

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 282**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5578 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2012 PCT/EP2012/057615**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146642**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2012 E 12723122 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2701683**

54 Título: **Administración de iloprost como bolo de aerosol**

30 Prioridad:

26.04.2011 EP 11163659

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**VECTURA GMBH (100.0%)
Robert-Koch-Allee 29
82131 Gauting, DE**

72 Inventor/es:

**GESSLER, TOBIAS;
SCHMEHL, THOMAS;
SEEGER, WERNER y
VOSWINCKEL, ROBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 282 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 de iloprost como bolo de aerosol

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar por terapia de aerosol.

10 **Antecedentes de la invención**

El iloprost es un análogo de prostaciclina sintético. Imita al menos a algo de la actividad biológica de la prostaciclina (también mencionada como PGI_2 o epoprostenol) que se sabe que disminuye la resistencia arterial, inhibe el crecimiento de fibroblastos, reduce la agregación plaquetaria y se cree que está implicada en procesos antiinflamatorios y antimitogénicos. El nombre químico del iloprost de acuerdo con la IUPAC es ácido 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-bicyclo[3.3.0]octan-3-ilideno]pentanoico, pero también se conoce como ácido (E)-(3aS, 4R, 5R, 6aS)-hexahidro-5-hidroxi-4-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]- $\Delta^2(1H)$, Δ -pentalenoalérido. De forma más precisa, el iloprost se refiere a la mezcla de los diastereómeros 4R y 4S a una relación de aproximadamente 53:47. Es una sustancia oleosa y soluble en metanol, etanol, acetato de etilo, acetona y tampón acuoso a pH 7, escasamente soluble en tampón acuoso a pH 9 y muy ligeramente soluble en agua destilada y tampón acuoso a pH 3 y pH 5. La fórmula molecular es $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$, que corresponde a un peso molecular de 360,49.

El iloprost se usa en terapia de hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, fenómeno de Raynaud y ciertos tipos de isquemia. Está disponible como una solución de inhalación acuosa (Ventavis®, vendida por Actelion Pharmaceuticals en EE. UU. y por Bayer Pharma en Europa y algunos otros países) para el tratamiento por aerosol de hipertensión arterial pulmonar. Una formulación inyectable de iloprost (Ilomedin®), también vendida por Bayer Pharma y Actelion, también se usa para el tratamiento de PAH. Ilomedin® está disponible en forma de ampollas de 1 ml con una concentración de iloprost de 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En ciertos países, parecen estar comercializados también otros tamaños de vial y concentraciones.

De acuerdo con la información de prescripción para EE. UU. (versión presentada en diciembre de 2011), los ingredientes inactivos de Ventavis® son trometamina, etanol, cloruro sódico, ácido clorhídrico para el ajuste del pH y agua para inyección. La formulación también puede describirse como comprendiendo iloprost en forma de trometamina de iloprost, es decir, la sal de trometamina de iloprost.

La hipertensión pulmonar (PH) es una enfermedad grave y potencialmente mortal caracterizada por un aumento de la presión sanguínea en la circulación pulmonar, típicamente asociada con mareos, desmayos, dificultad para respirar e intolerancia al ejercicio. Actualmente, la hipertensión pulmonar (PH) se clasifica por la OMS en 5 grupos con la hipertensión arterial pulmonar (PAH) como el grupo I. La hipertensión arterial pulmonar puede diferenciarse adicionalmente en hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) y hereditaria (HPAH) y otras formas, siendo la última inducida por ingesta de fármacos y toxinas o asociada con otras enfermedades tales como enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, esquistosomiasis o anemia hemolítica crónica.

La prostaciclina y los análogos de prostaciclina a menudo se consideran las opciones de tratamiento más eficaces en particular para hipertensión arterial pulmonar grave. La propia prostaciclina, o epoprostenol (Flolan®), está disponible como una formulación inyectable que requiere infusión a través de un catéter venoso central. Es altamente inestable y tiene que enfriarse incluso durante la administración. Un análogo de prostaciclina sintético que es más estable es treprostinil (Remodulin®) que puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea; sin embargo, la inyección subcutánea típicamente es bastante dolorosa. El iloprost, que tiene una semivida de eliminación más larga, puede administrarse por vía intravenosa (Ilomedin®) o por inhalación (Ventavis®). Más recientemente, se introdujo una forma inhalable de treprostinil (Tyvaso®) en el mercado.

Se ha realizado también un estudio para investigar los efectos farmacológicos de un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) cuando se administra por infusión o inhalación a sujetos que recibían una cantidad experimental de iloprost (Ghofrani *et al.*, "Amplification of the pulmonary vasodilatory response to inhaled iloprost by subthreshold phosphodiesterase types 3 and 4 inhibition in severe pulmonary hypertension", Embase, (01-11-2001). Se observó que la inhibición de PDE de tipos 3 y 4 selectivas por debajo del umbral amplificaba la respuesta vasodilatadora de los pulmones al iloprost inhalado. Los autores, sin embargo, no describen ninguna dosis terapéutica particular de iloprost ni las cantidades experimentales usadas en el estudio estaban dentro del intervalo de 1,5 a 5 μg .

El iloprost inhalable (Ventavis®) se comercializa en dos potencias (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente) y se administra de 6 a 9 veces al día usando el sistema inhalador HaloLite® AAD®, Prodose® AAD®, el sistema inhalador Venta Neb® o I-neb® AAD®. Los inhaladores Prodose® y HaloLite® son nebulizadores de inyección que ya no se comercializan. El Venta Neb® es un nebulizador ultrasónico mientras que el sistema I-neb®, que es el

sistema de inhalación actualmente recomendado, se basa en la tecnología de nebulizador de malla vibrante más avanzada. La administración de una única dosis de 2,5 µg de iloprost usando la formulación con 10 µg/ml de iloprost y uno de los nebulizadores de inyección tarda de aproximadamente 4 a 5 minutos, la de una dosis de 5,0 µg aproximadamente de 8 a 10 minutos. La duración de la administración es ligeramente más corta cuando se usa el sistema I-neb®, que requiere aproximadamente 3,2 minutos para la dosis inferior (2,5 µg) y aproximadamente 6,5 minutos para la dosis mayor (5,0 µg), respectivamente (véase, Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, julio 2011 y emc medicine guides, "SPC Ventavis", 13-07-2010). No hay descripción de la administración de una dosis eficaz de iloprost de 1,5 a 5 µg dentro de un periodo de 2 minutos o menos donde la composición de emite a una tasa de 5 µg de iloprost por minuto o más. También puede administrarse una única dosis de 5 µg usando la formulación con 20 µg/ml de iloprost (en países donde esta formulación está disponible), que dura aproximadamente 4 minutos en inhalarse cuando se usa el sistema inhalador I-neb® AAD®. En la práctica, sin embargo, los pacientes a menudo experimentan tiempos de inhalación más largos (de 10 a 15 minutos) que los informados a partir de ensayos clínicos controlados.

En el contexto del tratamiento de inhalación usando Ventavis®, una única dosis de 2,5 µg o 5,0 µg generalmente se entiende como la dosis de iloprost que se suministra desde el dispositivo de inhalación en la boquilla (véase, Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, julio 2011).

Considerando la frecuencia requerida de administración y la duración de cada ciclo de administración, el uso de iloprost inhalable no parece ser muy conveniente o agradable para el paciente.

Sin embargo, un tiempo más corto de administración a través de una tasa de suministro de aerosol aumentada se ha considerado inviable en el pasado. De hecho, cuando se ensayó la idoneidad de un nebulizador ultrasónico que tiene una tasa de salida alta para la administración de iloprost inhalable, que pudiera disminuir potencialmente el tiempo de administración significativamente, los investigadores permitieron que, debido a la expectativa de graves efectos adversos, la concentración de iloprost en la solución de inhalación tenía que disminuirse de modo que el tratamiento permaneciera suficientemente tolerable.

La fuerte desviación contra el acortamiento del tiempo de inhalación en el caso de iloprost se expresa, por ejemplo, por Gessler *et al.*, "Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension", Eur. Respir. J. 17:14-19 (2001). Los autores afirman que sobre la base de una comparación de las características físicas de aerosol del nebulizador de inyección convencional y el nebulizador ultrasónico más eficaz se tendría el potencial de que en el caso del nebulizador ultrasónico el tiempo de inhalación para el suministro de una única dosis de 2,8 µg en la boquilla pudiera haberse reducido de 12 minutos a 2 minutos. Sin embargo, esto se consideró que era terapéuticamente inviable, y que tenía que prevenirse la inhalación rápida porque las investigaciones preliminares sobre catéter en hemicardio derecho han demostrado que habría efectos sistémicos adversos (bajada en la presión sanguínea, disminución en la resistencia vascular sistémica, enrojecimiento, dolor de mandíbula, etc.) asociados con dicha inhalación rápida de iloprost. Por lo tanto, los investigadores decidieron reducir la concentración de la solución de inhalación de iloprost de 10 µg/ml a 5 µg/ml cuando se usa el nebulizador ultrasónico, que producía un tiempo de inhalación de 4 minutos con este dispositivo. Los autores no describen la administración de una dosis eficaz de iloprost de 1,5 a 5 µg dentro de un periodo de 2 minutos o menos cuando la composición se emite a una tasa de 5 µg de iloprost por minuto o más.

Por tanto, la terapia con iloprost inhalable sigue siendo inconveniente y una pérdida de tiempo para los pacientes. Por tanto, sigue existiendo una necesidad de mejorar el carácter agradable para el paciente de la administración de iloprost a través de la vía pulmonar.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar dicha terapia mejorada que es más conveniente que el tratamiento convencional. En un aspecto adicional, un objetivo de la invención es proporcionar composiciones para administrar iloprost inhalable que superen al menos una de las desventajas conocidas de la terapia convencional de aerosol de iloprost.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica de iloprost o una sal de iloprost que se usa como un aerosol para administración pulmonar. se caracteriza porque la dosis única eficaz del ingrediente activo se proporciona en forma de aerosol para la inhalación en bolo en 2 minutos o menos.

La inhalación en bolo, o la inhalación de un bolo de aerosol, es diferente de un régimen convencional de nebulización porque la única dosis completa se administra en un corto periodo de tiempo, tal como en segundos o muy pocos minutos, que requiere solamente unas pocas respiraciones. El aerosol se proporciona para inhalación en bolo por un dispositivo de inhalación capaz de suministrar el aerosol a una tasa de salida suficientemente alta, tal como un inhalador de dosis medida, un inhalador de bruma suave, un inhalador en polvo o un nebulizador altamente eficaz, por ejemplo, un nebulizador de malla vibrante.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un kit farmacéutico para su uso en terapia de inhalación. El kit

comprende una composición que contiene iloprost o una sal del mismo y un inhalador que está adaptado para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz del ingrediente activo en forma de aerosol para la inhalación en bolo en 2 minutos o menos. También se proporciona un kit que comprende una composición inhalable de iloprost y un medio de almacenamiento de datos electrónico capaz de configurar un inhalador, o de controlar la operación de un inhalador, para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz del ingrediente activo en forma de aerosol para la inhalación en bolo en 2 minutos o menos.

Llegarán a quedar claros aspectos adicionales y realizaciones sobre la base de la siguiente descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones patentadas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la presión arterial pulmonar (PAP) media en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de la inhalación en bolo de iloprost (0 min: medida inicial antes de la inhalación); n = 4; media ± ETM; * p < 0,05, ensayo de suma de rango de Mann-Whitney.

La figura 2 muestra la resistencia vascular pulmonar (PVR) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de inhalación en bolo de iloprost (0 min: medida inicial antes de la inhalación); n = 4; media ± ETM; * p < 0,05, ensayo de suma de rango de Mann-Whitney.

La figura 3 muestra la presión arterial sistémica (SAP) media en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de inhalación en bolo de iloprost (0 min: medida inicial antes de la inhalación); n = 4; media ± ETM; ns: no significativo, ensayo de suma de rango de Mann-Whitney.

La figura 4 muestra la resistencia vascular sistémica (SVR) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de inhalación en bolo de iloprost (0 min: medida inicial antes de la inhalación); n = 4; media ± ETM; ns: no significativo, ensayo de suma de rango de Mann-Whitney.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de iloprost o una sal de iloprost que se usa como un aerosol para administración pulmonar para su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar. Se caracteriza porque se proporciona una única dosis eficaz del ingrediente activo en forma de aerosol para la inhalación en bolo en 2 minutos o menos.

El iloprost también se conoce por su nombre químico que es ácido 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-bicyclo[3.3.0]octan-3-ilideno}pentanoico o ácido (E)-(3aS, 4R, 5R, 6aS)-hexahidro-5-hidroxi-4-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]- $\Delta^2(1H)$, Δ -pentalenoaléico. En su forma actualmente usada, consiste en una mezcla de los diastereómeros 4R y 4S a una relación de aproximadamente 53:47- sin embargo, la invención también puede realizarse con otras relaciones de diastereómeros, isómeros alternativos y sales farmacéuticamente aceptables de iloprost, tales como la sal de trometamina.

La composición se usa como un aerosol para administración pulmonar. Como se usa en este documento, un aerosol es una dispersión de una fase sólida o líquida en una fase gaseosa. La fase dispersada, también llamada fase discontinua, está comprendida de múltiples partículas sólidas o líquidas. En general, el tamaño de partícula de la fase dispersada es típicamente (considerablemente) de menos de aproximadamente 100 μm . Ambos tipos físicos básicos de aerosoles, es decir, dispersiones sólidas o líquidas en una fase gaseosa, pueden usarse como aerosoles farmacéuticos. Ejemplos de aerosoles que representan partículas sólidas en una fase gaseosa son los emitidos por inhaladores de polvo seco (DPI). En contraste, los inhaladores de dosis medida presurizada, los inhaladores de bruma suave y los nebulizadores suministran aerosoles cuya fase dispersada es líquida. La administración pulmonar de un aerosol se consigue cuando un dispositivo de inhalación adecuado se usa para generar un aerosol que después se inhala por un sujeto por inhalación nasal o - más típicamente y también preferido de acuerdo con la invención - oral a través de una boquilla adecuada.

Una característica clave de la invención es que la composición se inhala como un bolo de aerosol. Dicha inhalación en bolo difiere de un régimen convencional de nebulización, tal como el usado en la terapia de inhalación actual con iloprost, porque se administra una dosis única completa en un corto periodo de tiempo, que es en segundos o muy pocos minutos. Dicha inhalación en bolo se consigue seleccionando una potencia suficientemente alta de la composición respectiva y seleccionando un inhalador que sea capaz de, y esté realmente adaptado o configurado para, emitir la composición en forma de aerosol en una tasa de salida tal que la cantidad que representa una única dosis eficaz del ingrediente activo se suministre en solamente segundo o muy pocos minutos. En particular, la potencia de la composición y el sistema inhalador está adaptada para proporcionar una única dosis en forma de aerosol que puede inhalarse en 2 minutos o menos. En realizaciones adicionales, la duración de administración es 2 minutos, 1 ½ minutos o menos 1 minuto o menos y ½ minuto o menos, respectivamente.

En el contexto de la presente invención, los intervalos deben entenderse teniendo en cuenta la variabilidad normal de los parámetros respectivos. Por ejemplo, en el contexto de la duración de administración de una única dosis de iloprost por inhalación, un periodo de 2 minutos es igual a un periodo habitualmente expresado como "alrededor de 2 minutos" o "aproximadamente 2 minutos". Los intervalos para otros parámetros deben interpretarse de una manera similar. Para evitar dudas, los términos "esencialmente", "aproximadamente" y similares en relación con un atributo o valor no deben interpretarse como excluyendo el atributo o valor exacto o preciso.

Además, se aprecia que de acuerdo con la invención el aerosol se proporciona para posibilitar una inhalación en bolo de una única dosis en 2 minutos o menos. Esto se basa en la duración normal de las maniobras de respiración en la terapia de inhalación, que típicamente está en el intervalo de hasta aproximadamente 10 segundos, como se describe en más detalle a continuación. En casos específicos, una maniobra de respiración puede durar algo más, tal como hasta 12 segundos o hasta 15 segundos. Incluso si un paciente debe decidir interrumpir la administración de una dosis de iloprost, por ejemplo, en el caso de tos o similares, que conduce a un tiempo prolongado de administración, esto no excluiría que una única dosis se proporcione en forma de aerosol para inhalación en bolo en un periodo de 2 minutos o menos.

La inhalación en bolo también se caracteriza porque se requieren solamente unas pocas respiraciones o maniobras de respiración para inhalar la cantidad de aerosol que contiene una única dosis terapéutica eficaz. Una respiración o maniobra de respiración comprende una fase de inhalación (también mencionada habitualmente como una fase de inspiración) y una fase de exhalación (o espiración). Preferiblemente, la cantidad de respiraciones requerida no es mayor de aproximadamente 12. De acuerdo con otra realización preferida, la cantidad de respiraciones requerida es de no más de aproximadamente 10. En otra realización particular, la cantidad de respiraciones requerida es de no más de aproximadamente 8. En una realización adicional, se inhala una única dosis en no más de 6 respiraciones. En otras realizaciones particularmente preferidas, la cantidad de composición que representa una única dosis terapéutica eficaz se inhala en no más de 4 respiraciones, tal como en 1, 2, 3 o 4 respiraciones.

El tiempo de inhalación mínimo es el requerido para una maniobra de respiración, es decir, en caso de que se inhale una única dosis completa en una única respiración.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la administración pulmonar de iloprost como un bolo de aerosol de acuerdo con la invención es técnica y clínicamente factible, y actualmente está bien tolerada por los pacientes, en contraste con la desviación negativa y las expectativas en la técnica anterior de que dicho tipo de administración estaría asociado con efectos adversos graves. Los inventores han descubierto que los efectos hemodinámicos deseados (en términos de disminución de la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar) de la administración de 2,5 µg y 5 µg de iloprost, respectivamente, en forma de un bolo de aerosol son comparables con los que se observaron después de la inhalación de las mismas dosis durante un tiempo de 3,2 a 5 minutos (para 2,5 µg) o de 6,5 a 10 minutos (para 5 µg) usando la formulación de iloprost que tiene una concentración de 10 µg/ml; al mismo tiempo, los efectos adversos, es decir, en términos de cambios en la presión arterial sistémica y la resistencia vascular sistémica y la buena tolerancia clínica, también eran similares a los asociados con la inhalación lenta de iloprost.

Por tanto, la invención proporciona un uso novedoso de iloprost inhalable que permite que los pacientes que padecen hipertensión arterial pulmonar, independientemente de, por ejemplo, si requieren dosis únicas de 2,5 µg o 5 µg de iloprost, se beneficien de tiempos de inhalación cortos que son mucho más convenientes y más compatibles con pautas y actividades de una vida normal en comparación con los regímenes terapéuticos actualmente disponibles.

Los dispositivos de inhalación adecuados para inhalación en bolo de acuerdo con la invención incluyen diversos tipos de inhaladores modernos basados en diferentes tecnologías de formación de aerosol. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medida (MDI o pMDI), un inhalador de polvo seco (DPI), un inhalador de bruma suave (SMI) o un nebulizador eficaz moderno. Los inhaladores de dosis medida típicamente están presurizados, es decir, el ingrediente activo y los constituyentes inactivos opcionales se dispersan o disuelven en un propelente presurizado líquido. Un MDI típicamente comprende un depósito que habitualmente es de aluminio o acero inoxidable, una válvula dosificadora que permite que se distribuya una cantidad medida de la formulación con cada accionamiento, y un accionador que a menudo está combinado con una boquilla para permitir que el paciente accione el dispositivo y dirija el aerosol a los pulmones del paciente a través de la boca.

Un inhalador de polvo, a menudo mencionado como inhalador de polvo seco (DPI), contiene y distribuye una formulación de polvo sólido que se emite en forma de aerosol en cantidad medidas. Típicamente, los DPI dependen de la fuerza de inhalación del paciente para introducir el polvo desde el dispositivo y posteriormente desintegrar el polvo en partículas que son suficientemente pequeñas para alcanzar los pulmones.

En una realización preferida, se selecciona un nebulizador eficaz para realizar la presente invención. Los nebulizadores pueden subdividirse en nebulizadores de inyección, nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de malla vibrante y nebulizadores de bruma suave. Los nebulizadores de inyección usan aire o gas comprimido para atomizar o formar aerosol de una formulación líquida de fármaco. Representan el tipo más convencional de

nebulizador que aún se usa en la terapia de inhalación actualmente. Los nebulizadores de inyección emiten un aerosol bastante diluido debido a su alto rendimiento de aire o gas comprimido que es necesario para la generación de aerosol. Los inventores creen que la mayoría de los nebulizadores de inyección no serían los dispositivos más adecuados para suministrar un bolo de aerosol de acuerdo con la invención ya que tienen desventajas técnicas significativas, por ejemplo, necesidad de aire comprimido, dependencia en el suministro de energía, alto volumen residual, etc.

Los nebulizadores ultrasónicos comprenden un oscilador electrónico que genera una onda ultrasónica de alta frecuencia que causa vibración mecánica por la cual una formulación líquida se convierte en un aerosol respirable. Estos nebulizadores, que se introdujeron en la década de 1960, fueron los primeros nebulizadores pequeños, completamente manuales y casi silenciosos que mejoraban la conveniencia de la terapia de inhalación. Típicamente también son capaces de generar un aerosol más denso o más concentrado, que se traduce en una tasa de salida potencialmente mayor. Dependiendo del dispositivo específico y su configuración, será posible realizar la presente invención usando un nebulizador ultrasónico.

Los nebulizadores de malla vibrante, que se introdujeron solamente unos pocos años atrás, generan un aerosol a partir de una formulación líquida mediante una malla vibrante o membrana que típicamente comprende varios cientos o incluso miles de aberturas diminutas principalmente perforadas por láser. Mientras el líquido se exprime a través de las aberturas, se generan gotas de aerosol de tamaño micrométrico. Los nebulizadores de malla vibrante también son dispositivos manuales pequeños. Típicamente, emiten aerosoles muy densos y, por lo tanto, requieren tiempos de inhalación mucho más cortos que, por ejemplo, los nebulizadores de inyección convencionales, con la condición de que se usen formulaciones de potencias comparables. Los nebulizadores de malla vibrante representan uno de los tipos preferidos de inhalador por los que se tiene que realizar la presente invención. Ejemplos de nebulizadores de malla vibrante adecuados y disponibles en el mercado incluyen eFlow® de Pari, i-Neb® AAD® de Respironics, MicroAir® de Omron, Nebulizer IH50® de Beurer, Aeroneb® de Aerogen, y AKITA2 APIXNEB™ de Activaero.

Con respecto a la malla usada en dicho nebulizador de malla vibrante, se prefiere seleccionar una que muestre de aproximadamente 900 a aproximadamente 9.000 aberturas (u orificios o agujeros). Más preferiblemente, la malla tiene al menos aproximadamente 2.000 aberturas, o al menos aproximadamente 3.000 aberturas o al menos aproximadamente 4.000 aberturas, respectivamente. El diámetro de las aberturas puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1,7 μm a aproximadamente 2,8 μm .

Los inhaladores de bruma suave a veces se consideran como una subclase de nebulizadores, ya que convierten formulaciones no presurizadas de fármaco líquido en aerosoles respirables, justo como otros nebulizadores. Por otro lado, también son similares a inhaladores de dosis medida porque generan su aerosol en cantidades medidas después de su accionamiento por el paciente. Un ejemplo de dicho dispositivo es Respimat® de Boehringer, que usa la energía mecánica del paciente que rota el botón del dispositivo 180° antes de cada uso. La rotación acumula la tensión en un resorte alrededor del recipiente flexible que aloja la formulación líquida de fármaco. Cuando el paciente acciona el dispositivo, la energía del resorte se libera e impone presión sobre el recipiente flexible, mediante lo cual se exprime una parte de líquido a través de dos boquillas y se emite en forma de aerosol. En principio, también son adecuados inhaladores de bruma suave para poner en práctica la invención.

Como se menciona, el dispositivo de inhalación se selecciona de inhaladores capaces de suministrar el aerosol a una tasa de salida suficientemente alta para posibilitar la inhalación en bolo de acuerdo con la invención. En una realización preferida, el inhalador se selecciona del grupo de inhaladores de dosis medida, inhaladores de bruma suave, inhaladores de polvo seco y nebulizadores manuales eficaces. En otra realización preferida, el inhalador se selecciona de inhaladores de dosis medida, inhaladores de bruma suave, nebulizadores de malla vibrante y nebulizadores ultrasónicos. Son particularmente preferidos los nebulizadores de malla vibrante y los inhaladores de bruma suave.

El nebulizador seleccionado no solamente tiene que ser capaz de emitir un aerosol suficientemente denso para posibilitar la inhalación en bolo de iloprost, sino que también debe estar adaptado y/o configurado en consecuencia. En el caso de un nebulizador de malla vibrante, por ejemplo, la membrana (por ejemplo, la cantidad y tamaño de sus aberturas) debe seleccionarse para conseguir la salida de aerosol deseada en términos de cantidad y calidad de aerosol.

Para asegurar un alto grado de respirabilidad, el tipo de inhalador y la configuración se seleccionan preferiblemente para producir un aerosol que tenga un diámetro medio en volumen, medido por difracción láser, en el intervalo de aproximadamente 1,5 μm a aproximadamente 6 μm , y en particular de aproximadamente 2,5 μm a aproximadamente 5,5 μm o incluso en el intervalo de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 5 μm . Debe apreciarse, sin embargo, que los intervalos útiles de tamaño de gota de aerosol también dependen del caudal de inspiración. Por ejemplo, gotas de aerosol relativamente grandes de 4 a 6 μm en diámetro medio en volumen aún pueden ser muy adecuadas para suministro pulmonar si se inhalan de forma relativamente lenta, por ejemplo, usando un caudal de inspiración de 20 l/min o menos.

La desviación típica geométrica indica la dispersidad de los tamaños de gota de aerosol. Está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,2 a 3, y en particular de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 2. En realizaciones adicionales, la desviación típica geométrica es de aproximadamente 2 o menos, o de aproximadamente 1,8 o menos, o de aproximadamente 1,6 o menos.

5 El dispositivo de inhalación está referiblemente adaptado para emitir o suministrar al paciente a través de una boquilla, el aerosol a un caudal moderado. Dicho caudal de inspiración moderado es ventajoso ya que reduce la fracción de gotas de aerosol que se sedimentan en las vías respiratorias superiores, aumentando de ese modo la fracción de aerosol que se suministra realmente a la región profunda de los pulmones. De acuerdo con la invención, 10 el caudal está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2 l/min a aproximadamente 25 l/min, o de aproximadamente 10 l/min a aproximadamente 25 l/min, o incluso de aproximadamente 10 l/min a aproximadamente 20 l/min, tal como de aproximadamente 15 l/min. Esto está en contraste con los patrones de respiración convencionales por los que los pacientes a menudo inhalan aerosoles nebulizados a caudales de inspiración de 30 l/min o más.

15 Preferiblemente, el dispositivo emite el aerosol solamente durante la fase de inhalación. Como se menciona anteriormente, cada respiración o maniobra de respiración se entiende habitualmente que comprende una fase de inhalación (o de inspiración) y una fase de exhalación (o de espiración). Se aprecia que muchos dispositivos de inhalación convencionales emiten su aerosol tras el accionamiento o la activación independientemente de si el 20 paciente inhala o exhala, mientras que algunos dispositivos más avanzados están controlados por la respiración o accionados por la respiración y/o emiten aerosol solamente cuando el paciente inhala.

25 En una realización preferida adicional, el inhalador se selecciona y/o se adapta para emitir, por cada fase de inhalación del paciente al que se administra el aerosol, un volumen predeterminado de aire sin aerosol inmediatamente después de un volumen predeterminado del aerosol. El aire se proporciona durante un periodo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 segundos al final de cada fase de inhalación, típicamente correspondiente a un volumen de menos de 100 ml a varios cientos de ml, dependiendo del caudal de inspiración. Por ejemplo, un volumen de aproximadamente 250 ml de aire sin aerosol puede emitirse durante un periodo de 1 30 segundo a un caudal de 15 l/min.

30 En otras palabras, en lugar de usar la fase de inhalación completa durante una maniobra de respiración para suministrar aerosol desde el inhalador, la fase de inhalación puede dividirse en un primer periodo en que se emite aerosol y un segundo periodo en que no se emite aerosol, sino solamente aire que está sustancialmente libre de aerosol. Si el dispositivo de inhalación es (o comprende) un nebulizador, el primer periodo en que se emite aerosol 35 también se menciona habitualmente como la fase de nebulización.

40 El efecto de esta técnica de suministro de aire al final de una fase de inhalación es que el aerosol se dirige a las partes más profundas del sistema respiratorio, mientras que el aire sin aerosol llena predominantemente partes del tracto respiratorio superior (cavidad oral, laringe y faringe) y los bronquios primarios para reducir la sedimentación del aerosol en estas regiones.

45 La duración del primer periodo de la fase de inhalación de la maniobra de respiración en que se emite el aerosol desde el dispositivo de inhalación puede seleccionarse teniendo en cuenta el estado del paciente, el posible volumen de inhalación, la capacidad de inspiración, el volumen de espiración forzado, el caudal de inspiración y otros factores. Típicamente, este periodo está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 segundos, y más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 segundos, tal como aproximadamente 3, 4, 5 o 6 segundos, respectivamente. Por tanto, la duración total de la fase de inhalación puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 segundos, en particular de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 segundos. Es útil, por ejemplo, una fase de nebulización de 4 o 5 segundos seguida por aire sin aerosol que se emite durante 1 segundo de modo que la fase de inhalación total sea de 5 a 6 segundos. 50

55 A un caudal de inspiración de 15 l/min, una fase de inhalación de 5 segundos correspondería a un volumen de inhalación de 1.250 ml, que es factible para la mayoría de pacientes que padecen hipertensión arterial pulmonar. Si la fase de nebulización es de 4 segundos, esto significa que se inhalan aproximadamente 1.000 ml de aerosol y 250 ml de aire sin aerosol. Por supuesto, la cantidad de fármaco contenida en esta cantidad de aerosol dependerá en gran medida de las propiedades del dispositivo de inhalación y de la potencia o concentración de la formulación de fármaco. A un caudal de inspiración de 30 l/min, una fase de inhalación de 2,5 segundos correspondería a un volumen de inhalación de 1.250 ml. En el caso de este caudal mayor, sería preferible un tamaño de gota más pequeño con un VMD (diámetro medio volumétrico) de, por ejemplo, 2,7 µm. Este tamaño de gota más pequeño es algo más difícil de general. 60

65 La duración de la fase de exhalación de la maniobra de respiración puede depender de lo que los pacientes consideren conveniente. A menudo, es bastante similar (por ejemplo, más/menos el 25%) a la fase de inhalación si esta está en el intervalo de 3 a 6 segundos. Por ejemplo, una maniobra de respiración completa típica puede durar aproximadamente 5 a 12 segundos, en particular de 8 a 10 segundos. Sin embargo, otras duraciones de la fase de exhalación (y de ese modo de la maniobra de respiración) también son factible.

Como se menciona, la inhalación en bolo de iloprost de acuerdo con la invención no solamente requiere la selección y/o configuración de un dispositivo de inhalación adecuado, sino también la de una formulación adecuada de iloprost. En particular, la formulación debe tener una potencia suficientemente alta para posibilitar la administración de una única dosis eficaz de iloprost (o una sal del mismo) como un bolo de aerosol.

Dependiendo del paciente específico, una única dosis eficaz administrada en una sesión de inhalación puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 µg de iloprost, o de aproximadamente 1,5 µg a aproximadamente 5 µg de iloprost. También se prefieren dosis únicas de aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 5 µg, como se usa actualmente en la terapia de hipertensión arterial pulmonar. Se aprecia que estos valores se usan para describir la cantidad de sustancia de fármaco suministrada a la boquilla del inhalador. Si se usa un sistema nebulizador avanzado con sedimentación pulmonar mejorada en lugar de un nebulizador convencional, también es posible que se usen dosis inferiores a las actualmente usadas de 2,5 µg y 5 µg, tal como 1,5 a 2 µg en lugar de la dosis convencional de 2,5 µg, y de 3 a 4 µg en lugar de la dosis convencional de 5 µg. Una única dosis debe acomodarse preferiblemente en un volumen de no más de aproximadamente 1 ml. Opcionalmente, puede acomodarse en un volumen de no más de aproximadamente 0,5 ml, tal como en aproximadamente 0,25 ml o menos, o en aproximadamente 0,1 ml o menos. El producto de iloprost actualmente comercializado para inhalación (Ventavis®) está disponible en dos potencias, es decir, de 10 µg/ml y 20 µg/ml, respectivamente. En combinación con un nebulizador apropiado, estas potencias pueden ser adecuadas para administración en bolo. En algunas realizaciones específicas de la invención, se usa una formulación de iloprost que tiene una potencia de 10 µg/ml para suministrar una única dosis de 2,5 µg y se usa una formulación que tiene una potencia de 20 µg/ml para suministrar una única dosis de 2,5 µg o 5 µg, respectivamente.

Al mismo tiempo, también podría ser muy útil una potencia mayor en el intervalo de más de aproximadamente 20 µg/ml a aproximadamente 100 µg/ml para inhalación en bolo. Una formulación de iloprost acuosa de 100 µg/ml, está disponible, por ejemplo, en algunos países como concentrado de infusión Ilomedin® (o Ilomedine®).

Como se menciona, la administración en bolo de acuerdo con la invención requiere que se seleccione y/o configure un dispositivo de inhalación para emitir aerosol a una tasa de salida suficiente (es decir, la tasa por la que la formulación de fármaco se convierte en aerosol y se suministra en la boquilla del dispositivo) para suministrar una composición de iloprost de una potencia dada en el tiempo especificado. Para la mayoría de tecnologías de formación de aerosol, la tasa de salida depende directamente del tamaño de partícula. Una de las ventajas adicionales de ciertas realizaciones de la invención es permitir la inhalación de gotas más grandes usando un caudal de inspiración bajo.

En una realización específica, la composición de iloprost se proporciona en forma líquida y se administra usando un inhalador adaptado para emitir la composición en forma de aerosol a una tasa de salida de 0,5 a 1,5 ml/min, o incluso más de 1,5 ml/min. Estas tasas de salida se pueden conseguir, por ejemplo, por algunos nebulizadores modernos que usan la tecnología de malla vibrante. Dichas tasas de salida son particularmente útiles cuando la invención se pone en práctica con las formulaciones de iloprost actualmente disponibles para inhalación que tienen una potencia de 10 y 20 µg/ml, respectivamente. Una tasa de salida de 1 ml/min en combinación con una potencia de 10 µg/ml correspondería, por ejemplo, a una tasa de suministro de iloprost de 10 µg/min; por consiguiente, una única dosis de 2,5 µg de iloprost requeriría aproximadamente 15 segundos de tiempo total de nebulización, por ejemplo, 4 maniobras de respiración teniendo cada una fase de nebulización de poco menos de 4 segundos.

Con respecto a la tasa de suministro de iloprost, una de las realizaciones preferidas es que el inhalador esté adaptado para emitir la composición en forma de aerosol a una tasa de al menos aproximadamente 5 µg de iloprost por minuto. Opcionalmente, el inhalador está adaptado para suministrar de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 µg de iloprost por minuto, usando una formulación de iloprost que tiene una potencia de aproximadamente 10 o 20 µg/ml. Para evitar dudas, la expresión "adaptado para" significa que el dispositivo es capaz de emitir y también está configurado para emitir el aerosol de la manera especificada.

En otro aspecto, la invención también se refiere al propio aerosol nebulizado. El aerosol comprende al menos aproximadamente 0,5 µg de iloprost o una cantidad equivalente de una sal del mismo por litro de volumen de aerosol.

Preferiblemente, el aerosol nebulizado se emite desde un nebulizador a una tasa de aproximadamente 10 l/min a aproximadamente 20 l/min. En otras realizaciones específicas, el aerosol comprende de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 2 µg de iloprost en un volumen de aerosol de un litro, tal como de aproximadamente 1,3 µg a 1,7 µg, y se emite a un caudal de inspiración de aproximadamente 10 l/min a aproximadamente 17 l/min. El aerosol se emite, en una realización particular, a una tasa de salida de aproximadamente 0,5 a 1,5 ml/min, o incluso mayor de 1,5 ml/min, al menos durante la nebulización activa (es decir, no durante cualquier parte de la fase de inspiración donde no se emite aerosol). En una realización preferida adicional, se emite a una tasa tal que se inhala una dosis eficaz de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 6 µg (en particular 2,5 µg o 5 µg) suministrada a la boquilla del dispositivo de inhalación durante no más de 4 maniobras de respiración (o inhalación), o incluso en no más de dos maniobras de respiración.

Además, el aerosol emitido va seguido preferiblemente por un volumen predeterminado de aire sin aerosol, como se describe anteriormente. El volumen del aerosol puede seleccionarse, por ejemplo, para contabilizar el 50 al 80% del volumen total de inhalación durante una maniobra de respiración, o puede ser del 85% o menos del volumen total de inhalación durante una maniobra de respiración, estando representado el volumen restante por aire sin aerosol. Por consiguiente, la relación de volumen de aerosol al volumen de aire sin aerosol sería entre 50:50 y 80:20, o sería 85:15 o menos, respectivamente. En otra realización preferida, esta relación es de aproximadamente 75:25 o menos.

La composición debe proporcionarse en forma estéril e incorporar cualquier ingrediente activo necesario para asegurar un grado aceptable de estabilidad, rendimiento y tolerabilidad fisiológica. En una de las realizaciones específicas, la composición está en forma de una solución acuosa de iloprost, que es el diseño preferido de formulación si se usa un nebulizador o inhalador de bruma suave como dispositivo de inhalación. Como la solubilidad acuosa de iloprost es bastante mala, la incorporación de un excipiente solubilizante, tal como un codisolvente orgánico, un modificador de pH o un tensioactivo puede ser deseable. Ejemplos de codisolventes fisiológicamente aceptables adecuados para inhalación, al menos a una concentración comparativamente baja, son etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. De estos, se prefiere el etanol. La composición aún debe comprender predominante agua como disolvente, por ejemplo, que representa al menos el 80% en peso de los constituyentes líquidos.

Ejemplos de tensioactivos potencialmente adecuados incluyen, en particular, fosfolípidos. Los fosfolípidos pueden definirse como lípidos anfífilos que contienen fósforo. También se conocen como fosfátidos, desempeñan una función importante en la naturaleza, en particular, como constituyentes formadores de bicapa de membranas biológicas. Los fosfolípidos que se obtienen químicamente del ácido fosfatídico existen ampliamente y también se usan habitualmente para propósitos farmacéuticos. Los fosfolípidos adecuados también son aquellos que son adecuados para su administración por inhalación a cuenta de sus propiedades fisiológicas. Estas comprenden, en particular, mezclas de fosfolípidos que se extraen en forma de lecitina de fuentes naturales tales como semillas de soja o yema de huevo, preferiblemente en forma hidrogenada y/o purificada, fosfolípidos enriquecidos o parcialmente preparados sintéticamente, preferiblemente con ésteres de ácido grasos saturados.

Opcionalmente, la composición puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como agentes de isotonicidad, en particular sales inorgánicas; excipientes para ajustar o tamponar el pH, tales como sales orgánicas o inorgánicas, ácidos y bases; azúcares y alcoholes de azúcar tales como sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y otros alcoholes de azúcar; estabilizantes y antioxidantes, tales como vitamina E o derivados de vitamina E, o ácidos ascórbico; también agentes de enmascaramiento del sabor, edulcorantes y aromatizantes. En una de las realizaciones preferidas, se incorpora uno o más agentes de isotonicidad tales como cloruro sódico en la composición para ajustar la osmolalidad a un valor en el intervalo de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 400 mOsmol/kg.

Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el pH, pueden usarse ácidos, bases, sales y combinaciones de estos fisiológicamente aceptables. Los excipientes adecuados para disminuir el valor de pH o como componentes ácidos de un sistema tampón son ácidos minerales, en particular, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Además, pueden usarse ácidos inorgánicos y orgánicos de potencia media, así como sales ácidas, por ejemplo, ácido fosfórico o ácido cítrico. Son adecuadas para elevar el valor de pH o como componente básico para un sistema tampón, en particular, bases minerales tales como hidróxido sódico u otros hidróxidos y óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o trometamina.

Opcionalmente, la composición comprende adicionalmente un agente estabilizante, tal como un antioxidante. Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que evitan o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Estos son principalmente adyuvantes que son oxidables en sí mismos o actúan como agentes reductores, tales como, por ejemplo, acetato de tocoferol, licopeno, glutatión reducido, catalasa, peróxido dismutasa. Las sustancias sinérgicas son, por ejemplo, aquellas que no actúan directamente como reactivo en procesos de oxidación, pero que contrarrestan la oxidación por un mecanismo indirecto tal como la formación de complejos de iones metálicos que actúan catalíticamente en la oxidación, que es el caso, por ejemplo, de los derivados de EDTA (EDTA: ácido etilendiaminetetraacético). Los antioxidantes potencialmente adecuados adicionales incluyen ácido ascórbico, ascorbato sódico y otras sales y ésteres de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo).

La composición descrita en este documento debe usarse para terapia de inhalación, es decir, para administración pulmonar a un paciente que lo necesita. Los pacientes que pueden beneficiarse de la composición incluyen aquellos que padecen diversas formas de hipertensión pulmonar (PH), tal como hipertensión arterial pulmonar (PAH). Por ejemplo, puede usarse para pacientes definidos como el grupo I por la OMS de pacientes que padecen hipertensión pulmonar (Dana Point; California, EE. UU., 2008). Este grupo comprende pacientes con PAH causada por diversos factores, incluyendo idiopática (IPAH), hereditaria (HPAH) y asociada con otras enfermedades (APAH), tales como enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica, fármacos y toxinas, hipertensión pulmonar persistente de neonato u otras enfermedades o trastornos. Además, puede usarse para pacientes que padecen hipertensión arterial portopulmonar, hipertensión

arterial tromboembólica, hipertensión arterial tromboembólica crónica (CTEPH) y otras formas de hipertensión pulmonar.

5 De acuerdo con una opción adicional, la composición puede usarse para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria debido a enfermedad del tejido conectivo, o inducida por fármacos, en fases moderadas o severas de la enfermedad; así como hipertensión pulmonar secundaria moderada o severa debido a tromboembolia pulmonar crónica, donde no es posible la cirugía.

10 En particular, el producto tiene que usarse en pacientes que muestran síntomas cardiovasculares de acuerdo con la clase II, III o IV (con algunas diferencias específicas de país) de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). De acuerdo con este esquema, los síntomas de clase III se describen como pacientes que están cómodos solamente en reposo, con una limitación pronunciada en actividad debido a los síntomas, incluso durante actividad menor que la habitual, por ejemplo, caminar distancias cortas (20-100 m). La clase IV se refiere a
15 pacientes principalmente en cama con limitaciones severas que experimentan síntomas incluso aunque estén en reposo.

También se cree que la invención puede usarse en el tratamiento de otras formas de hipertensión pulmonar (PH), tales como - aunque sin limitación - BMPR2, ALK1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria), PH o PAH de origen desconocido, enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH); PH debida a enfermedad del hemicardio izquierdo, por ejemplo, disfunción sistólica, disfunción diastólica y/o enfermedad valvular; PH debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta y/o anomalías del desarrollo; PH con mecanismos multifactoriales poco evidentes, por ejemplo, trastornos hematológicos tales como trastornos mieloproliferativos, esplenectomía; o trastornos sistémicos tales como sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis; o trastornos metabólicos tales como enfermedad de almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos de tiroides; u otras enfermedades tales como obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante o insuficiencia renal crónica en diálisis.
20
25
30

La composición puede usarse tan a menudo como sea necesario para controlar los síntomas, pero teniendo en cuenta los límites de tolerabilidad. Típicamente, se administran varias dosis por día, tal como de 2 a 12 administraciones (o dosificaciones) y más preferiblemente de 3 a 9 administraciones, o de 6 a 9 administraciones, respectivamente.
35

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit que incluye una composición como se describe anteriormente y un inhalador adaptado para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz del ingrediente activo en forma de aerosol para inhalación en bolo en un periodo de 2 minutos o menos. La composición se proporciona preferiblemente en recipientes estériles que alojan cada uno al menos la cantidad requerida para administrar una única dosis de iloprost. Como el producto típicamente se usará varias veces cada día, un kit puede comprender recipientes de múltiples dosis únicas que comprenden la composición. El inhalador, que puede ser cualquier tipo de inhalador descrito anteriormente como útil para administrar la composición, está adaptado para emitir la composición en forma de aerosol como un bolo, como se explica anteriormente. Preferiblemente, el inhalador en el kit es un nebulizador muy eficaz, tal como un nebulizador de malla vibrante.
40
45

En lugar del nebulizador, o además del mismo, el kit también puede comprender un medio de almacenamiento de datos electrónico que es capaz de controlar el funcionamiento de un inhalador de tal manera que proporcione una cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz del ingrediente activo en forma de aerosol para inhalación en bolo de acuerdo con la invención. En otras palabras, algunos nebulizadores potencialmente adecuados pueden adaptarse, configurarse y/o controlarse tal como para suministrar diversos tipos de aerosoles (es decir, aerosoles en bolo y no en bolo), y será esencial adaptar, configurar y/o controlarlos de tal manera que la administración en bolo esté posibilitada. Esto puede hacerse de forma manual o electrónica. En una de las realizaciones preferidas, se usa un medio de almacenamiento de datos electrónico tal como una tarjeta inteligente programable para este propósito y, por lo tanto, puede incluirse en el kit.
50
55

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos

Ejemplos

60 Ejemplo 1

En un estudio de nebulización *in vitro*, se evaluó la viabilidad de suministrar dosis únicas en aerosol de 2,5 µg y de 5 µg de iloprost a la boquilla del nebulizador. Se configuró un sistema nebulizador que comprende un nebulizador de malla vibrante electrónico (por PARI GmbH, que incorpora el Touchspray Technology®; que tiene alguna similitud con el nebulizador eFlow® de PARI) y un dispositivo para controlar el patrón de respiración (AKITA®) mediante una tarjeta inteligente electrónica para suministrar un aerosol desde una solución acuosa a un caudal de 15 l/min. El
65

sistema de inhalación también se conoce como AKITA² APIXNEB™ (por Activaero GmbH). Con el fin de posibilitar el control del patrón de respiración de un paciente usando la unidad AKITA², el dispositivo portátil nebulizador en el sistema APIXNEB™ difiere del sistema eFlow® por modificaciones que le permiten conectarse a la unidad AKITA² a través de un cable eléctrico y un tubo adicional para proporcionar, por ejemplo, un flujo de aire de inspiración predeterminado. Pueden obtenerse detalles adicionales sobre el dispositivo, por ejemplo, del Fact Sheet AKITA² APIXNEB™ (Art.-Nr. 05DK0105 | V 1.0 / Aufl.1). El tiempo de inspiración por respiración se estableció a 4,1 segundos, correspondiente a volumen de inhalación de 1.025 ml. El tiempo de nebulización se ajustó a 3,1 segundos, que corresponde a un volumen de aerosol de 775 ml. El dispositivo también se programó para suministrar 250 ml de aire sin aerosol después de emitir el aerosol durante cada ciclo de inspiración.

Se usaron dos mallas diferentes en el nebulizador. Ambas tenían aproximadamente 3.000 aberturas de aproximadamente 2 µm de diámetro. Dentro del sistema de inhalación usado en esta ocasión, la malla A producía un aerosol con gotas que tienen un diámetro medio en volumen (VMD) de 4,0 µm con una desviación típica geométrica (GSD) de 1,47 cuando se hace funcionar con solución isotónica de cloruro sódico, mientras que la malla B mostraba un VMD de 4,1 µm y un GSD de 1,48.

Por cada ejecución de ensayo, se llenaba una alícuota de 0,5 ml de una composición acuosa que comprende 50 µg/ml de iloprost y el ^{99m}Tc radiomarcado en solución salina al 0,9% en volumen en el depósito de fluido del nebulizador. El sistema inhalador se activó para formar aerosol de la solución durante una serie de cuatro respiraciones simuladas. El aerosol emitido se capturó por filtros de inhalación, y se determinó la cantidad de aerosol con un contador de centelleo.

En resultado de dos series de experimentos, se descubrió que la cantidad media de aerosol suministrado para las dos primeras respiraciones correspondía a 2,50 µg y 2,53 µg de iloprost, respectivamente, y la cantidad media de aerosol suministrado para las cuatro respiraciones era de 5,25 µg y 5,19 µg de iloprost, respectivamente. Por tanto, se estableció claramente, la viabilidad de suministrar e inhalar una única dosis nebulizada de 2,5 µg de iloprost en solamente 2 respiraciones, y de 5 µg de iloprost en solamente cuatro respiraciones.

Ejemplo 2

En un estudio de nebulización *in vitro*, se evaluó la viabilidad de suministrar dosis únicas en aerosol de 2,5 µg y de 5 µg de iloprost por inhalación en bolo de acuerdo con la invención usando tres dispositivos diferentes de inhalación y dos formulaciones acuosas diferentes de iloprost. Las dos formulaciones ensayadas eran las soluciones de inhalación Ventavis® disponibles en el mercado de 10 µg/ml y 20 µg/ml, respectivamente. Al mismo tiempo, se determinaron las características de aerosol resultantes en términos de tamaño de partícula (gota).

El primer dispositivo de inhalación (A) era un sistema AKITA² APIXNEB™ como se describe en el ejemplo 1. El sistema se configuró para proporcionar un caudal de inspiración de 15 l/min. La duración de cada fase de inhalación era de 5 segundos, cuyo periodo se dividió en una fase de nebulización de 4 segundos inmediatamente seguido por un periodo de 1 segundo en que se emitía aire sin aerosol. La duración de cada fase de exhalación se estableció como 5 segundos de modo que la duración total de cada maniobra de respiración fuera de 10 segundos.

El segundo dispositivo de inhalación (B) era un eFlow® rápido (disponible en PARI GmbH), que es un sistema nebulizador de malla vibrante que funciona en un modo de nebulización continua, a diferencia del sistema AKITA² APIXNEB™. En otras palabras, el nebulizador sigue generando aerosol incluso durante la fase de exhalación. Para el cálculo de los tiempos de inhalación esperados, se asumió que la maniobra de respiración de un paciente consistiría en una fase de inhalación y una fase de exhalación de la misma longitud. Como este dispositivo no proporciona un flujo de inspiración controlado a la boquilla, la configuración para el ensayo fue de acuerdo con DIN 13544 donde se usa un simulador de volumen de flujo (o simulador de respiración) para general maniobras de respiración con un volumen de inhalación de 500 ml, y donde tanto la fase de inhalación como la fase de exhalación tienen una duración de 2 segundos. Como este dispositivo no controla el ritmo de respiración, el cálculo de los números de respiraciones requeridos para inhalar una dosis convencional, así como el cálculo de los tiempos de inhalación totales se realizaron bajo la suposición de que un paciente realizaría las maniobras de respiración en 8 segundos cada una, con una fase de inhalación y una fase de exhalación de 4 segundos cada una.

El tercer dispositivo de inhalación (C) fue el prototipo de un inhalador electrónico manual que comprende un nebulizador de malla vibrante como se describe en la solicitud de patente europea en trámite junto con la presente n.º 12 15 8852.9. En resumen, el dispositivo comprende una parte de base que incorpora una unidad de control electrónico y una bomba de aire capaz de asegurar un caudal de inspiración en el intervalo deseado. Un canal de mezcla, cuya orientación es casi horizontal, recibe a través de una abertura de entrada anterior esférica un flujo de aire controlado desde la bomba de aire. Antes de alcanzar el canal de mezcla, el aire se filtra a través de un filtro de baja resistencia al flujo hidrófobo.

Un generador de aerosol de malla vibrante sobresale aproximadamente perpendicular desde una posición lateral (aproximadamente superior) en el canal de mezcla en la zona de mezcla, donde el aerosol emitido desde el generador de aerosol y el aire se mezclan. Cuando el generador de aerosol sobresale en el canal de mezcla, el

canal se estrecha abruptamente para ensancharse de nuevo de forma continua durante aproximadamente 8 cm hacia el extremo posterior para formar un cilindro elíptico ahusado que tiene un ángulo de apertura de aproximadamente 5 a 6° que pasa a la boquilla. El depósito que aloja la solución para nebulización está localizado en el extremo superior del generador de aerosol.

El generador de aerosol comprende un miembro principal que es una parte torneada que tiene una parte tubular cuya área exterior muestra un ensanchamiento con forma anular. El miembro principal se extiende a través de una pieza con forma anular de material piezoeléctrico. Se conecta una membrana perforada con el extremo frontal del miembro principal.

En analogía al dispositivo A, el dispositivo C estaba configurado de modo que cada fase de inhalación tuviera una duración de 5 segundos, cuyo periodo se dividió en una fase de nebulización de 4 segundos inmediatamente seguida por un periodo de 1 segundo en que se emitía aire sin aerosol. La duración de cada fase de exhalación se estableció como 5 segundos, de modo que la duración total de cada maniobra de respiración era de 10 segundos.

Para todos los dispositivos de inhalación, las tasas de salida de aerosol en la boquilla se determinaron por ponderación en combinación con ambas formulaciones de iloprost. Asumiendo que las concentraciones de iloprost permanecían constantes durante todos los experimentos (lo que se justifica en vista del hecho de que las formulaciones era soluciones acuosas con concentraciones bastante bajas de soluto), también se calcularon las tasas de suministro de iloprost en la boquilla. Los resultados se dan en la tabla 1.

Tabla 1

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Concentración de iloprost. [$\mu\text{g/ml}$]	10	20	10	20	10	20
Tasa de salida [ml/min]	0,84	0,78	0,64	0,62	0,92	1,16
Tasa de suministro [$\mu\text{g/s}$]	0,14	0,26	0,11	0,21	0,15	0,39

A partir de estos resultados, se calcularon los tiempos de nebulización totales requeridos para suministrar dosis únicas de iloprost de 2,5 μg y 5 μg , respectivamente. Asumiendo maniobras de respiración con fases de nebulización de 4 segundos, se estimó la cantidad de respiraciones requeridas para suministrar estas dosis. Para cada caso, el tiempo de inhalación total también se calculó basándose en la suposición de que la duración de cada maniobra de respiración es 10 segundos (dispositivos A y C) u 8 segundos (dispositivo B). Las cifras respectivas se dan en la tabla 2 (dosis de iloprost: 2,5 μg) y la tabla 3 (dosis de iloprost: 5,0 μg).

Debe apreciarse que el tiempo de inhalación total puede calcularse con respecto a la maniobra de respiración final de diferentes maneras que pueden conducir a resultados ligeramente diferentes. En las tablas 2 y 3, se obtuvo multiplicando el número calculado de respiraciones con la duración de una maniobra de respiración. Como alternativa, el tiempo de inhalación total podría calcularse teniendo en cuenta la longitud total de la última maniobra de respiración, ya que la última maniobra de respiración puede realizarse tal como para consumir el mismo tiempo que cualquier maniobra de respiración precedente mientras que solamente la fase de nebulización puede abreviarse para tener en cuenta que solamente una fracción restante de la dosis tiene que suministrarse. En otras palabras, el tiempo de inhalación total se calcularía sobre la base de la cantidad total de maniobras de respiración, redondeada a un entero. Opcionalmente, el tiempo de inhalación total también podría calcularse teniendo en cuenta solamente la fracción de la maniobra de respiración final que se requiere para nebulizar e inhalar la última fracción de la dosis de fármaco. En este caso, el tiempo de inhalación total calculado sería ligeramente más corto que el dado en las tablas 2 y 3.

Tabla 2

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Concentración de iloprost. [$\mu\text{g/ml}$]	10	20	10	20	10	20
Tiempo de nebulización [s]	17,8	9,7	23,6	12,0	16,4	6,5
N.º de respiraciones requeridas	4,5	2,4	5,9	3,0	4,1	1,6
Tiempo de inhalación total [s]	44,5	24,2	47,2	24,0	41,0	16,1

Tabla 3

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Concentración de iloprost. [$\mu\text{g/ml}$]	10	20	10	20	10	20
Tiempo de nebulización [s]	35,6	19,3	47,2	24,0	32,8	12,9
N.º de respiraciones requeridas	8,9	4,8	11,8	6,0	8,2	3,2
Tiempo de inhalación total [s]	89,1	48,3	94,4	48,0	81,9	32,3

Significativamente, todos los dispositivos de inhalación permitieron la inhalación en bolo de iloprost en un periodo de 2 minutos o menos. Ambas soluciones de iloprost, es decir, con una potencia de 10 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$, son adecuadas para este propósito. Tiempos de tratamiento particularmente cortos y convenientes resultan del uso de la potencia de 10 $\mu\text{g/ml}$ para administrar una dosis de 2,5 μg de iloprost, y de usar la potencia de 20 $\mu\text{g/ml}$ para

administra una dosis de 2,5 o 5 µg.

Para cada dispositivo, la distribución de los tamaños de partícula del aerosol emitido usando la composición de iloprost que tiene una potencia 10 µg/ml también se determinó por difracción láser, a partir de la cual se calculó el patrón de sedimentación pulmonar esperado basándose en el modelo de sedimentación ICRP (Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP publicación 66, Ann. ICRP 24, 1994; Guide for the Practical Application of the ICRP Human Respiratory Tract Model, ICRP Supporting Guidance 3, Ann. ICRP 32, 2002) usando el software descrito por Koebrich *et al.* (1994). Para propósitos de modelado, se asumió una edad de 25 años y una capacidad residual funcional (FRV) de 3.300 ml.

Los resultados del modelado de sedimentación se dan en la tabla 4. De acuerdo con el modelo, la sedimentación total es la suma de la sedimentación pulmonar y la sedimentación extratorácica, que solamente excluye la fracción de las partículas de aerosol (gotas) que se emiten, inhalan o exhalan sin sedimentación en ninguna parte de sistema respiratorio. La sedimentación pulmonar puede diferenciarse en sedimentación traqueobronquial, bronquial y alveolar. En el contexto de la presente invención, se cree que una alta fracción de sedimentación alveolar es particularmente valiosa en vista del efecto terapéutico deseado. Como se muestra en la tabla 4, todos los dispositivos consiguen un grado considerable de sedimentación pulmonar, y los dispositivos A y C parecen ser particularmente útiles porque muestran un grado muy alto de sedimentación alveolar.

Tabla 4

Dispositivo:	A	B	C
Sedimentación total [%]	89,4	60,3	92,1
Sedimentación extratorácica [%]	10,1	14,6	10,3
Sedimentación traqueobronquial [%]	10,0	8,5	10,8
Sedimentación bronquial [%]	18,5	13,0	19,7
Sedimentación alveolar [%]	50,9	24,2	51,2

Ejemplo 3

Se realizó un estudio piloto clínico para evaluar la seguridad y tolerabilidad de iloprost nebulizado administrado por inhalación en bolo de acuerdo con la invención con 4 pacientes. Los pacientes elegibles eran hombres y mujeres con hipertensión arterial pulmonar en edad de 18 a 70 años que tienen una presión arterial pulmonar (PAP) media mayor de 25 mm Hg, una resistencia vascular pulmonar (PVR) mayor de 240 dyn*s*cm⁻⁵, una presión venosa central (CVP) mayor de 3 mm Hg y una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) inferior a 12 mm Hg.

Se excluyeron pacientes con una contraindicación por cateterización cardíaca (tal como coagulopatía, trastorno hemorrágico, infección aguda, disritmia cardíaca severa), embarazo, presión sistólica sistémica por debajo de 110 mm Hg, función ventricular muy alterada con índice cardíaco por debajo de 1,8 l/min*m², y ausencia conocida de reactividad vascular pulmonar.

Los pacientes se controlaron por ECG, oximetría de pulso y medición no invasiva de la presión sanguínea. Se introdujo un catéter intracardiaco en la arteria pulmonar distal para medir PAP, CVP, PCWP y el rendimiento cardíaco. También se midió el ritmo cardíaco, la presión arterial sistémica (SAP), la resistencia vascular sistémica (SVR), los gases en sangre arterial y venosa central. Después de la determinación inicial de todos los parámetros, se ensayó la reactividad de la vasculatura pulmonar al oxígeno (2 a 4 l/min) y óxido nítrico (20 ppm).

Posteriormente, los pacientes inhalaron una única dosis de 2,5 µg de iloprost nebulizado en dos respiraciones consecutivas, usando el mismo sistema de inhalación y composición de iloprost como se describe en el ejemplo 1. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos y el estado clínico de los pacientes antes y hasta 30 minutos después de la inhalación. En ausencia de efectos adversos, se realizó una segunda maniobra de inhalación con 4 respiraciones consecutivas correspondiente a una dosis de 5 µg de iloprost, de nuevo seguida por un periodo de observación de al menos 30 minutos.

En resultado, se descubrió que todos los pacientes toleraban bien el tratamiento. Los efectos vasculares pulmonares terapéuticos (como se indica por cambios en PAP Y PVR, véanse las fig. 1 y fig. 2) fueron comparables con los observados después de tratamiento convencional con iloprost, es decir, inhalación lenta de iloprost. Lo mismo fue cierto para los efectos secundarios sistémicos (que se indican por cambios en SAP y SVR, véanse las fig. 3 y fig. 4).

Para comparaciones, Olschewski *et al.* (Chest 2003; 124:1294-1304) estudiaron, *inter alia*, cambios en PAP, PVR, SAP, y SVR en respuesta a nebulización convencional e inhalación de 5 µg de iloprost durante 10 a 12 minutos usando tres nebulizadores diferentes. Informaron de cambios en PVR máxima media que varían del -38,0% al -36,4%, dependiendo del nebulizador que se usaba. Los cambios de PAP máxima media eran del -21,8% al -18,5%. Los valores respectivos para los cambios en SAP variaban del -7,8% al -2,3% y los cambios en SVR máxima media eran del -24,6% al -17,0%, de nuevo dependiendo del nebulizador específico. Se presentaron resultados similares por Gessler *et al.* (Eur. Respir. J. 2001; 17:14-19).

Ejemplo 4

5 Se trataron seis pacientes adicionales que padecían hipertensión pulmonar (PH) con inhalación en bolo de iloprost como en el ejemplo 3. Estos pacientes adicionales mostraban etiologías diversas incluyendo hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar idiopática (iPAH), hipertensión arterial portopulmonar e hipertensión arterial tromboembólica crónica (CTEPH). En resultado, se confirmó que la inhalación en bolo de iloprost conseguía los efectos vasculares pulmonares deseados que eran muy comparables con los encontrados en el ejemplo 3. Además, no se observaron efectos adversos diferentes a los cambios en SAP y SVR que eran leves y comparables a los observados después de tratamiento convencional con iloprost, es decir, inhalación lenta de iloprost.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo seleccionado de iloprost y sales del mismo para su uso como un aerosol para administración pulmonar para su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar, en la que una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz de 1,5 µg a 5 µg del ingrediente activo se proporciona usando un inhalador adaptado o configurado para proporcionar dicha dosis en forma de aerosol para inhalación en bolo en un periodo de 2 minutos o menos y para emitir la composición en forma de aerosol a una tasa de al menos 5 µg por minuto.
2. Composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo seleccionado de iloprost y sales del mismo para su uso como un aerosol para administración pulmonar para su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar, en la que una cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz de 1,5 µg a 5 µg del ingrediente activo se proporciona usando un inhalador adaptado o configurado para proporcionar dicha dosis en forma de aerosol para inhalación en bolo en un periodo de 2 minutos o menos y para emitir la composición en forma de aerosol a una tasa de al menos 0,5 ml/min o más.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la inhalación de dicha cantidad requiere 12 o menos maniobras de respiración.
4. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la inhalación de dicha cantidad requiere 8 o menos maniobras de respiración.
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que se administra usando un inhalador que está adaptado para emitir, por fase de inhalación, un volumen predeterminado de aire sin aerosol inmediatamente después de un volumen predeterminado del aerosol.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el volumen predeterminado de aire sin aerosol se emite por el inhalador durante un periodo de 0,2 a 2 segundos al final de cada fase de inhalación.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el volumen predeterminado del aerosol se emite por el inhalador durante un periodo de 3 a 6 segundos por fase de inhalación.
8. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el inhalador se selecciona de inhaladores de dosis medida, inhaladores de bruma suave y nebulizadores de malla vibrante.
9. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la inhalación de la cantidad de la composición que comprende una única dosis eficaz requiere no más de cuatro maniobras de respiración.
10. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que tiene una potencia de 10 µg/ml o más.
11. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la potencia es de 10 µg/ml y una única dosis eficaz es de 2,5 µg, o en la que la potencia es de 20 µg/ml y una única dosis eficaz es de 5 µg.
12. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición se formula como una solución acuosa, que comprende opcionalmente, además:
- (a) un codisolvente, tal como etanol; y/o
 - (b) un agente de isotonicidad, tal como cloruro sódico; y/o
 - (c) un agente de ajuste del pH, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidróxido sódico o trometamina; y/o
 - (d) un agente estabilizante, tal como un antioxidante;
- y en la que la composición se convierte en aerosol por un inhalador de bruma suave o un nebulizador de malla vibrante.
13. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el paciente padece hipertensión arterial pulmonar.

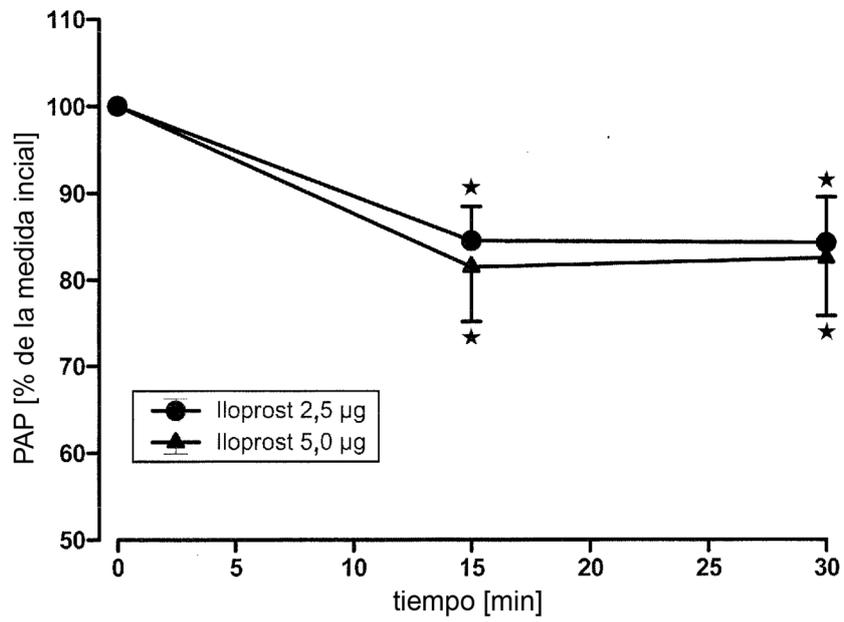


Fig. 1

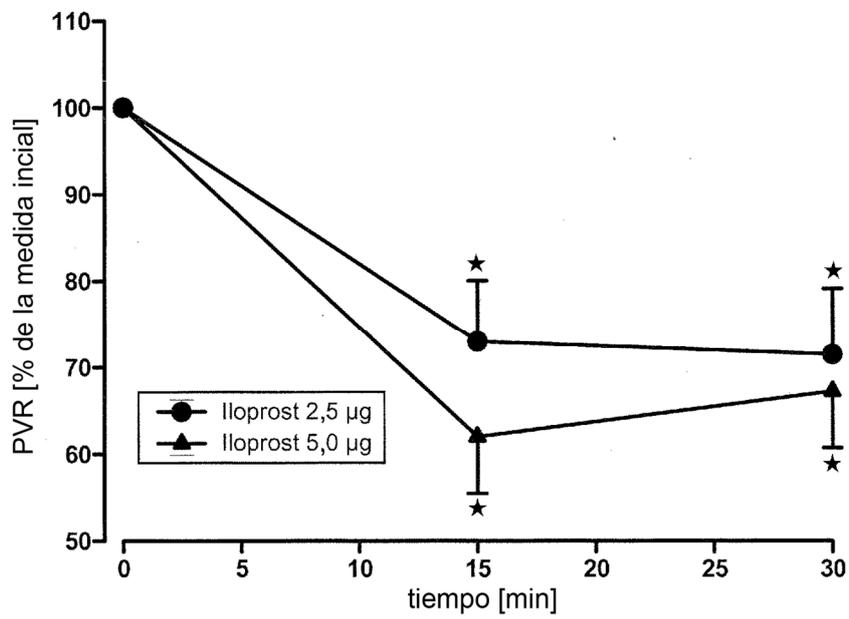


Fig. 2

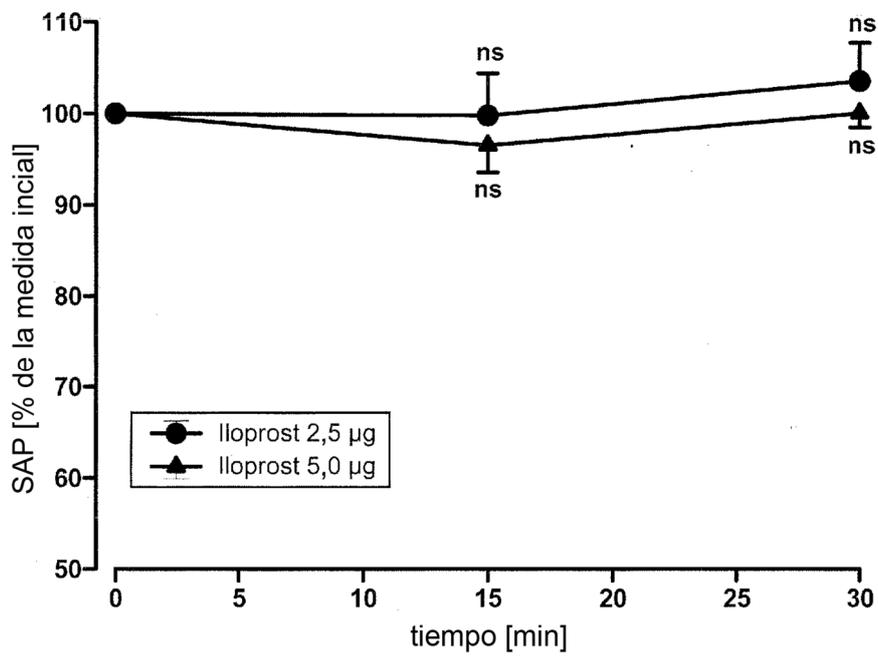


Fig. 3

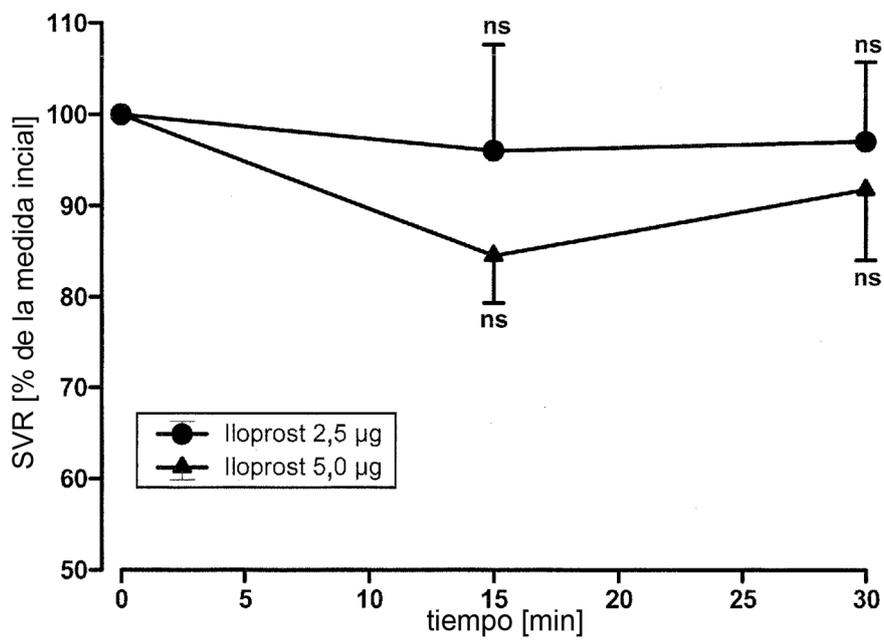


Fig. 4