presente memoria pero libres de agente activo (denominadas también partículas en suspensión "placebo") para conseguir una concentración total de la cosuspensión de 5,5 mg/mL.

Se determinaron las distribuciones de tamaños de partículas de aerosol proporcionadas por las composiciones de cosuspensiones de acuerdo con este Ejemplo como se ha descrito en el Ejemplo 1, mostrándose los resultados en la Tabla 7. El diámetro aerodinámico medio másico del corticosteroide en las suspensiones de un solo componente es equivalente al obtenido en las formulaciones de combinación triple preparadas con dos especies diferentes de partículas de agentes activos en cosuspensión con partículas en suspensión que contenían BD o MF. Como era el caso de las composiciones de cosuspensiones que contenían una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones de cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaban un efecto de combinación.

Tabla 6: MDI con suspensión en el propulsor HFA 134a que contienen partículas en suspensión de corticosteroides. Propiedades de los aerosoles, diámetro aerodinámico en masa y fracción de partículas finas determinados por impacto en cascada específico de fármacos

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

Tabla 7: Botes MDI con suspensión de combinación triple en el propulsor HFA 134a que incluyen partículas en suspensión que contienen corticosteroides (furoato de mometasona o budesonida), un LAMA(glicopirrolato) y un LABA (fumarato de formoterol). Las propiedades de aerosol, el diámetro aerodinámico medio en masa y la fracción de partículas finas se determinaron por impacto en cascada específico de fármacos.

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	Fármaco	MMAD (μm)	FPF (%)
Triple A	2,3	Formoterol	3,96	44,4
		Glicopirrolato	3,71	49,0
		Mometasona	2,90	61,6
Triple B*	5,6	Formoterol	3,52	44,4
		Glicopirrolato	3,34	49,0
		Mometasona	2,54	61,6
Triple C	5,5	Formoterol	3,89	47,1
		Glicopirrolato	3,74	50,0
		Budesonida	3,12	63,1

* con partículas en suspensión con placebo añadidas

5

Ejemplo 9

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

10

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

15

20

Se prepararon partículas en suspensión a partir de una emulsión secada por pulverización a una concentración de la alimentación de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación de DSPC:CaCl₂ 2:1 mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, se dispersaron el DSPC y el CaCl₂ con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 \pm 3°C) añadiendo lentamente PFOB durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 5 pases en un homogeneizador de alta presión a 68,95-172,37 MPa (10000-25000 psi). La emulsión se secó por pulverización a continuación en un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 10,67 mm (0,42 pulgadas) con caudal de gas atomizador ajustado a 0,509 m³ normales/min (18 SCFM). El caudal de gas de secado se ajustó en 2,038 m³ 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.

25

30

Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármacos (DAV) para el llenado de la suspensión de la siguiente manera: en primer lugar se añadió la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, a continuación se introdujeron los materiales microcristalinos y por último se añadió en la parte superior la otra mitad de las partículas en suspensión. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L y se inundó con el propulsor HFA 134a y luego se mezcló con un agitador de barra magnética. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo en 21-23°C durante toda la producción de los lotes. Después de recirculación del lote durante 30 minutos se llenaron botes con la mezcla de suspensión a través de válvulas de EPDM de 50 μL . Se seleccionaron botes de muestra al azar para el análisis total de los botes para asegurar las cantidades correctas de formulación. El lote de MDI con cosuspensión triple recién fabricado se puso en cuarentena de una semana antes del análisis inicial del comportamiento del producto. Se preparó un MDI sólo con furoato de mometasona llenándolo con suspensión de la misma manera.

35

40

La distribución primaria de tamaños de partículas de todos los API microcristalinos se determinó por difracción con láser como se ha descrito en el Ejemplo 1 y los resultados se muestran en la Tabla 9. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas y el diámetro aerodinámico medio en masa de todos los componentes tras la descarga

de los MDI con la suspensión se determinó por impacto en cascada específico de fármacos como se ha descrito en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: MDI con cosuspensión microcristalina triple en el propulsor HFA 134a. Distribución primaria de tamaños de partículas determinada por difracción con láser (Sympatec).

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

- 5 Tabla 10: MDI con cosuspensión triple en propulsor HFA 134a que contienen corticosteroide (furoato de mometasona), LABA (fumarato de formoterol) y un LAMA (glicopirrolato) microcristalinos. Las propiedades de aerosol, el diámetro aerodinámico medio en masa y la fracción de partículas finas se determinaron por impacto en cascada específico de fármacos (NGI).

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

- 10 Se evaluaron el comportamiento como aerosol y la uniformidad de la dosis emitida conseguidos por las cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con este ejemplo y de acuerdo con la descripción del Ejemplo 1. La Figura 14 ilustra las DDU de GP, FF y MF conseguidas a partir de dos botes que contenían MF solo, y dos botes que contenían MF, GP y FF preparados de acuerdo con este Ejemplo. La DDU de MF emitido desde la configuración con MF para monoterapia es equivalente a la conseguida con la composición de cosuspensión triple. También se evaluó el comportamiento como aerosol de la composición de cosuspensión preparada de acuerdo con este ejemplo con relación a las formulaciones que contenían una combinación de solo dos agentes activos, FF y GP. La distribución de tamaños aerodinámicos de partículas de FF y GP son equivalentes tanto si son emitidas desde las composiciones que contenían dos agentes activos o tres agentes activos como se muestra en las Figuras 15 y 16, respectivamente.

- 20 Como era el caso de las composiciones de cosuspensiones que contenían una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones de cosuspensiones triples preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto de combinación.

Ejemplo 10

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

- 30 Se prepararon dos lotes separados de MDI con suspensión que contenían tres ingredientes farmacéuticos activos (API), un corticosteroide, un LAMA y un LABA. Los API se proporcionaron en forma de materiales microcristalinos que servían como partículas de agentes activos en cosuspensión con las partículas en suspensión preparadas como se ha descrito en la presente memoria. Las composiciones de cosuspensiones triples preparadas como se describe en este Ejemplo se prepararon añadiendo las partículas de los agente activos y las partículas en suspensión a un propulsor HFA 134a.

- 35 Se formuló el primer lote de cosuspensión triple (GFM triple) para obtener las dosis emitidas deseadas siguientes: 40 µg por descarga de MF; 13 µg por descarga de GP; y 4,8 µg por descarga de FF. Las partículas de agentes activos se pusieron en cosuspensión con las partículas en suspensión preparadas usando una emulsión compuesta de 93,46% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,54% de cloruro de calcio anhidro secado por pulverización con una concentración de la alimentación de 80 mg/mL. La relación molar DSPC:CaCl₂ de las partículas en suspensión fue 2:1. Las partículas en suspensión se combinaron con las partículas de agentes activos en el propulsor para obtener una formulación deseada de concentración de partículas en suspensión en la formulación de 6 mg/mL. La distribución primaria de tamaños de partículas de las partículas de agentes activos microcristalinos, determinada por medidas de difracción con láser Sympatec como se ha descrito en el Ejemplo 1 se muestra a continuación en la Tabla 11.

Se preparó el segundo lote de cosuspensión triple (TFM) usando un API LAMA diferente, bromuro de tiotropio (TB) anhidro, para sustituir al GP. La segunda cosuspensión triple se formuló para obtener las siguientes dosis emitidas deseadas: 50 µg por descarga de MF; 9 µg por descarga de TB; y 4,8 µg por descarga de FF. Se prepararon las partículas en suspensión como se ha descrito en relación con la cosuspensión GFM triple, y las partículas de agentes activos se pusieron en cosuspensión con las partículas en suspensión a una concentración deseada de partículas en suspensión de 6 mg/mL. La distribución primaria de tamaños de partículas de las partículas de agentes activos microcristalinos, determinada por medidas de difracción con láser Sympatec como se ha descrito en el Ejemplo 1 se muestra a continuación en la Tabla 12.

Se prepararon MDI usando las composiciones de cosuspensiones GFM triple y TFM triple y se determinaron las propiedades de aerosol, la fracción de partículas finas y el diámetro aerodinámico mediano en masa como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 13 recoge el comportamiento del MMAD y la FPF para la GFM triple y la TFM triple, mientras que las propiedades de los aerosoles deseados conseguidas por las cosuspensiones GFM triple y TFM triple se muestran en la Figura 17 (que muestra las distribuciones de tamaños aerodinámicos de partículas de GP y TB obtenidas a partir de GFM triple y TFM triple, respectivamente).

Tabla 11: Distribución primaria de tamaños de partículas de GFM triple determinada por difracción con láser (Sympatec).

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

Tabla 12: Distribución primaria de tamaños de partículas de TFM triple determinada por difracción con láser (Sympatec).

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

Tabla 13: Propiedades de aerosol de GFM triple y TFM triple, diámetro aerodinámico medio en masa y fracción de partículas finas determinados por impacto en cascada específico de fármacos

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	Fármaco	MMAD (µm)	FPF (%)
GFM triple	6	Formoterol	2,80	65,3
		Glicopirrolato	2,90	49,5
		Mometasona	3,10	49,2
TFM triple	6	Formoterol	3,82	42,4
		Tiotropio	3,79	42,0
		Mometasona	4,00	43,6

Ejemplo 11

Se produjeron composiciones de cosuspensiones dobles ilustrativas de acuerdo con la presente descripción y se prepararon MDI que incorporaban las composiciones de cosuspensiones dobles. Las composiciones incluían una combinación de glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF), proporcionándose cada uno como material cristalino micronizado con distribuciones de tamaños de partículas como se muestran en la Tabla 14. Los materiales de GP y FF microcristalinos proporcionaban dos especies de partículas de agentes activos, aunque las partículas en suspensión se prepararon como se describe en el Ejemplo 4. Al preparar las cosuspensiones dobles descritas en este ejemplo, se combinaron las partículas del agente activo GP, las partículas del agente activo FF y las partículas en suspensión en un propulsor HFA 134a.

Las cosuspensiones dobles descritas en este ejemplo se prepararon dispensando primeramente las cantidades adecuadas de partículas de los agentes activos GP y FF y las partículas en suspensión en un recipiente de adición de fármacos (DAV) en el interior de una cámara de humedad controlada (HR <5%). El DAV se selló luego en

atmósfera de nitrógeno y se conectó al recipiente de suspensión que contenía 12 kg de HFA-134a. 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 mezclado 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 mezclado y la recirculación continuaron durante todo el proceso de llenado. Se colocaron válvulas en botes MDI 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.

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

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

La suspensión para llenado a presión se prepara dispensando primeramente las cantidades adecuadas de cristales de glicopirrolato y fumarato de formoterol 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 ejemplo actual se añadió el vehículo de partículas en suspensión 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. 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 mezclado 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 mezclado y la recirculación continuaron durante todo el proceso de llenado. Se colocaron válvulas en botes MDI 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.

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 composiciones de cosuspensiones de FF y GP 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".

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 demuestran en la Figura 18. 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 19.

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 composiciones y sistemas de 1 µg/descarga y 0,5 µg/descarga se muestra en la Figura 20. La uniformidad de la dosis emitida deseable se consigue incluso para dosis ultrabajas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica administrable desde un inhalador dosificador, que comprende:
 - un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable;
 - dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos, en donde cada una de las dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos comprende un agente activo diferente, en donde:
 - una primera especie de partículas de agentes activos comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables,
 - una segunda especie de partículas de agentes activos comprende un agente activo seleccionado de formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables; y
 - una o más especies de partículas en suspensión respirables, en donde las dos o más especies diferentes de partículas de agentes activos y una o más especie de partículas en suspensión están situadas conjuntamente en el medio de suspensión formando una cosuspensión;
 - en donde al menos una especie de partículas en suspensión comprende microestructuras perforadas, en donde las microestructuras perforadas comprenden DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y cloruro de calcio.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende al menos tres especies diferentes de partículas de agentes activos, en donde cada una de las al menos tres especies de partículas de agentes activos comprende un agente activo diferente y una tercera especie de partículas de agentes activos comprende un agente activo seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la tercera especie de partículas de agentes activos comprende un agente activo seleccionado de fluticasona y budesonida.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos el 50% de las partículas de agentes activos en volumen presenta un diámetro óptico de 5 µm o menos.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina), y cloruro de calcio en agua.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración seleccionada entre 1 mg/mL y 15 mg/mL, entre 3 mg/mL y 10 mg/mL, entre 5 mg/mL y 8 mg/mL, y 6 mg/mL.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión presenta un MMAD seleccionado entre 10 µm y 500 nm, entre 5 µm y 750 nm o entre 1 µm y 3 µm.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión presenta un diámetro óptico mediano en volumen entre 0,5 µm y 15 µm.
10. 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 medio de suspensión está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
11. 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 diferentes especies de partículas de agentes activos y una relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas de agentes activos se selecciona entre 10 y 200, entre 60 y 200, entre 15 y 60 y entre 15 y 170.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una relación entre la masa total de las al menos una especie de partículas en suspensión y la masa total de al menos una especie de partículas de agentes activos se selecciona entre por encima de 1 y hasta 1,5, hasta 5, hasta 10, hasta 15, hasta 17, hasta 20, hasta 30, hasta 40, hasta 50, hasta 60, hasta 75, hasta 100, hasta 150 y hasta 200.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas en suspensión permanecen situadas conjuntamente con las partículas de agentes activos incluso cuando están sometidas a fuerzas

de flotación amplificadas por centrifugación a una aceleración seleccionada de aceleraciones de al menos 1 g, al menos 10 g, al menos 50 g y al menos 100 g.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

el propulsor es un propulsor HFA;

5 la primera especie de partículas de agentes activos comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato de hasta 80 µg por descarga del inhalador dosificador;

10 la segunda especie de partículas de agentes activos comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre 2 µg y 10 µg por descarga del inhalador dosificador; y

15 la pluralidad de partículas en suspensión secas respirables comprende microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre 1,5 µm y 10 µm, y en donde la primera y segunda especies de partículas de agentes activos están situadas conjuntamente con la pluralidad de partículas en suspensión en el medio de suspensión formando una cosuspensión.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

el propulsor es un propulsor HFA;

20 la primera especie de partículas de agentes activos comprende glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos 90% de la primera especie de partículas de agentes activos en volumen presenta un diámetro óptico de 7 µm o menor, en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato de hasta 80 µg por descarga del inhalador dosificador;

25 la segunda especie de partículas de agentes activos comprende formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables, en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre 2 µg y 10 µg por descarga del inhalador dosificador;

30 comprendiendo además una tercera especie de partículas de agentes activos que comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sus sales, ésteres, enantiómeros, mezclas de enantiómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

35 en donde la pluralidad de partículas en suspensión secas respirables comprende microestructuras perforadas que presentan un diámetro óptico mediano en volumen entre 1,5 µm y 10 µm, y en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agentes activos están situadas conjuntamente con la pluralidad de partículas en suspensión en el medio de suspensión formando una cosuspensión.

16. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 14 o 15, en donde la pluralidad de partículas en suspensión secas respirables está incluida en el medio de suspensión a una concentración seleccionada entre 1 mg/mL y 15 mg/mL, entre 3 mg/mL y 10 mg/mL, entre 5 mg/mL y 8 mg/mL, y 6 mg/mL.

40 17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato se selecciona de fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftalen-2-carboxilato, 3-hidroxinaftalen-2-carboxilato, metanosulfonato y benzenosulfonato.

45 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato es bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

50 19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol se selecciona de sales de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, gluconico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftalen-carboxílico.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es fumarato de formoterol.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos un agente activo está presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde todos los agentes activos están presentes en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
- 5 23. Un inhalador dosificador que contiene una composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el inhalador dosificador presenta una uniformidad de la dosis emitida ("DDU") para la formulación de cosuspensión seleccionada de una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un bote MDI.
24. Una composición farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para uso en medicina.
- 10 25. Una composición farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.
- 15 26. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 25, 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.
27. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la enfermedad o trastorno es EPOC.
- 20 28. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde la primera especie de partículas de agentes activos está en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato de hasta 40 μg por descarga del inhalador dosificador.
- 25 29. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde la primera especie de partículas de agentes activos está en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato de hasta 20 μg por descarga del inhalador dosificador.
- 30 30. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde la primera especie de partículas de agentes activos está en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de glicopirrolato de hasta 10 μg por descarga del inhalador dosificador.
- 30 31. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde la segunda especie de partículas de agentes activos está en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol entre 2 μg y 5 μg por descarga del inhalador dosificador.
- 35 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde la segunda especie de partículas de agentes activos está en suspensión en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis emitida de formoterol de hasta 5 μg por descarga del inhalador dosificador.

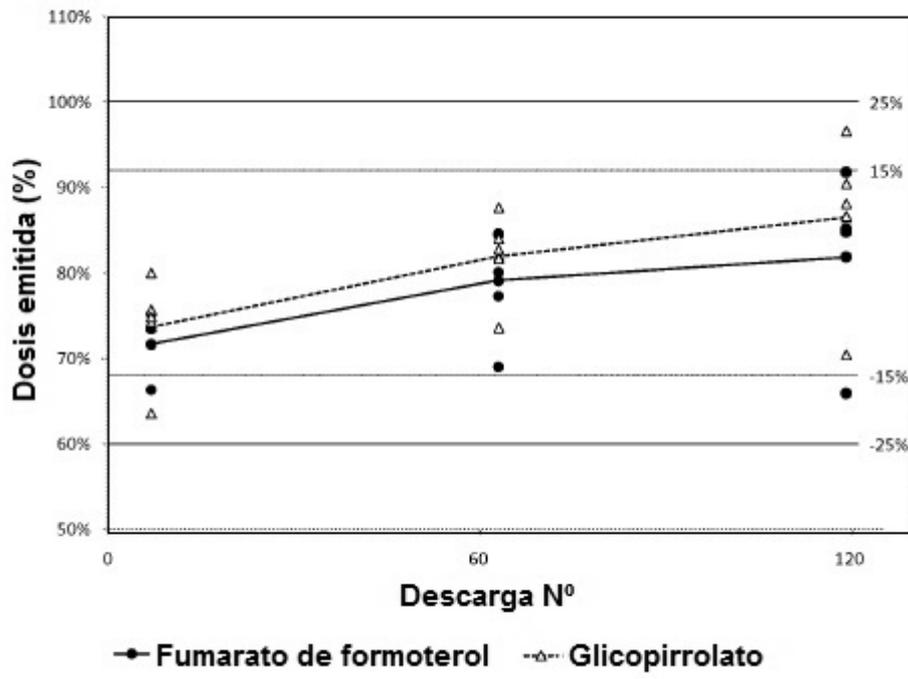


FIG. 1

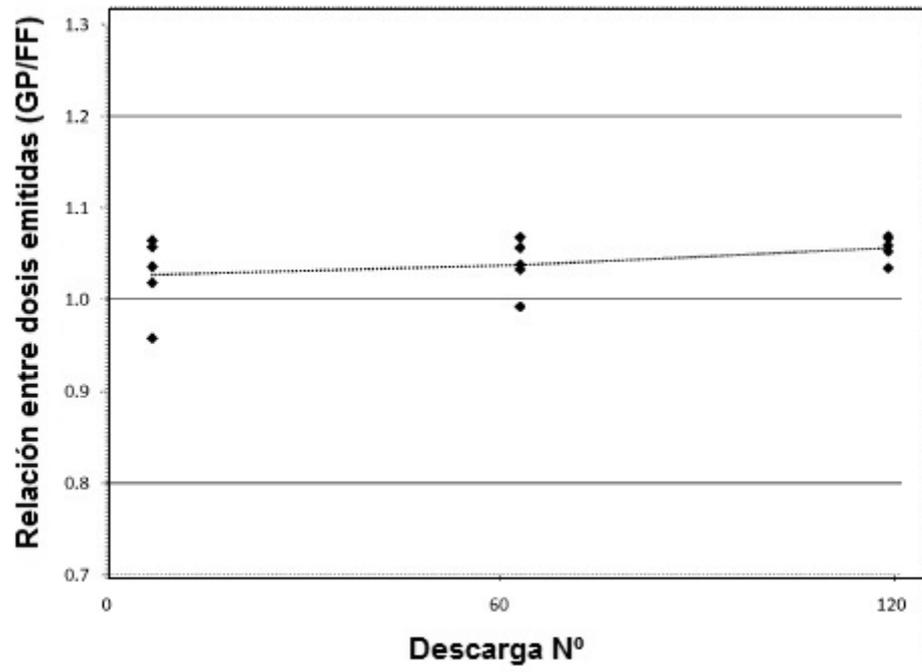


FIG. 2

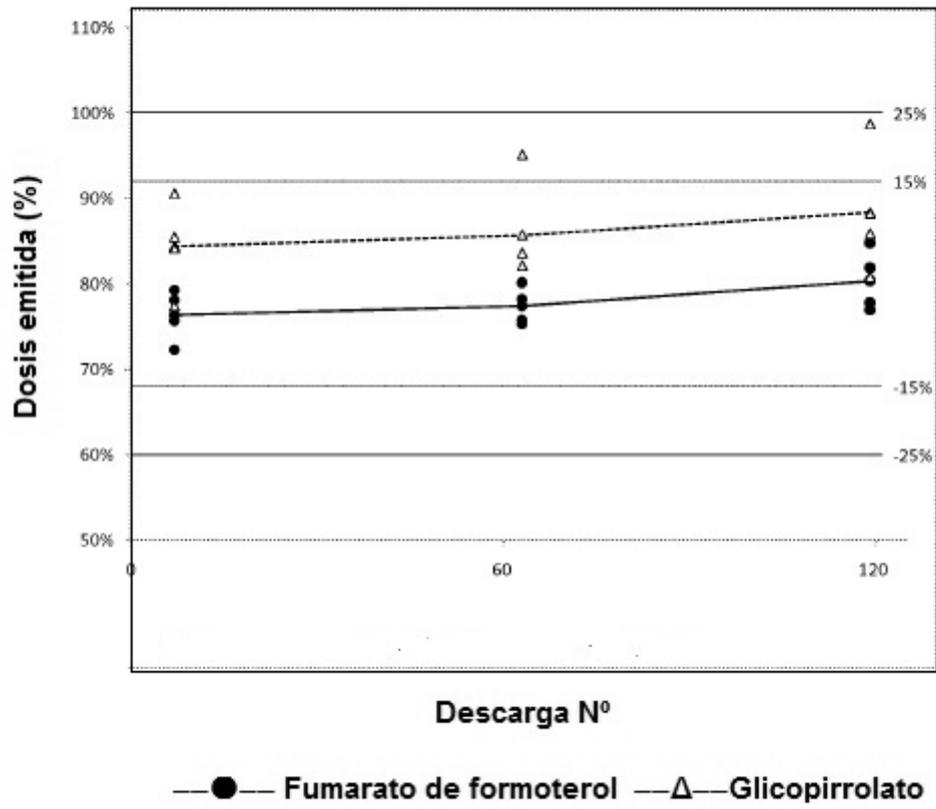


FIG. 3

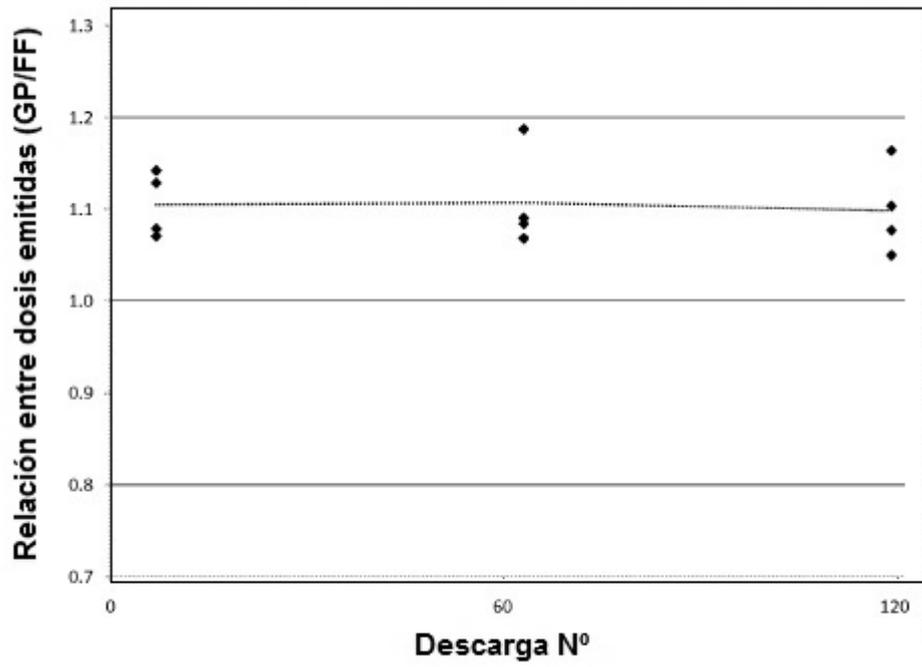


FIG. 4

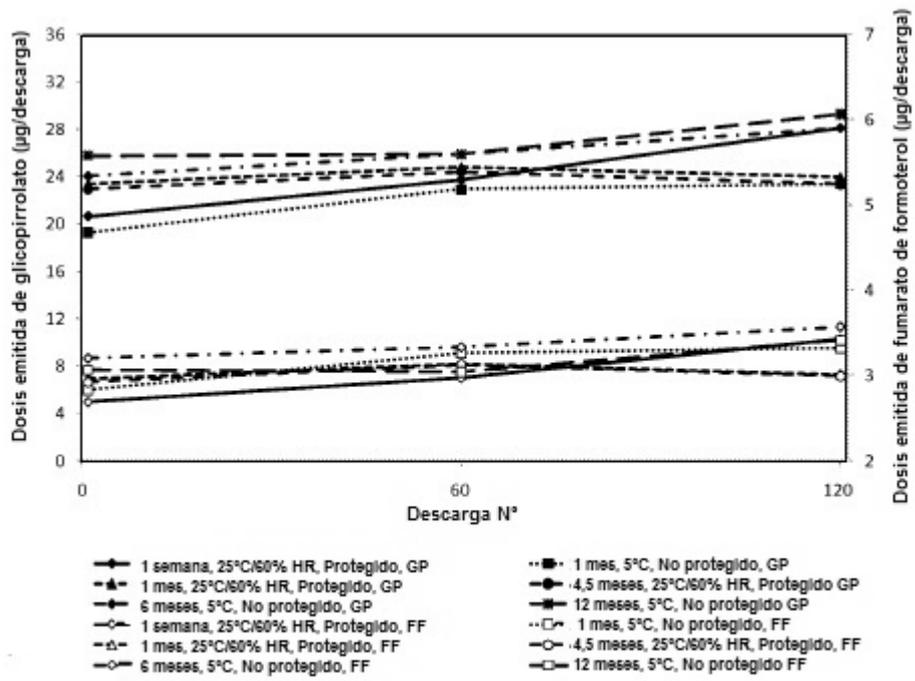


FIG. 5

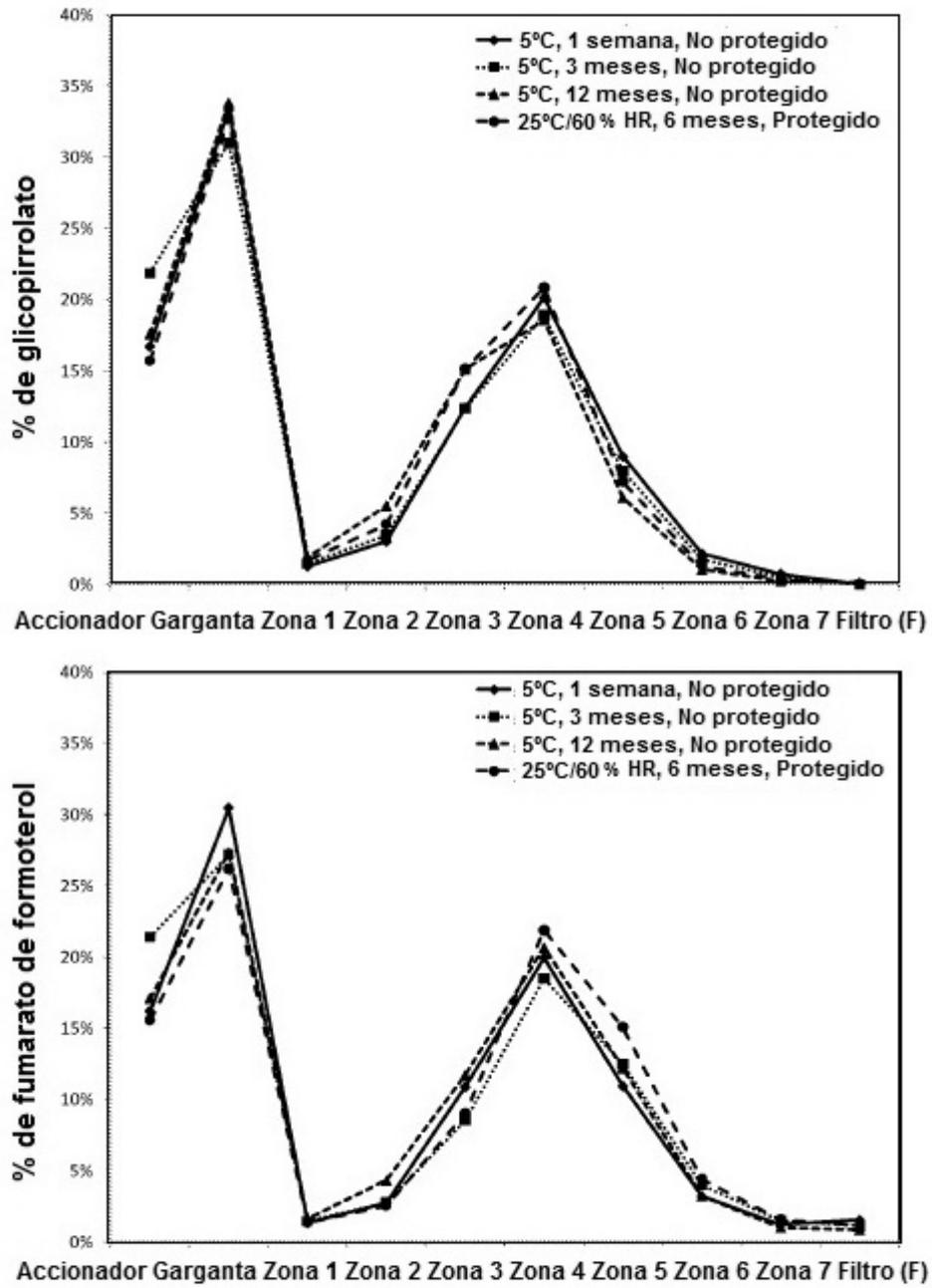


FIG. 6

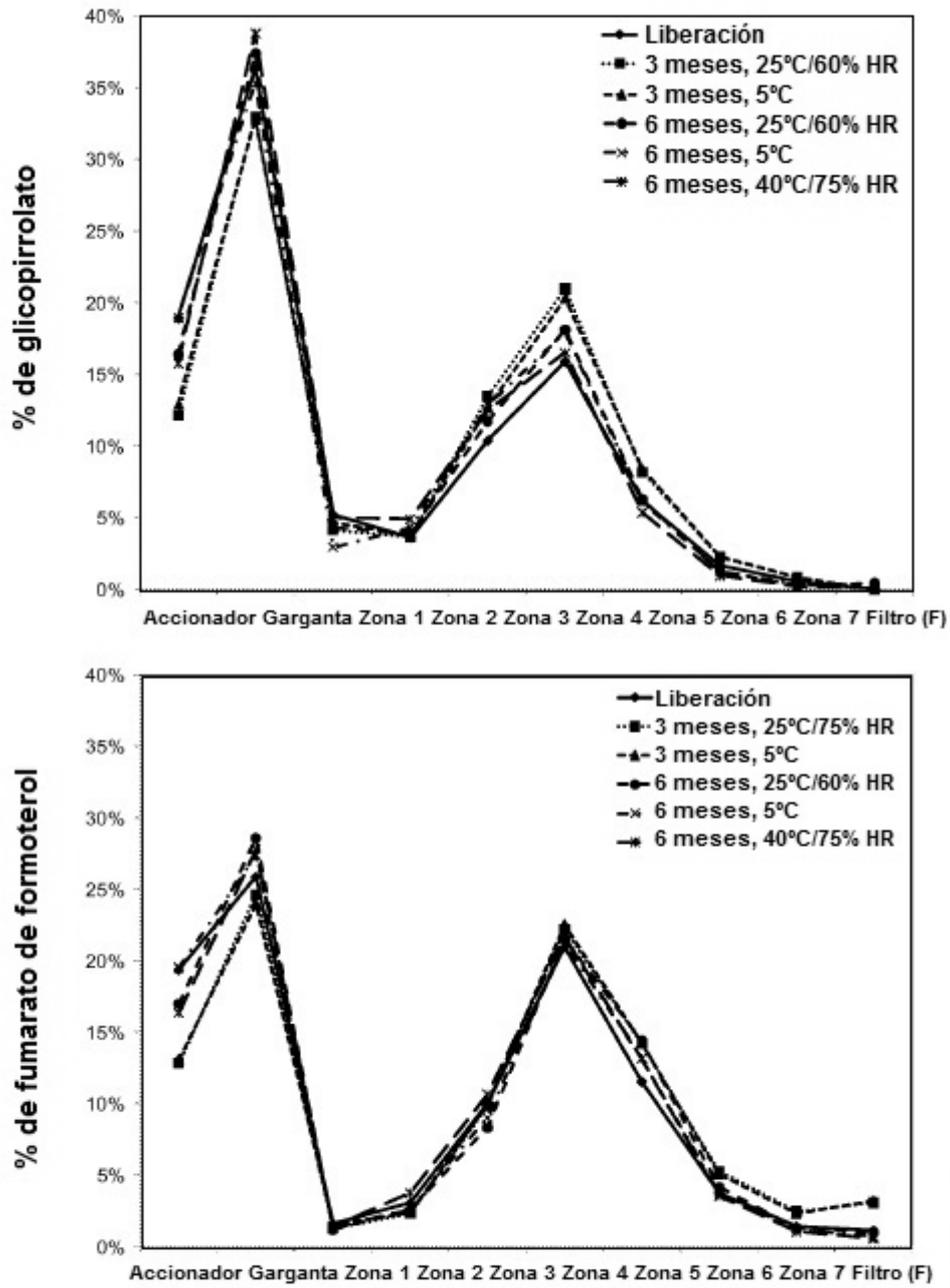


FIG. 7

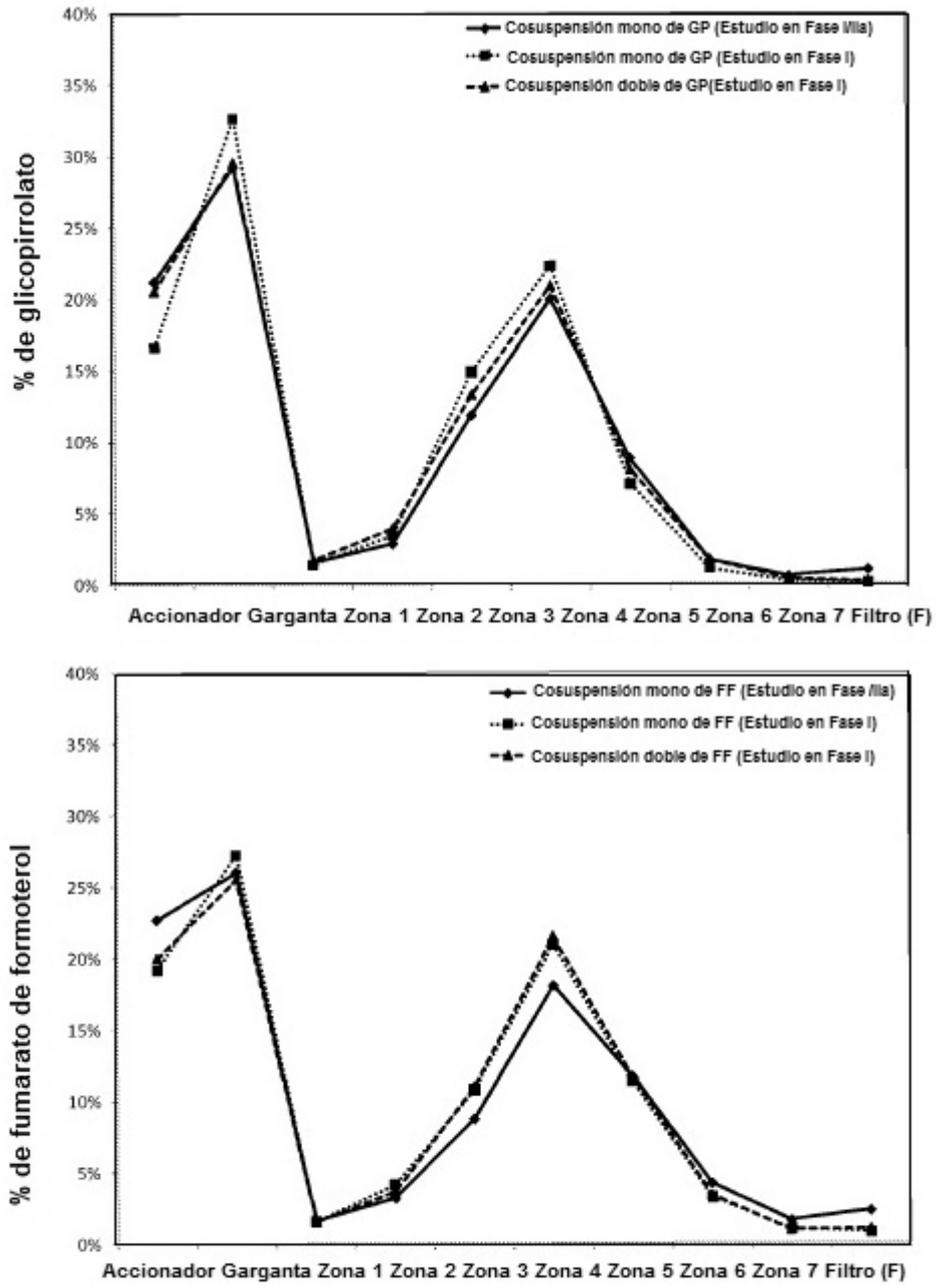


FIG. 8

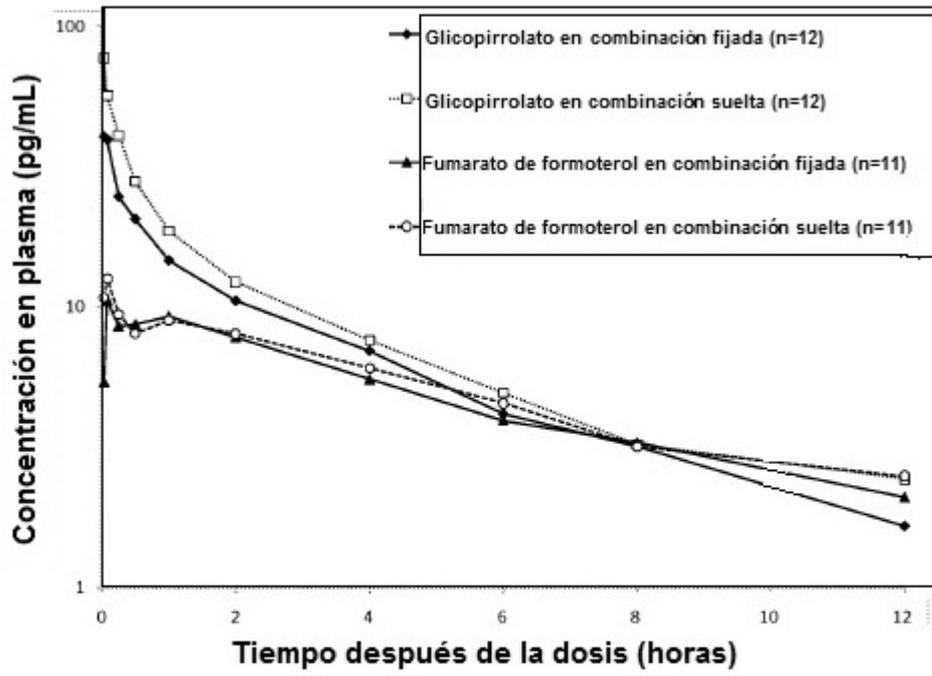


FIG. 9

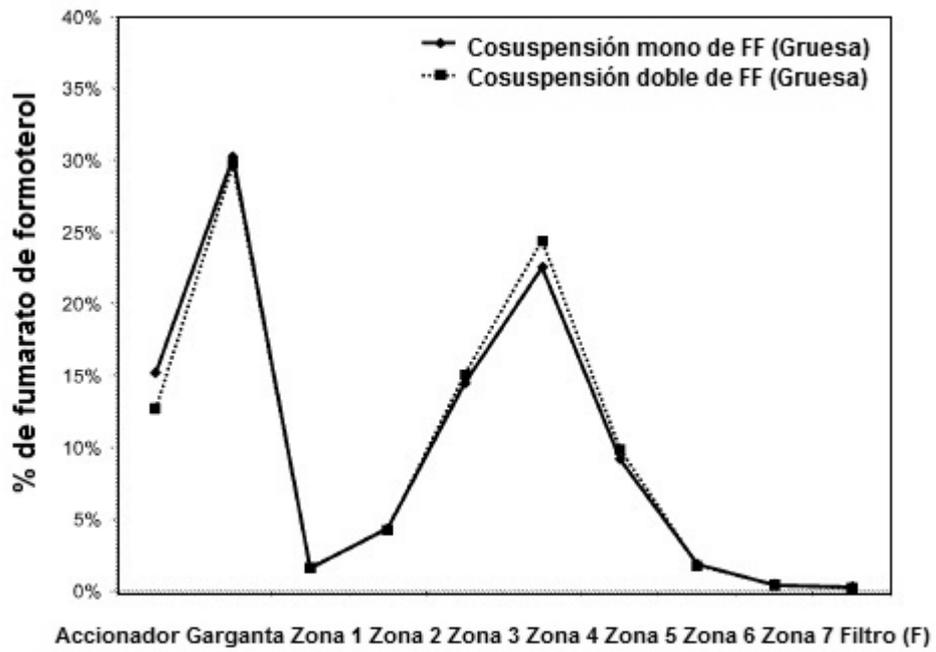


FIG. 10

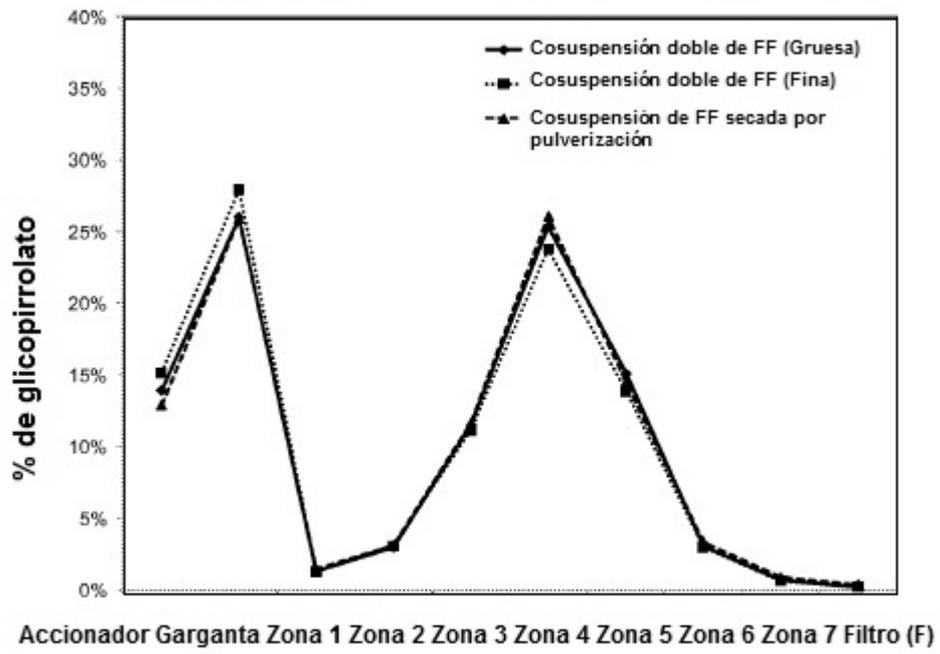


FIG. 11

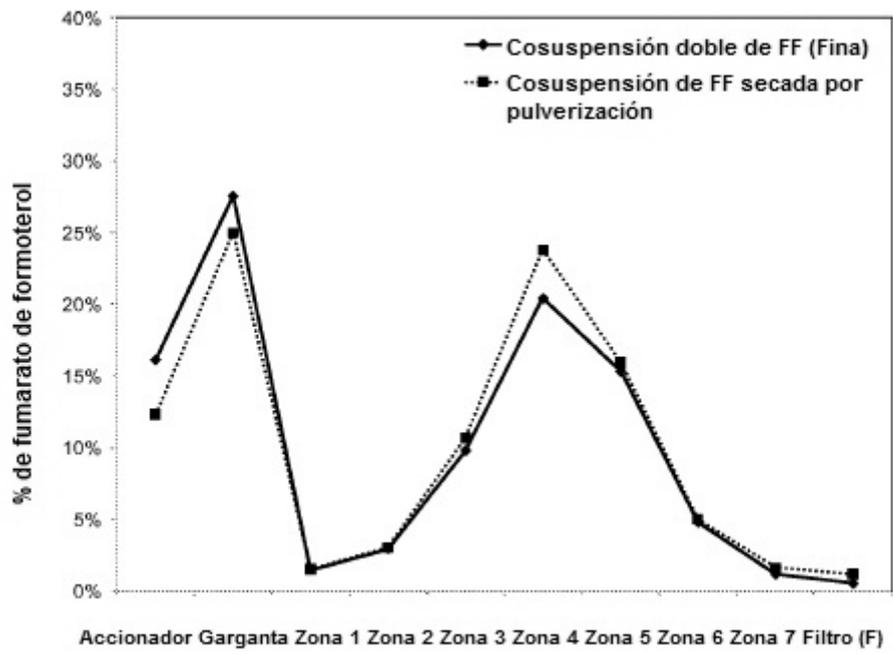


FIG. 12

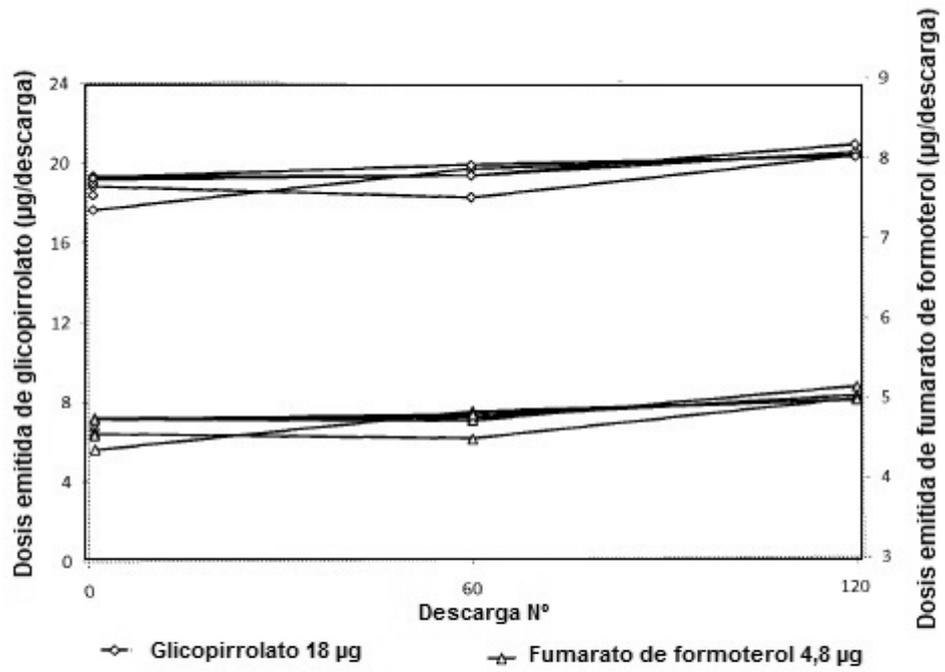


FIG. 13

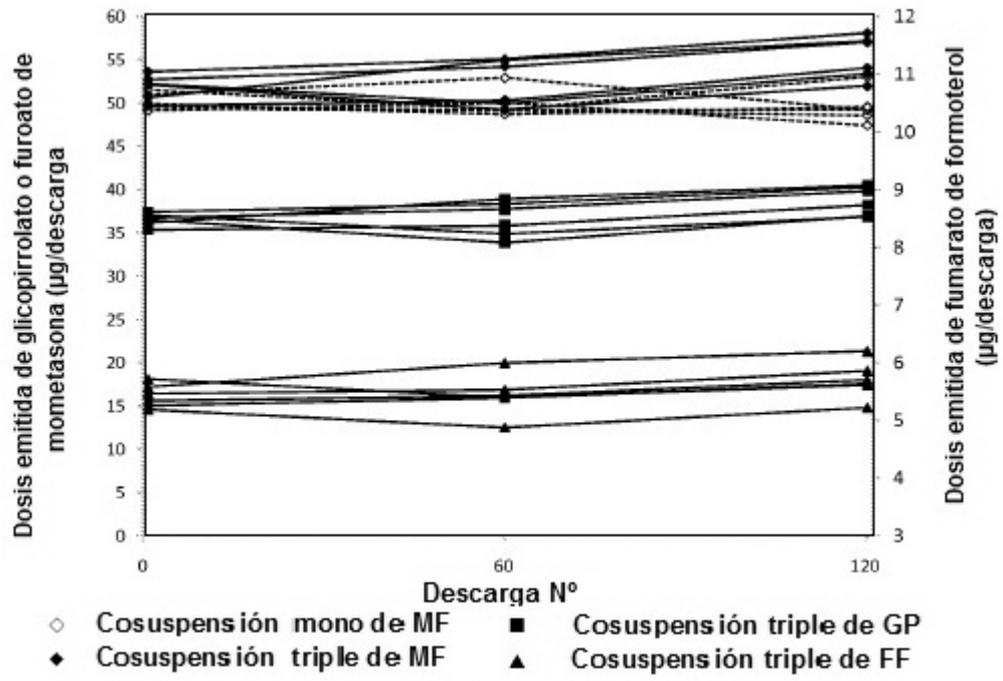


FIG. 14

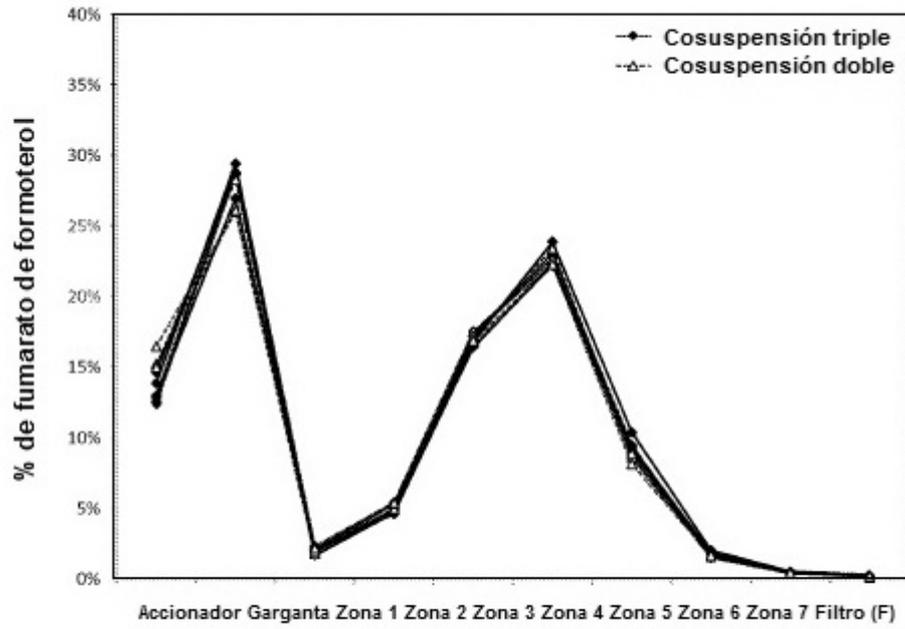


FIG. 15

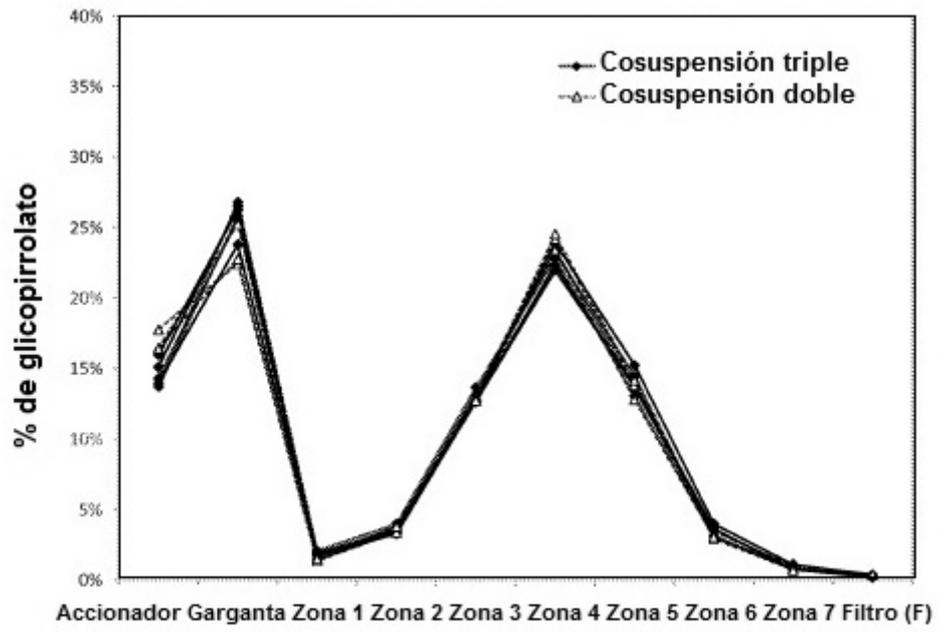


FIG. 16

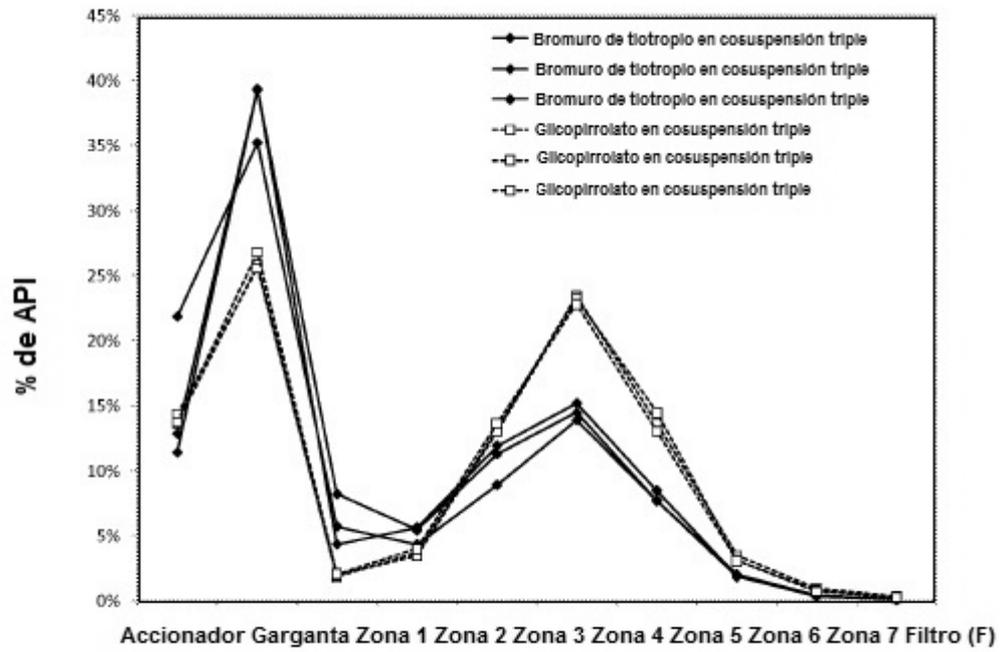


FIG. 17

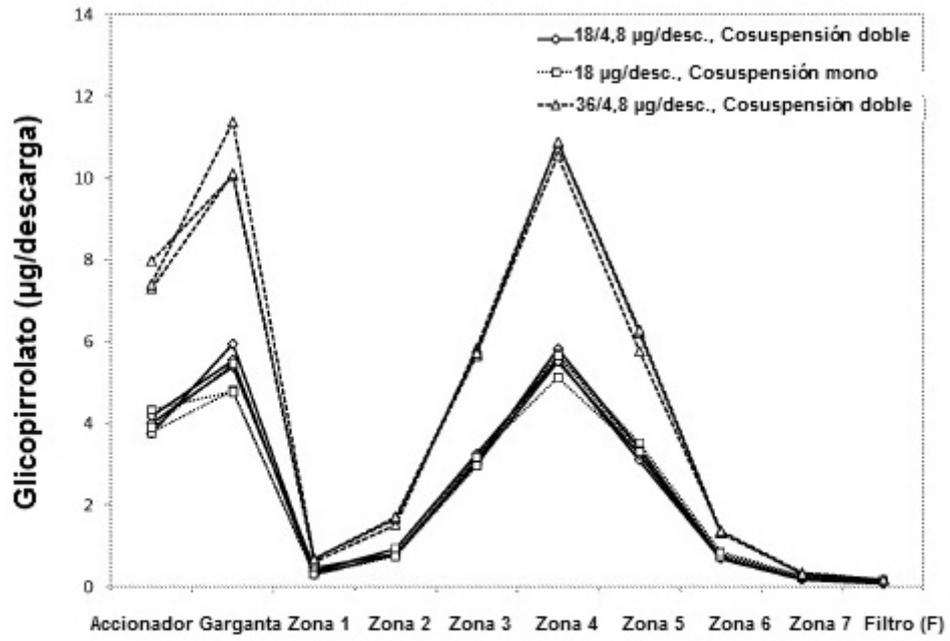


FIG. 18

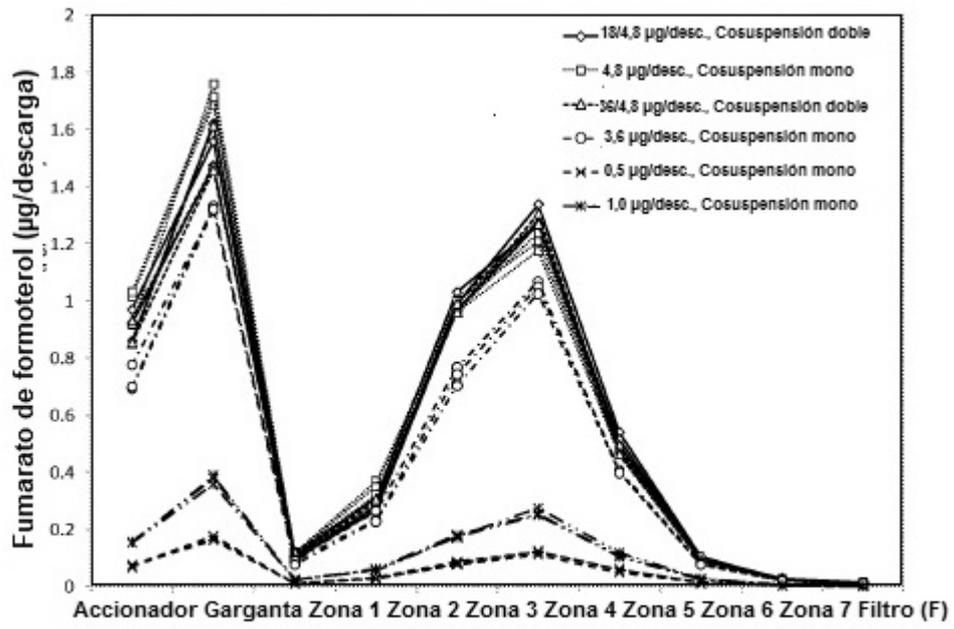


FIG. 19

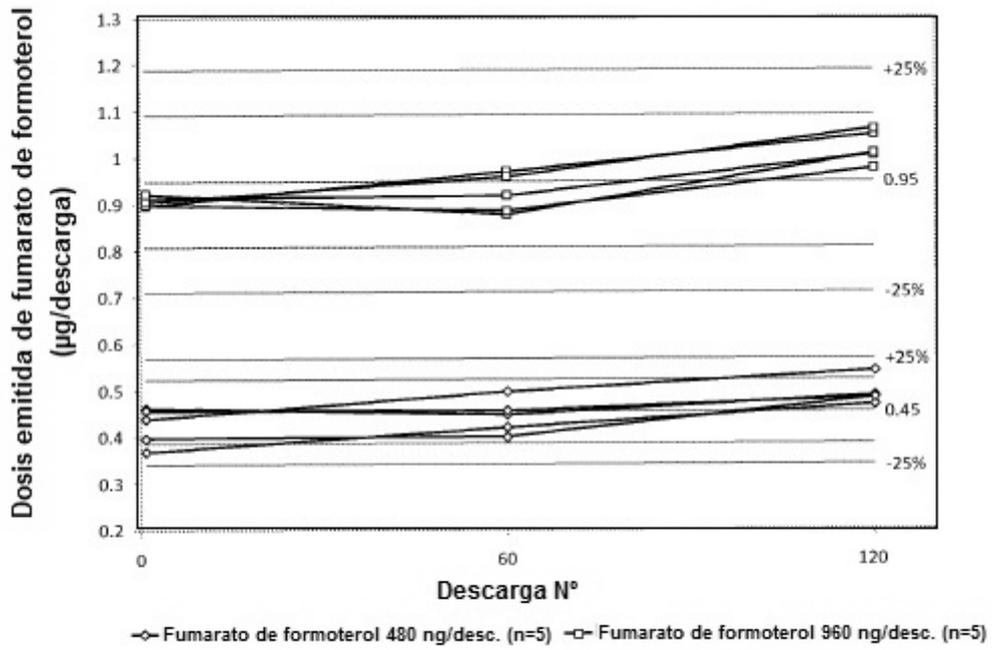


FIG 20