

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 342**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2007 PCT/EP2007/001080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2007 WO07090646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2007 E 07703355 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 1991201**

54 Título: **Antibióticos nebulizados para terapia de inhalación**

30 Prioridad:

10.02.2006 EP 06002734

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

06.06.2018

73 Titular/es:

PARI PHARMA GMBH (100.0%)

MOOSSTRASSE 3

82319 STARNBERG, DE

72 Inventor/es:

KELLER, MANFRED y

AKKAR, ASLIHAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 342 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

Antibióticos nebulizados para terapia de inhalación

Campo de la invención

5 La invención se refiere a aerosoles farmacéuticos que son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, tales como los pulmones, los bronquios o las cavidades sinonasales. Se refiere también a composiciones farmacéuticas sólidas o líquidas y a kits para preparar dichos aerosoles.

Antecedentes de la invención

10 La administración de compuestos terapéuticos a los bronquios y a los pulmones ha sido utilizada principalmente para el tratamiento local de enfermedades y afecciones del sistema respiratorio, tales como asma y bronquitis. Más recientemente, se ha propuesto y buscado activamente la administración pulmonar de fármacos sistémicos, tales como la insulina, en programas de desarrollo de productos, que utilizan la gran área superficial de los pulmones para la absorción.

15 En general, los fármacos se pueden administrar al sistema respiratorio como polvos secos o líquidos aerosolizados, representando los líquidos o soluciones o dispersiones, tales como suspensiones de fármacos. Se han desarrollado diversos dispositivos para convertir una composición líquida o sólida en un aerosol y hacer posible la inhalación. Uno de los requisitos más importantes para cualquier dispositivo de este tipo es que sea capaz de conseguir un tamaño de partículas del aerosol que permita la deposición en el sitio objetivo, es decir, el sitio designado de acción o de absorción. Dependiendo de si el fármaco debe ser administrado a los bronquios o a los pulmones profundos, la gotita óptima o tamaño de partícula para las formulaciones típicas puede variar de aproximadamente 10 micras hasta menos de una micra; las partículas más grandes pueden ser útiles si su densidad es muy baja.

Los inhaladores de dosis medidas administran una dosis medida del fármaco en la forma de una suspensión de partículas pequeñas líquidas o sólidas, que se dispensa desde el inhalador mediante un propelente a presión. Dichos inhaladores se colocan en la boca y se activan para liberar el fármaco cuando el individuo hace una inspiración. Esto requiere una cierta cantidad de coordinación y puede ser, por lo tanto, inadecuado para los niños.

25 Los espaciadores o dispositivos de espaciamento, que están disponibles para uso con algunos inhaladores de aerosol, extienden el espacio entre el inhalador y la boca. Esto reduce la velocidad a la que viaja el aerosol hasta la parte posterior de la boca, dejando más tiempo para que el propelente se evapore y reduciendo, por lo tanto, el impacto del propelente sobre la parte posterior de la boca - que puede causar irritación- y haciendo posible que se inhale una mayor proporción de las partículas del fármaco. Existe también menos necesidad de coordinar la inspiración con la activación del inhalador. Los inhaladores activados por la respiración administran el fármaco, en la forma de un aerosol o un polvo seco, solamente cuando el usuario coloca su boca sobre la salida e inspira. Esto evita la necesidad de coordinar la inspiración con la pulsación del dispensador. La dosis de fármaco seguirá siendo medida o dosificada, y no depende del tamaño de la inspiración realizada.

35 Los inhaladores de polvo seco, por otro lado, se cargan con porciones del fármaco en forma de una formulación en polvo. Las dosis unitarias se pueden acomodar en cápsulas pequeñas. Cuando el inhalador es activado por un respiro hondo, se perfora una cápsula y un tipo de mecanismo de ventilador dispersa el polvo de modo que puede ser inhalado, como por ejemplo en los dispositivos comercialmente disponibles conocidos como "Spinhaler" y "Rotahaler". Otro dispositivo conocido como "Turbohalers" es ajustado a cartuchos que contienen dosis medidas de la formulación en polvo.

40 Las soluciones y suspensiones con base acuosa se inhalan normalmente con nebulizadores. Existen diversos tipos de nebulizadores disponibles comercialmente, o que están siendo desarrollados en la actualidad. Un tipo tradicional es el nebulizador a chorro, que todavía se utiliza en gran medida. Más recientemente, se han desarrollado nebulizadores de tipo ultrasónico y de membrana vibrante.

45 Aunque las terapias tradicionales de inhalación estaban dirigidas principalmente a la prevención y al tratamiento de enfermedades y afecciones alérgicas e inflamatorias del sistema respiratorio incluyendo el asma y la bronquitis obstructiva, más recientemente se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas. Por ejemplo, se ha sugerido el tratamiento local de infecciones pulmonares con antibióticos y la tobramicina ha sido el primer antibiótico aprobado para este uso, introducido satisfactoriamente en el tratamiento de ciertos tipos de infecciones severas o incluso potencialmente mortales. La tobramicina, que es suministrada como TobitTM, es una solución acuosa, apirógena, estéril, transparente, ligeramente amarilla, con el pH y la salinidad ajustados específicamente para la administración mediante un nebulizador reutilizable dirigido por aire comprimido. Está aprobada para el tratamiento de pacientes de fibrosis quística infectados con *Pseudomonas aeruginosa*.

55 Se han propuesto otras terapias con antibióticos pulmonares en las publicaciones científicas y de patentes. Por ejemplo, el documento WO 02/03998 describe formulaciones inhalables de antibióticos macrólidos, tales como eritromicilamina, para administración por aerosolización. Las formulaciones de eritromicilamina concentrada contienen una cantidad de eritromicilamina eficaz para tratar infecciones causadas por bacterias sensibles. También

se describen dispositivos de dosis unitarias que tienen un recipiente que comprende una formulación del antibiótico macrólido en un vehículo fisiológicamente aceptable. El documento describe además métodos para el tratamiento de infecciones pulmonares mediante dichas formulaciones administradas como un aerosol que tiene un diámetro mediano de masa aerodinámico predominantemente entre 1 y 5 micras.

En el documento WO 00/35461, se describe un método para el tratamiento de bronquitis crónica severa (bronquiectasia) que utiliza una formulación de antibiótico aminoglucósido concentrado. El método incluye administrar el antibiótico al espacio endobronquial de los pulmones, incluyendo los alveolos, en un aerosol o polvo seco que tiene un diámetro medio de masa, de forma predominante, entre 1 y 5 micras. El método comprende la administración del antibiótico en una concentración de una a diez mil veces más alta que la concentración mínima inhibitoria del organismo objetivo. Preferiblemente, el método comprende la administración endobronquial de tobramicina en aerosol para tratar infecciones por *Pseudomonas* en pacientes con bronquitis crónica severa.

Una gran variedad de bacterias Gram negativas causan graves infecciones pulmonares, y muchas de estas bacterias son o llegan a ser resistentes a los antibióticos utilizados comúnmente o a los antibióticos especializados incluyendo la tobramicina, y requieren tratamiento con nuevos tipos de antibióticos. Las infecciones pulmonares causadas por bacterias Gram negativas son particularmente peligrosas para los pacientes que tienen disminución de las respuestas inmunoprotectoras, tales como los pacientes con fibrosis quística (CF) y los pacientes con VIH, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquiectasia o aquellos que necesitan ventilación mecánica. Por lo tanto, las infecciones respiratorias bacterianas causadas por bacterias resistentes siguen siendo un problema importante, particularmente en pacientes con CF, COPD y con VIH. Por ejemplo, la infección pulmonar crónica con *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística es una causa importante de su alta mortalidad.

Para abordar la necesidad continua de una terapia eficaz para el tratamiento de infecciones bacterianas pulmonares agudas y crónicas causadas por bacterias Gram negativas y, en particular, las causadas, por ejemplo, por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a multifármacos, el documento WO 02/051356 propone el tratamiento local del sistema respiratorio mediante administración de una formulación concentrada del antibiótico monobactámico aztreonam como un aerosol inhalable, o como una formulación de polvo seco. Según el documento, aproximadamente 1 a 250 mg de aztreonam se pueden disolver en 1 a 5 ml de solución salina o de otra solución acuosa. La formulación se administra al espacio endobronquial de los pulmones como un aerosol que tiene partículas con un promedio de diámetro medio de masa predominantemente entre 1 y 5 micras, utilizando un nebulizador capaz de atomizar la solución de aztreonam en gotitas o partículas de los tamaños requeridos. Alternativamente, para la administración de un polvo inhalable seco, el aztreonam se muele o se seca por pulverización hasta el tamaño de partícula de 1 a 5 micras.

El documento US 2004/0009126 describe un sistema de inhalación para la prevención y el tratamiento de una infección intracelular en el pulmón. El sistema representa una formulación farmacéutica que comprende partículas coloidales tales como liposomas y complejos lipídicos cargados con un agente antiinfeccioso en combinación con un inhalador. El agente antiinfeccioso es, opcionalmente un antibiótico de las clases de penicilinas, tetraciclinas, quinolonas, cefalosporinas, monobactamas, aminoglucósidos, macrólidos, etc. El dispositivo de inhalación puede ser un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medidas o un nebulizador.

Aunque el documento sugiere compuestos activos potencialmente útiles para atacar a infecciones de los pulmones, esto requiere que se utilice una formulación que comprenda el fármaco en forma de partículas coloidales, en particular liposomas o complejos lipídicos. Dependiendo del compuesto activo específico que se seleccione, se pueden asociar una o más desventajas con sus enseñanzas.

El documento US 2006/0276473 describe composiciones en aerosol que comprenden la combinación de pentamidina con levofloxacino.

En un primer aspecto, un compuesto activo soluble en agua puede ser difícil de asociar de manera eficiente, con un sistema portador de fármaco coloidal basado en lípidos. En segundo lugar, las composiciones farmacéuticas para uso en inhalación deben ser estériles por razones de seguridad, mientras que las formulaciones sugeridas que comprenden sistemas portadores de fármacos coloidales basados en lípidos son difíciles de fabricar en forma estéril. En tercer lugar, se sugiere un intervalo de tamaño de las partículas del portador de hasta 2 micras, lo cual implica una considerable dificultad con respecto a convertir la formulación en un aerosol que tenga una distribución de tamaño de partícula en un intervalo que sea adecuado para la administración del aerosol a los pulmones. En cuarto lugar, los sistemas portadores de fármacos coloidales basados en lípidos, normalmente requieren una gran carga de excipientes con respecto al contenido de ingrediente activo; y si la dosis del ingrediente activo es relativamente alta como en el caso de muchos compuestos anti-infecciosos (por ejemplo, en comparación con los corticosteroides o los betamiméticos para inhalación), el contenido resultante de excipientes - en particular de lípidos anfífilos - en cualquier formulación líquida con base acuosa dará como resultado una viscosidad, que es demasiado alta para permitir una aerosolización eficiente. Por otra parte, si dicha formulación se diluye para disminuir la viscosidad y hacer posible una aerosolización más eficiente, el volumen del líquido aumentará, lo que potencialmente extenderá el tiempo de inhalación requerido más allá de lo aceptable.

Por lo tanto, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas, aerosoles y kits terapéuticos adicionales que sean adecuados para la prevención, control o tratamiento de infecciones de las vías respiratorias y que superen una o más de las desventajas de las terapias conocidas actualmente. Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar dichas composiciones, aerosoles y kits. Objetivos adicionales resultarán más claros en base a la siguiente descripción y a las reivindicaciones de la patente.

Sumario de la invención

La invención proporciona un aerosol farmacéutico para administración nasal, sinonasal o pulmonar que comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa. La fase dispersa líquida consiste en gotitas acuosas que comprenden 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio. Las gotitas de la fase dispersa tienen un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm , presentando la distribución del tamaño de gotita una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica líquida a partir de la cual se puede preparar dicho aerosol. La composición líquida comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y un volumen de no más de aproximadamente 10 ml y, más preferiblemente menos de 5 ml de la composición comprende una dosis eficaz del compuesto activo.

Además, la invención proporciona un kit que comprende un nebulizador y la composición líquida descrita anteriormente, en donde el nebulizador está adaptado para aerosolizar la composición líquida en un aerosol como se ha descrito antes.

La invención describe además un método de preparación de un aerosol para administrar a una persona que necesite tratamiento o profilaxis nasal, sinonasal o pulmonar con antibióticos. El método comprende la etapa de proporcionar una composición farmacéutica líquida que comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y una dosis eficaz del compuesto activo en un volumen de no más de aproximadamente 10 ml y, más preferiblemente menos de 5 ml, y la etapa de proporcionar un nebulizador capaz de aerosolizar dicha composición farmacéutica líquida a una velocidad de salida total de al menos 0,1 ml/min, estando además adaptado el nebulizador para emitir un aerosol que comprende una fase dispersa que tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm y una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0. En una etapa posterior, se hace funcionar el nebulizador para aerosolizar la composición líquida, proporcionando de este modo un aerosol farmacéutico que puede ser inhalado por un paciente que necesite tratamiento con antibióticos.

El compuesto activo es levofloxacino, incluyendo sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Según un primer aspecto, la invención proporciona un aerosol farmacéutico para administración nasal, sinonasal o pulmonar que comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa, en donde la fase dispersa líquida consiste en gotitas acuosas que comprenden 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio. La fase dispersa se caracteriza además por un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm y una desviación estándar geométrica de la distribución del tamaño de gotitas en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0.

Como se utiliza en la presente memoria, un aerosol es una dispersión de una fase sólida o líquida en una fase gaseosa. La fase dispersa, denominada también fase discontinua, comprende múltiples partículas sólidas o líquidas. En general, el tamaño de partícula de la fase dispersa es, típicamente (considerablemente) menos de aproximadamente 100 μm . Los dos tipos físicos básicos de aerosoles, es decir, las dispersiones sólidas y líquidas en una fase gaseosa, se pueden utilizar como aerosoles farmacéuticos. Los ejemplos de aerosoles que representan partículas sólidas en una fase gaseosa son aquellos emitidos por inhaladores de polvo seco (los DPI). Por contraste, los inhaladores y nebulizadores presurizados de dosis medidas, administran aerosoles cuya fase dispersa es líquida.

Según la presente invención, el aerosol comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa. Dichos aerosoles se denominan a veces "aerosoles líquidos" o, probablemente de manera más apropiada, líquidos aerosolizados. Se debe tener en cuenta que el requisito de una fase dispersa líquida no excluye la presencia de una fase sólida. En particular, la fase dispersa líquida puede representar por sí misma una dispersión, tal como una suspensión de partículas sólidas en un líquido.

La fase continua gaseosa se puede seleccionar de cualquier gas o mezcla de gases que sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la fase gaseosa puede ser simplemente aire o aire comprimido, que es lo más común en la

terapia de inhalación que utiliza nebulizadores como generadores de aerosol. Alternativamente, se pueden utilizar otros gases y mezclas de gases, tales como aire enriquecido con oxígeno, o mezclas de nitrógeno y oxígeno. Lo más preferido es el uso de aire como fase continua gaseosa.

- 5 Un compuesto activo es un compuesto o mezcla de compuestos naturales, derivados por bio-tecnología o sintéticos, útiles para el diagnóstico, prevención, control o tratamiento de una enfermedad, afección o síntoma de un animal, en particular de un ser humano. Otros términos que pueden ser utilizados como sinónimos de compuesto activo incluyen, por ejemplo, ingrediente activo, ingrediente activo farmacéutico, compuesto terapéutico, sustancia farmacológica, fármaco y similares.

- 10 Según la invención, el compuesto activo es levofloxacino, que es un compuesto antibiótico seleccionado del grupo de los antibióticos quinolonas. Los antibióticos quinolonas, denominados también fluoroquinolonas o antibióticos fluoroquinolonas, representan una clase de antibióticos de amplio espectro que están químicamente más o menos relacionados con el ácido nalidíxico. Las quinolonas actúan inhibiendo la DNA-girasa bacteriana o la enzima topoisomerasa IV, o ambas. En consecuencia, inhiben la replicación de DNA y actúan de manera bactericida.

El aerosol comprende la quinolona de segunda generación, levofloxacino.

- 15 Se debe tener en cuenta que, en la presente descripción, levofloxacino se debe entender que incluye las respectivas sales, solvatos, isómeros estructurales y estereoisómeros.

- 20 Las sales, derivados, solvatos e isómeros son todas las categorías de formas en las que un principio activo puede ser utilizado como un ingrediente activo en una composición farmacéutica. Las sales son compuestos neutros compuestos de iones, es decir, cationes y aniones. Si el principio activo puede actuar como un ácido, se pueden formar sales potencialmente útiles con cationes inorgánicos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio o con cationes orgánicos tales como los derivados de arginina, glicina, etilendiamina, y lisina. Si el principio activo puede actuar como una base, se pueden formar sales potencialmente útiles con aniones inorgánicos tales como cloruro, fosfato (monobásico o dibásico), sulfato, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, maleato, fumarato, metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietil-sulfonato, n-propilsulfonato, isopropilsulfonato, lactato, malato o citrato.

Los derivados se definen, de forma amplia, como compuestos que son químicamente y funcionalmente similares a un compuesto original. Por ejemplo, los profármacos se pueden entender como derivados de compuestos activos o principios activos que se convierten en las respectivas especies farmacológicamente activas *in vivo*, tal como por hidrólisis u oxidación química o enzimática. Otros ejemplos de derivados son los conjugados, análogos y mimicos.

- 30 Los solvatos son compuestos formados por solvatación, es decir, por la combinación de compuestos activos con moléculas de un disolvente. Un ejemplo de un disolvente común es el agua, y los hidratos son ejemplos bien conocidos de solvatos farmacéuticamente aceptables. Como se utilizan en la presente memoria, los hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y cualquier otra estequiometría.

- 35 Los isómeros son moléculas con la misma fórmula química y a menudo con los mismos tipos de enlaces entre átomos, pero en los cuales los átomos están ordenados de manera diferente. Muchos isómeros comparten propiedades similares, pero no siempre idénticas. Como se utilizan en la presente memoria, los isómeros incluyen isómeros estructurales y estereoisómeros. En los isómeros estructurales, los átomos o grupos funcionales están unidos de diferentes maneras, mientras que en los estereoisómeros la estructura de enlace es la misma, pero el posicionamiento geométrico de los átomos y grupos funcionales en el espacio es diferente. Los estereoisómeros incluyen los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros) en donde los diferentes isómeros son imágenes en el espejo uno de otro, y los diastereoisómeros y otros isómeros geométricos en donde los grupos funcionales en el extremo de una cadena pueden estar rotados de diferentes maneras.

El compuesto activo es levofloxacino, incluyendo una vez más sus sales, solvatos e isómeros, farmacéuticamente aceptables.

- 45 El aerosol de la invención es para administración pulmonar, nasal o sinonasal. La nariz es, anatómicamente, una protuberancia de los vertebrados que aloja las fosas nasales u orificios que admiten y expulsan aire para la respiración. En los seres humanos, como en la mayoría de los demás mamíferos, aloja también los pelos de la nariz, que capturan las partículas contaminantes transportadas por el aire y evitan que lleguen a los pulmones. Dentro y detrás de la nariz están la mucosa olfativa y los senos paranasales. Detrás de la cavidad nasal, el aire pasa entonces a través de la faringe, es compartido con el sistema digestivo y después pasa al resto del sistema respiratorio.

- 50 Los senos paranasales consisten en cuatro pares de cavidades o espacios llenos de aire dentro de los huesos del cráneo y de la cara. Se dividen en subgrupos que se denominan según los huesos en los que están situados: (1) los senos maxilares, denominados también los antros, que están localizados debajo de los ojos, en el maxilar superior; (2) los senos frontales que se encuentran por encima de los ojos, en el hueso de la frente; (3) los senos etmoides, colocados entre la nariz y los ojos, hacia atrás en el cráneo; y (4) los senos esfenoides, que están más o menos en el centro de la base del cráneo. Aunque la función principal de los senos no está completamente clara, parece ser

que disminuyen el peso relativo de la parte frontal del cráneo, calientan y humidifican el aire inhalado antes de que llegue a los pulmones, aumentan la resonancia de la voz y, quizás, proporcionan un amortiguador contra los golpes en la cara.

5 La cavidad nasal y los senos paranasales están recubiertos con mucosa. Las mucosas, o membranas mucosas, son revestimientos epiteliales cubiertos de mucosidad. Las mucosas de la cavidad nasal y de los senos paranasales se ven afectadas a menudo por infecciones bacterianas tanto de bacterias Gram positivas como de bacterias Gram negativas, y el aerosol de la invención proporciona mejores medios para administrar a estas membranas agentes activos terapéuticamente útiles.

10 En otra realización preferida, el aerosol es para administración pulmonar, la cual se logra, preferiblemente a través de la inhalación oral del aerosol. Como se utiliza en la presente memoria, administración pulmonar significa la administración del aerosol a cualquier parte o funcionalidad de los pulmones, incluyendo los llamados pulmones profundos, los pulmones periféricos, los alveolos, los bronquios y los bronquiolos.

Las afecciones de las regiones objetivo nasal, sinonasal o pulmonar, en las que la prevención, control o tratamiento de un ser humano utilizando el aerosol de la invención es potencialmente útil, incluyen, por ejemplo:

15 - Sinusitis o rinosinusitis aguda o crónica, con o sin exacerbaciones agudas, posiblemente debida a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Moraxella catarrhalis*;

- Exacerbaciones bacterianas agudas en bronquitis crónica o en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, posiblemente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza* o *Moraxella catarrhalis*;

20 - Neumonía nosocomial, posiblemente debida a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Streptococcus pneumoniae*; y

- Neumonía adquirida en la comunidad, posiblemente debida a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Mycoplasma pneumoniae*.

25 En particular, en pacientes inmunodeprimidos, tales como personas que sufren infección por VIH, pacientes sensibles, personas que reciben fármacos inmunodepresivos, o pacientes con fibrosis quística, el aerosol de la invención puede ser útil no sólo para el tratamiento o control de una infección bacteriana existente, sino para la prevención o profilaxis de dicha infección.

30 El aerosol se caracteriza, además, porque su fase dispersa líquida presenta un diámetro mediano de masa en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 µm, con una desviación estándar geométrica del tamaño de la gotita en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0. El diámetro mediano de masa (MMD), como se utiliza aquí, es el diámetro mediano de masa de la fase dispersa líquida medido por difracción de láser. Se conocen y están disponibles comercialmente, diversos aparatos analíticos apropiados para determinar el diámetro mediano de masa, tales como el Malvern MasterSizer X o Malvern SprayTec. La distribución geométrica incluyendo la desviación estándar geométrica (GSD) de las partículas o gotitas líquidas aerosolizadas se puede determinar simultáneamente con el diámetro mediano de masa. La desviación estándar geométrica describe cómo está dispersado un conjunto de números cuyo promedio preferido es la media geométrica.

35 En una de las realizaciones preferidas, el aerosol es para administración pulmonar, y presenta un diámetro mediano de masa, MMD, en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5 µm y una desviación estándar geométrica en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8. Más preferiblemente, el aerosol de la invención, si se adapta para administración pulmonar, tiene un MMD en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,0 y una desviación estándar geométrica en el intervalo de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,6. Se ha encontrado que cada uno de estos conjuntos de combinaciones es particularmente útil para alcanzar una concentración de fármaco local alta en los pulmones, incluyendo los bronquios y bronquiolos, con respecto a la cantidad de fármaco que es aerosolizada.

40 En otra realización preferida, el aerosol es para administración sinonasal. Según esta realización, el diámetro mediano de masa está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2,5 a 4,5 µm, en otras de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 µm, o de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 3,5 µm, respectivamente. Para esta realización, también es preferible que la desviación estándar geométrica esté en el intervalo de aproximadamente 2,3 a aproximadamente 3,0 o, más preferiblemente, al menos aproximadamente 2,4, o al menos aproximadamente 2,5, respectivamente. Adicionalmente, si el aerosol es para administración en los senos o sinonasal, es preferible que pulse (o vibre) con una frecuencia seleccionada. Como se usa en la presente memoria, la pulsación de un aerosol se entiende como un cambio periódico de presión. Preferiblemente, la pulsación es regular, es decir, el intervalo de tiempo entre los picos de presión es aproximadamente constante. La amplitud de la pulsación de presión puede ser también relativamente constante, al menos con respecto a la generación y emisión del aerosol pulsante desde el generador de aerosol. Preferiblemente, la presión del aerosol pulsa con una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 90 Hz. Según algunas de las realizaciones preferidas

actualmente, la presión también puede pulsar a una frecuencia en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 Hz, o de 10 a aproximadamente 55 Hz, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 Hz. En una realización adicional, el aerosol vibra a una frecuencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 55 Hz, tal como de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 Hz, por ejemplo, aproximadamente 44 Hz.

- 5 Se ha encontrado que un aerosol vibrante entra en los senos paranasales después de la inhalación nasal con mucha más amplitud que un aerosol convencional que tiene una presión sustancialmente constante, siempre que los tamaños apropiados de las partículas se seleccionen como se ha indicado anteriormente. Los tamaños más grandes de partícula conducirán a una pequeña deposición en los senos, pero a una gran deposición sobre la mucosa nasal, mientras que los tamaños muy pequeños de partícula permiten que las gotitas de aerosol entren en los senos
10 siguiendo el gradiente de presión de un pulso de presión, pero también su salida de los senos sin que sean depositadas allí.

- En otra realización preferida, el aerosol se emite desde un generador de aerosol a una velocidad de al menos aproximadamente 0,1 ml/min. En otra realización, la velocidad de salida (total), que describe la velocidad a la que es emitido el aerosol desde el generador de aerosol, es al menos de aproximadamente 0,150 ml/min, o al menos de
15 aproximadamente de 150 mg/min para aquellos aerosoles líquidos cuya densidad es, para fines prácticos, próxima a 1, es decir, dentro del intervalo de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05. En realizaciones adicionales, la velocidad de salida es de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/min, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 750 mg/min, respectivamente.

- Los generadores de aerosol apropiados, en particular los nebulizadores, que son adecuados para generar el aerosol descrito en la presente memoria a una velocidad de 0,1 ml/min o más, serán analizados en detalle de aquí en adelante.

- El aerosol puede comprender opcionalmente, al menos un compuesto activo adicional que puede ser seleccionado, por ejemplo, de fármacos antibióticos no quinolónicos, inhibidores de las bombas de flujo, compuestos que actúan contra las biopelículas bacterianas, antifúngicos, antivirales, inmunomoduladores, tensioactivos pulmonares, beta
25 agonistas, anticolinérgicos, mucolíticos, heparinoides, antiinflamatorios y antialérgicos.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica líquida para preparar un aerosol como se ha descrito anteriormente. La composición líquida comprende una dosis unitaria del compuesto activo en un volumen de no más de aproximadamente 10 ml.

- Como se define en la presente memoria, una composición farmacéutica líquida es un material líquido que comprende al menos un compuesto activo y al menos un excipiente farmacológicamente sustancialmente inerte farmacéuticamente aceptable. Se debe observar que el término "composición líquida" no significa necesariamente que no haya presente ningún material sólido. Por ejemplo, una suspensión líquida que representa una dispersión de partículas sólidas en una fase continua líquida también está cubierta por la expresión.

- Preferiblemente, la composición líquida a partir de la cual se prepara el aerosol es una composición acuosa, lo que significa que el agua representa el constituyente líquido predominante de la composición. Si es posible, se deben evitar los disolventes y co-disolventes que no sean agua. En otra realización, la composición comprende al menos un 80 % en peso de agua. En otra realización más, al menos aproximadamente el 90 % en peso de los constituyentes líquidos de la composición es agua.

- Si no se puede evitar la incorporación de un disolvente, el excipiente se debe seleccionar cuidadosamente y en consideración de su aceptabilidad fisiológica. Por ejemplo, si la composición se destina al tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal, puede ser aceptable el uso de una cantidad limitada de etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol como disolvente no acuoso. Según las realizaciones más preferidas actualmente, sin embargo, la composición está sustancialmente libre de dichos disolventes, y en particular de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

- Como se ha mencionado, el volumen de la composición líquida, que comprende una dosis eficaz, o una dosis unitaria, del ingrediente activo no es más de aproximadamente 10 ml. Más preferiblemente, el volumen es aproximadamente 5 ml o menos. Esto es para asegurar la conveniencia y el cumplimiento terapéutico del paciente: volúmenes de más de 5 ml se asocian con tiempos de inhalación relativamente largos que no son bien aceptados por muchos pacientes, con la excepción quizá de los pacientes que sufren de afecciones agudas particularmente graves. Según una realización adicional, el volumen de la composición líquida que comprende una dosis eficaz del compuesto activo es aproximadamente 4 ml o menos, y en una realización adicional más, es aproximadamente 2,5 ml o menos. Además, el tiempo de tratamiento de inhalación necesario para depositar una dosis terapéutica eficaz ya sea en las cavidades sinusoidales o ya sea en el pulmón es menos de 15 min y, más preferiblemente menos de 10 min y, de forma ideal, menos de 5 minutos.

- La viscosidad dinámica de la composición líquida tiene influencia sobre la distribución del tamaño de partícula del aerosol formado por nebulización y sobre la eficacia de la nebulización. La viscosidad se debe ajustar preferiblemente a un intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 mPas. Según otra realización, la viscosidad dinámica está en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5 mPas.

Para obtener un aerosol que sea altamente adecuado para los usos preferidos descritos en la presente memoria, la tensión superficial de la composición líquida de la invención debe ser ajustada preferiblemente al intervalo de aproximadamente 25 a 80 mN/m, y preferiblemente al intervalo de aproximadamente 30 a 75 mN/m. En este contexto, se debe tener en cuenta que, en la parte más baja de este intervalo, se puede esperar una capacidad de la preparación particularmente buena para esparcirse sobre las membranas mucosas, pero que la calidad del aerosol y la eficacia de la nebulización se pueden ver afectadas de manera adversa.

Por otro lado, si fuera necesaria la incorporación de un tensioactivo, por ejemplo, para estabilizar o solubilizar un agente activo poco soluble, difícilmente se puede evitar que la tensión superficial sea reducida bastante marcadamente por debajo de la del agua o de una solución tampón fisiológica. Por lo tanto, puede que se tenga que encontrar un compromiso en cada caso dependiendo del compuesto activo y de la aplicación que se pretende.

Para ser bien tolerado, un aerosol debe tener, en la medida de lo posible, una tonicidad u osmolalidad fisiológica. Por lo tanto, puede ser deseable incorporar un excipiente osmóticamente activo para controlar la osmolalidad del aerosol. Se debe seleccionar el contenido de este excipiente (o excipientes, si se utiliza una combinación de sustancias) para producir una osmolalidad del aerosol que no se desvíe demasiado de la de los fluidos fisiológicos, es decir, de aproximadamente 290 mOsmol/kg. Sin embargo, en casos individuales, se tiene que encontrar una vez más un compromiso entre las necesidades fisicoquímicas o farmacéuticas por un lado y los requisitos fisiológicos por otro lado. Además, se cree que la administración del aerosol sinonasal no es tan problemática en términos de osmolalidad como lo es, por ejemplo, la administración de aerosoles al pulmón profundo. En general, puede ser aceptable una osmolalidad en el intervalo de hasta 800 mOsmol/kg. En particular, es preferible una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 600 mOsmol/kg. En realizaciones adicionales, la osmolalidad está incluso más próxima al valor fisiológico, es decir, de aproximadamente 220 a aproximadamente 400 mOsmol/kg.

Para alcanzar una eficacia particularmente alta contra las bacterias en las regiones objetivo, puede ser útil aumentar la retención local de la composición después de la deposición del aerosol. Por ejemplo, un tiempo de residencia prolongado de la composición depositada en los pulmones puede llevar a una exposición continua más alta de los patógenos al agente antibiótico. Al mismo tiempo, puede reducir la frecuencia necesaria de administración y, de esta forma, aumentar la conveniencia y el cumplimiento terapéutico del paciente.

Se pueden seguir diversas estrategias de formulación para alcanzar una retención prolongada. En primer lugar, es posible incorporar un compuesto activo muy soluble en agua en una forma sólida menos soluble, tal como en la forma de una sal poco soluble. Esto requerirá que el compuesto esté presente en el aerosol en una forma sin disolver, tal como en forma de una micro o nanosuspensión. Después de la deposición de las gotitas de aerosol, la fase líquida de la composición se combina con un fluido fisiológico, por ejemplo, mucosidad, y permite que se disuelva el fármaco.

En una de las realizaciones preferidas, el compuesto activo se formula con un excipiente polimérico para efectuar una liberación lenta y una retención local prolongada. Los polímeros potencialmente adecuados incluyen, en particular, polímeros farmacéuticamente aceptables solubles en agua o dispersables en agua, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, alginato, carragenina, galactomanano, goma tragacanto, agar, goma arábica, goma guar, goma xantano, pectina, carboximetilamilopectina, quitosano, dextrano, poliácido, polimetacrilato, copolímero de metacrilato, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinilo y polivinilpirrolidona, y mezclas de cualquiera de éstos.

Uno de los excipientes poliméricos actualmente preferidos es el quitosano. El quitosano es un polisacárido lineal compuesto de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina unidas con enlaces β -(1-4) distribuidas aleatoriamente. El quitosano se produce por desacetilación de la quitina, que es el elemento estructural del exoesqueleto de los crustáceos y otros animales. El grado de desacetilación en los quitosanos útiles según la invención está en el intervalo 60-100 % y, más preferiblemente es al menos aproximadamente 75 %. El grupo amino en el quitosano tiene un valor pKa de aproximadamente 6,5, de modo que el quitosano normalmente está cargado positivamente y es soluble en un medios acuosos neutros o ácidos. El quitosano tiene también propiedades bioadhesivas ya que interactúa con superficies cargadas negativamente tales como las membranas de las mucosas, lo que puede contribuir además a su utilidad en la composición de la invención.

Si se selecciona el quitosano como un excipiente de la composición líquida, su contenido debe ser preferiblemente suficientemente bajo para no exceder una viscosidad dinámica de aproximadamente 3 mPas para permitir una aerosolización eficiente. Como el efecto del excipiente sobre la viscosidad dependerá del grado específico del quitosano en términos de peso molecular y grado de desacetilación, pero también del pH de la composición y de otros excipientes que puedan estar presentes. Para la mayoría de los grados de quitosano, es preferible que el contenido en la composición no sea más de aproximadamente 0,5 % en peso. En otra realización, el contenido de quitosano está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 % en peso. Todavía en otra realización, está en el intervalo de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,1 % en peso.

- Un polímero adicional soluble en agua que está entre los excipientes preferidos de la composición se selecciona del grupo de éteres de celulosa solubles en agua, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa es particularmente preferida. El éter de celulosa puede ser el único excipiente polimérico de la composición, o puede ser incorporado en combinación con otro polímero tal como quitosano.
- Si se selecciona un éter de celulosa tal como la hidroxipropilmetilcelulosa como uno de los excipientes, se aplica la misma guía que se ha dado para seleccionar el contenido de quitosano: se debe tener cuidado de que la viscosidad dinámica resultante no exceda preferiblemente de un valor de más o menos 3 mPas, ya que, de lo contrario, la aerosolización será más difícil. Una vez más, el grado exacto del polímero y la presencia de otros excipientes se deben tener en cuenta cuando se calcule el contenido de polímero. Como regla general, para la mayoría de los grados de hidroxipropilmetilcelulosa, es preferible que el contenido en la composición líquida no sea más de aproximadamente 1 % en peso. En otra realización, el contenido se selecciona en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % en peso.
- Se ha encontrado que el excipiente o excipientes poliméricos, como se han descrito anteriormente, tienen un efecto sobre la liberación del compuesto activo de la formulación, o sobre el tiempo de residencia local de la composición después de la deposición en el tejido objetivo, o sobre ambos. De esta manera, también afectan a la biodisponibilidad local del compuesto activo y a la exposición de los microorganismos.
- Potencialmente, otros excipientes además de los polímeros también pueden tener estos efectos beneficiosos. Por ejemplo, los agentes complejantes pueden, de modo similar a los excipientes poliméricos, prolongar la liberación del compuesto activo. Lo mismo ocurre para ciertos compuestos anfífilos, en particular los lípidos anfífilos que pueden formar diversos tipos de estructuras coloidales que interactúan con el ingrediente activo y mejoran su tiempo de residencia en la región objetivo.
- Los ejemplos de agentes complejantes potencialmente adecuados incluyen las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades de α -D-glucopiranosas enlazadas en (α -1,4). Comprenden una cavidad central relativamente hidrófoba y una región externa hidrófila. Debido a que las unidades monoméricas no pueden rotar libremente en los enlaces α -1,4, la forma de las moléculas es más cónica que cilíndrica, con los grupos hidroxilos primarios localizados en la parte más pequeña y los grupos hidroxilos secundarios en la parte más grande del cono.
- Las ciclodextrinas más comunes son α -, β -, y γ -ciclodextrinas con 6, 7 y 8 unidades de glucopiranosas, respectivamente. Los diámetros de las cavidades son aproximadamente 4,7 a 5,3 Å para α -ciclodextrinas, 6,0 a 6,5 para β -ciclodextrinas, y 7,5 a 8,3 para γ -ciclodextrinas. Las ciclodextrinas no derivatizadas presentan solubilidades acuosas de aproximadamente 145 mg/ml (α -ciclodextrina), 18,5 mg/ml (β -ciclodextrina), y 232 mg/ml (γ -ciclodextrina) a 25 °C.
- Las ciclodextrinas son conocidas por su capacidad para formar complejos de inclusión con moléculas más pequeñas. Si las propias moléculas hospedantes son poco solubles en agua, pueden llegar a ser solubilizadas en la forma de dichos complejos de inclusión con ciclodextrinas. Se han formulado satisfactoriamente varios agentes farmacéuticos en productos farmacéuticos comercializados que incorporan ciclodextrinas como agentes mejoradores de la solubilidad.
- Los ejemplos de ciclodextrinas potencialmente útiles incluyen las ciclodextrinas no derivatizadas, pero también las derivadas cuyos grupos hidroxilo se alquilan o hidroxialquilan, se esterifican, o eterifican, tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sulfobutil- β -ciclodextrina, sulfobutil- γ -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, y metil- β -ciclodextrina. Son particularmente preferidas actualmente 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, y sulfobutil- β -ciclodextrina, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, y γ -ciclodextrina.
- Otros agentes complejantes potencialmente adecuados incluyen sales de metales divalentes o multivalentes, en particular sales de calcio, magnesio, y aluminio, y agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético incluyendo sus sales y derivados. Además, las sales de metales divalentes o multivalentes pueden funcionar también como estabilizantes de los complejos formados por compuestos activos y polímeros, tales como quitosano.
- Los ejemplos de excipientes anfífilos potencialmente adecuados incluyen, en particular, los fosfolípidos. Los fosfolípidos se pueden definir como lípidos anfífilos que contienen fósforo. Conocidos también como fosfatidos, desempeñan un importante papel en la naturaleza, en particular, como constituyentes que forman una doble capa de las membranas biológicas. Los fosfolípidos, que son químicamente derivados de ácido fosfatídico existen ampliamente, y también son utilizados comúnmente con fines farmacéuticos. Este ácido es un glicerol-3-fosfato normalmente (doblemente) acilado, en el cual los residuos de ácido graso pueden ser de diferente longitud. Los derivados de ácido fosfatídico incluyen, por ejemplo, las fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en las cuales el grupo fosfato está adicionalmente esterificado con colina, además las fosfatidiletanolaminas, fosfatidil inositoles etc. Las lecitinas son mezclas naturales de diversos fosfolípidos que normalmente tienen una alta proporción de fosfatidilcolinas. Dependiendo de la fuente de una lecitina particular y de su método de extracción y/o enriquecimiento, estas mezclas

pueden comprender también cantidades importantes de esteroides, ácidos grasos, triglicéridos y otras sustancias.

Los fosfolípidos adecuados son también aquellos que son adecuados para la administración por inhalación debido a sus propiedades fisiológicas. Estos comprenden, en particular, mezclas de fosfolípidos que se extraen en forma de lecitina de fuentes naturales tales como las semillas de soja o la yema de huevos de gallina, preferiblemente en forma hidrogenada y/o libres de lisolecitinas, así como fosfolípidos purificados, enriquecidos o preparados por síntesis parcial, preferiblemente con ésteres de ácidos grasos saturados. Son particularmente preferidos, los fosfolípidos zwitteriónicos de cadena media a larga purificados, enriquecidos, o preparados por síntesis parcial, los cuales están principalmente libres de insaturación en las cadenas de acilo y libres de lisolecitinas y peróxidos. De las mezclas de fosfolípidos, la lecitina es particularmente preferida. Los ejemplos de compuestos puros o enriquecidos son dimiristoil fosfatidil colinas (DMPC), diestearoil fosfatidil colina (DSPC) y dipalmitoil fosfatidil colina (DPPC).

Opcionalmente, la composición líquida puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes osmóticos, en particular sales inorgánicas; excipientes para ajustar o tamponar el pH, tales como sales orgánicas o inorgánicas, ácidos y bases; agentes aumentadores de volumen y auxiliares de liofilización, tales como sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y otros alcoholes de azúcar; estabilizantes y antioxidantes, tales como vitamina E o derivados de vitamina E, licopeno y sus derivados, ácido ascórbico, sulfitos, hidrogenosulfitos, ésteres de ácido gálico, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno; tensioactivos iónicos y no iónicos, incluyendo fosfolípidos, tales como los tensioactivos descritos anteriormente; además agentes enmascaradores del sabor, disgregantes, agentes colorantes, edulcorantes y saborizantes.

En una de las realizaciones preferidas, se incorporan a la composición uno o más agentes osmóticos tales como cloruro de sodio para ajustar la osmolalidad hasta un valor en el intervalo preferido como se ha indicado anteriormente en la presente memoria.

En otra realización, la composición comprende al menos un excipiente para ajustar el pH. Para proporcionar un aerosol bien tolerado, la preparación según la invención se debe ajustar a un valor de pH euhídrico. El término "euhídrico" ya implica que puede existir una diferencia entre las necesidades farmacéuticas y las fisiológicas de modo que se tiene que encontrar un compromiso que garantice, por ejemplo, que la preparación es, desde un punto de vista económico, suficientemente estable durante el almacenamiento, pero, por otro lado, es ampliamente bien tolerada. Preferiblemente, el valor del pH permanece en la región ligeramente ácida a neutra, es decir, entre valores de pH de aproximadamente 4 a 8. Se debe tener en cuenta que las desviaciones hacia un entorno débilmente ácido pueden ser mejor toleradas que los desplazamientos del valor del pH a la región alcalina. Un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5 es particularmente preferido.

Para ajustar y, opcionalmente, tamponar el valor del pH, se pueden utilizar ácidos, bases, sales fisiológicamente aceptables y combinaciones de estos. Los excipientes adecuados para reducir el valor del pH o como componentes ácidos de un sistema tampón son ácidos minerales fuertes, en particular, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. Además, se pueden utilizar ácidos inorgánicos y orgánicos de fuerza media, así como las sales ácidas, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, metionina, hidrogenofosfatos ácidos con sodio o potasio, ácido láctico, ácido glucurónico, etc. Sin embargo, el ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico son los más preferidos. Son adecuadas para aumentar el valor del pH o como componente básico para el sistema tampón, en particular, las bases minerales tales como hidróxido de sodio u otros hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos y óxidos tales como, en particular, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, hidróxido de amonio y sales de amonio básicas tales como acetato de amonio, así como aminoácidos básicos tales como lisina, carbonatos tales como carbonato de sodio o de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, citratos tales como citrato de sodio, etc.

En una de las realizaciones, la composición de la invención contiene un sistema tampón que consiste en dos componentes, y uno de los sistemas tampón particularmente preferidos contiene ácido cítrico y citrato de sodio. Sin embargo, también pueden ser adecuados otros sistemas tampón.

La estabilización química de la composición mediante aditivos adicionales puede estar indicada no principalmente por razones fisiológicas, sino por razones farmacéuticas. Esto depende, principalmente del tipo de agente activo contenido en la composición. Las reacciones de degradación más comunes de agentes activos químicamente definidos en preparaciones acuosas comprenden, en particular, reacciones de hidrólisis, que se pueden limitar, principalmente, por ajuste óptimo del pH, así como reacciones de oxidación. Los ejemplos de agentes activos que pueden ser sometidos a un ataque oxidativo son aquellos agentes que tienen grupos olefinicos, aldehído, hidroxilo primario o secundario, éter, tioéter, enol, ceto o amino. Por lo tanto, en el caso de tales agentes activos sensibles a la oxidación, puede ser aconsejable o necesaria la adición de un antioxidante, opcionalmente en combinación con un agente sinérgico.

Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que previenen o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Estos son principalmente adyuvantes que son oxidables ellos mismos o que 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 reactivas en procesos de oxidación, pero que contrarrestan la oxidación por un mecanismo indirecto tal como la complejación de los iones metálicos que actúan catalíticamente en la oxidación, lo que es el caso, por ejemplo, para los derivados de EDTA

(EDTA: ácido etilendiaminetetraacético). Antioxidantes adecuados adicionales son ácido ascórbico, ascorbato de sodio y otras sales y ésteres de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo), ácido fumárico y sus sales, ácido málico y sus sales, butil hidroxil anisol, galato de propilo, así como sulfitos tales como metabisulfito de sodio. Aparte del EDTA y sus sales, también pueden actuar como agentes quelantes el ácido cítrico y citratos, el ácido málico y sus sales y el maltol (3-hidroxil-2-metil-4H-piran-4-ona).

En una de las realizaciones, la composición contiene al menos un antioxidante. En una realización adicional, contiene tanto un antioxidante como un agente quelante. Es particularmente preferida la combinación de un derivado de vitamina E, en particular, acetato de vitamina E, con un derivado de EDTA, en particular, EDTA sal disódica. En el caso de ciertos agentes activos, esta combinación ha probado ser particularmente ventajosa para obtener una alta estabilidad química de la composición.

En otra realización, la composición comprende un excipiente que afecta al sabor. Un sabor claramente malo es extremadamente desagradable e irritante en la inhalación y puede dar como resultado el incumplimiento terapéutico y, por lo tanto, el fallo del tratamiento. El mal sabor es percibido por el paciente a través de la parte del aerosol que se precipita en la región oral y faríngea durante la inhalación. Aun cuando se pueda lograr mediante la optimización del tamaño de partícula del aerosol que sólo se precipite allí una fracción pequeña de la preparación (esta fracción se pierde también para el tratamiento, a menos que la mucosa oral faríngea o nasal sean el tejido a tratar) actualmente es casi imposible reducir esta fracción hasta un grado que el mal sabor de un agente activo ya no sea percibido. Por lo tanto, es recomendable la mejora del sabor de la composición o el enmascaramiento del mal sabor de un compuesto activo seleccionado.

Para mejorar el sabor, se pueden incorporar uno o más excipientes potencialmente útiles del grupo de azúcares, alcoholes de azúcar, sales, aromas, agentes complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas), polímeros, edulcorantes (por ejemplo, sacarina sódica, aspartato, arginina, etc.) y tensioactivos.

Como se ha mencionado antes, el compuesto activo es levofloxacino, incluyendo sus sales, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables.

El contenido de ingrediente activo se debe seleccionar para asegurar que se sobrepasa la concentración mínima inhibitoria (MIC) en el sitio objetivo. Más preferiblemente, se selecciona para sobrepasar la MIC por un factor de al menos 2, o de al menos 3, respectivamente. Por supuesto, no siempre se conoce la MIC exacta para un patógeno particular, y puede ser útil proporcionar una composición que tenga una concentración de compuesto activo que sea eficaz contra un gran número de cepas bacterianas.

En una de las realizaciones preferidas, la composición comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg de levofloxacino o la cantidad equivalente de una de sus sales o solvatos o isómeros, por dosis unitaria, que es la porción de la composición destinada a una única administración. Más preferiblemente, la dosis de levofloxacino está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 mg, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La selección de la dosis exacta a ser incorporada debe tener en cuenta también la eficiencia de aerosolización del generador de aerosol, como se analizará con más detalle posteriormente.

La composición líquida de la invención presenta una concentración de levofloxacino en el intervalo de 20 a 200 mg/ml. Más preferiblemente, la concentración es de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 mg/ml, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg/ml, respectivamente. Se ha encontrado que dicha concentración es muy compatible con los tipos preferidos de generadores de aerosol, permite una aerosolización altamente eficiente, y aún es muy tolerable.

Opcionalmente, la composición comprende un compuesto activo adicional, tal como otro antibiótico con un espectro antibacteriano complementario o un sinergista, tal como un inhibidor de las bombas de eflujo o un inhibidor de formadores de biopelícula o un bioadhesivo o un compuesto que facilita el aflujo del antibiótico a través de la membrana celular bacteriana hasta la bacteria.

En otra realización, el aerosol de la invención comprende un ingrediente activo seleccionado de los antibióticos de quinolona químicamente menos estables. En este caso, una formulación líquida para aerosolización puede no tener una vida útil suficientemente larga para servir como una formulación adecuada para comercialización, y puede ser ventajoso proporcionar una composición sólida en su lugar. Típicamente, una composición sólida de un compuesto activo químicamente inestable tiene el potencial de una vida útil más larga.

La composición sólida seca comprende preferiblemente el compuesto activo y al menos un excipiente. En general, se pueden seleccionar los mismos excipientes descritos anteriormente. Dependiendo del método de fabricación de la composición sólida, pueden ser útiles uno o más excipientes adicionales. Por ejemplo, si la composición se prepara mediante secado por congelación (liofilización), que es uno de los métodos particularmente preferidos para preparar dicha composición sólida según la invención, puede ser útil incorporar al menos un agente aumentador de volumen y/o un auxiliar de liofilización, tal como un azúcar o un alcohol de azúcar, en particular sacarosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol, trehalosa, isomaltosa o xilitol.

La composición sólida se caracteriza, además, porque la porción de ella que comprende una cantidad eficaz del

compuesto activo, o una dosis unitaria, es soluble o dispersable en un disolvente acuoso que tiene un volumen de no más de aproximadamente 10 ml. En otra realización, es soluble o dispersable en un volumen líquido acuoso de no más de aproximadamente 5 ml, o no más de aproximadamente 4 o incluso 2 ml, respectivamente. Además, la nebulización o inhalación dura menos de 15 minutos y, más preferiblemente, menos de 5 minutos.

- 5 Como se define en la presente memoria, soluble significa que la composición sólida y el disolvente líquido acuoso se pueden combinar para formar una solución o solución coloidal, mientras que el término "dispersable" se debe interpretar para incluir también la formación de dispersiones líquidas, en particular emulsiones y microsuspensiones.

- 10 Acuoso significa que el principal constituyente líquido del disolvente es agua. Los disolventes y co-disolventes, que no son agua, se deben evitar si es posible. En otra realización, el disolvente líquido acuoso comprende al menos 80 % en peso de agua. Todavía en otra realización, al menos aproximadamente un 90 % en peso de los constituyentes líquidos del disolvente es agua.

- 15 Si no se puede evitar la incorporación de un disolvente, el excipiente se debe seleccionar cuidadosamente y teniendo en cuenta su aceptabilidad fisiológica. Por ejemplo, si el aerosol se destina al tratamiento de una enfermedad potencialmente mortal, puede ser aceptable el uso de una cantidad limitada de etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol como un disolvente no acuoso. Según las realizaciones más preferidas actualmente, sin embargo, el disolvente acuoso para disolver o dispersar la composición sólida está sustancialmente libre de estos disolventes, y en particular de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

- 20 La composición sólida para reconstitución puede ser parte de un kit farmacéutico. Dicho kit, comprende preferiblemente la composición sólida en forma estéril. Como se utiliza en la presente memoria, el término "esterilidad" se define según el significado farmacéutico usual. Se entiende como la ausencia de gérmenes que son capaces de reproducción. La esterilidad se determina con ensayos adecuados que están definidos en las farmacopeas relevantes. Según los estándares científicos actuales, un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} se considera, en general, aceptable para las preparaciones estériles, es decir, una unidad en un millón podría estar contaminada.

- 25 Sin embargo, en la práctica las tasas de contaminación pueden ser más altas. Por ejemplo, se asume, en general, que la tasa de contaminación para preparaciones fabricadas asépticamente podría ser de aproximadamente 10^{-3} . Puesto que, por una parte, el alcance de los ensayos de esterilidad para el control de calidad de los lotes según las farmacopeas es limitado y, por otra parte, la contaminación puede ser causada por accidente mientras se lleva a cabo el propio ensayo, es difícil exigir esterilidad en un sentido absoluto o valorar la esterilidad de un producto particular. Por lo tanto, la esterilidad de la composición se debe entender en la presente memoria como que la composición cumple los requisitos de la farmacopea relevante con respecto a esterilidad. Lo mismo se aplica a las formulaciones líquidas que están listas para uso.

- 35 Como se ha mencionado anteriormente, la composición sólida se puede preparar proporcionando una composición líquida que es similar a la composición líquida a ser aerosolizada y, posteriormente secándola, tal como por liofilización. Similar significa que la composición líquida a partir de la cual se prepara la composición sólida mediante secado, puede que no comprenda todos los ingredientes sólidos de la composición líquida lista para uso, por ejemplo, en el caso de que el vehículo líquido para reconstitución esté destinado a comprender uno o más de los excipientes. Tampoco es necesario que las concentraciones de los ingredientes sean idénticas para estas dos composiciones líquidas. Alternativamente, la composición sólida para reconstitución se puede preparar proporcionando el ingrediente activo y, opcionalmente, al menos un excipiente, en forma de polvo y, mezclando estos posteriormente para formar una mezcla de polvo.

- 45 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un kit farmacéutico para la preparación y disposición de un aerosol para administración nasal, sinonasal o pulmonar, que comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa, en donde la fase dispersa líquida consiste en gotitas acuosas que comprenden 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm , y una distribución de tamaño de gotita que presenta una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0. El kit se caracteriza además porque comprende un generador de aerosol seleccionado del grupo de nebulizadores y una composición líquida acuosa, comprendiendo dicha composición 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y comprendiendo una dosis eficaz del compuesto activo dentro de un volumen de no más de aproximadamente 10 ml.

- 55 Los nebulizadores son dispositivos capaces de aerosolizar líquidos. Preferiblemente, el nebulizador del kit de esta realización de la invención se selecciona de nebulizadores de chorro, ultrasónicos o piezoeléctricos, de colisión a chorro, electrohidrodinámicos, de fuerza capilar, de membrana perforada o nebulizadores de membrana vibrante perforada. (M. Knoch and M.Keller: The customised electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems. Expert Opin. Drug Deliv. 2005, 2(2), 377-390). Son particularmente preferidos los nebulizadores piezoeléctricos, electro-hidrodinámicos y/o de tipo de membrana perforada, por ejemplo, MysticTM, eFlowTM,

AeroNeb™, AeroNebPro™, Aero Dose™. Estos tipos de nebulizadores son particularmente útiles si el aerosol es para ser administrado a los bronquios y/o a los pulmones.

Si el aerosol es para ser administrado a las cavidades o regiones nasales o sinonasales, es preferible que el nebulizador se seleccione del grupo de nebulizadores de chorro capaces de emitir un aerosol pulsante (o vibrante). Dichos nebulizadores de chorro modificados con los cuales se pueden alcanzar los senos mucho mejor que antes, han empezado a estar disponibles recientemente. Estos nebulizadores tienen una pieza de nariz para dirigir el flujo de aerosol a la nariz. Si se utiliza solamente una fosa para inhalación del aerosol, la otra fosa debe ser cerrada mediante un restrictor adecuado. Además, estos nebulizadores se caracterizan porque liberan un aerosol con la presión de pulsación. Las olas de presión de pulsación logran una ventilación más intensa de los senos de modo que el aerosol inhalado concomitantemente, puede ser esparcido mejor en estas cavidades. Ejemplos de tales dispositivos de nebulización están descritos en el documento DE 102 39 321 B3.

Preferiblemente, el nebulizador se debe seleccionar o adaptar para que sea capaz de aerosolizar una dosis unitaria, es decir, un volumen de la composición líquida que comprende la cantidad eficaz de compuesto activo que está destinada a ser administrada durante una única administración, a una velocidad de al menos aproximadamente 0,1 ml/min o, asumiendo que la densidad relativa de la composición será normalmente alrededor de 1, a una velocidad de al menos aproximadamente 100 mg/min. Más preferiblemente, el nebulizador es capaz de una velocidad de salida de al menos aproximadamente 0,15 ml/min o 150 mg/min respectivamente. En realizaciones adicionales, las velocidades de salida del nebulizador son al menos aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, o 0,5 ml/min respectivamente.

Además, la velocidad de salida del nebulizador se debe seleccionar para lograr un tiempo corto de nebulización de la composición líquida. Obviamente, el tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que va a ser aerosolizada y de la velocidad de salida. Preferiblemente, el nebulizador se debe seleccionar o adaptar para que sea capaz de aerosolizar un volumen de la composición líquida que comprenda una dosis eficaz del compuesto activo en no más de aproximadamente 20 minutos. Más preferiblemente, el tiempo de nebulización para una dosis unitaria no es más de aproximadamente 10 minutos. En una realización adicional, el nebulizador se selecciona o se adapta para conseguir un tiempo de nebulización por unidad de dosis de no más de aproximadamente 8 minutos, o no más de aproximadamente 5 minutos. Actualmente, lo más preferible es un tiempo de nebulización en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 minutos.

El nebulizador se debe seleccionar también preferiblemente para que sea capaz de emitir un aerosol en donde una fracción substancial de la fase dispersa tenga un tamaño de gotita de no más de 5 µm. Esta fracción se denomina frecuentemente fracción respirable, ya que estas gotitas - en contraste con las gotitas más grandes - tienen una alta posibilidad de ser depositadas en los pulmones, en lugar de en la tráquea y la faringe. En una de las realizaciones, el nebulizador se selecciona para emitir un aerosol que tiene una fracción respirable de al menos aproximadamente 50 % en peso del aerosol. Más preferiblemente, la fracción respirable es de al menos aproximadamente 70 % en peso. Son particularmente preferidos los nebulizadores que están adaptados para generar un aerosol desde la composición líquida descrita antes que tiene una fracción respirable de aproximadamente 80 % en peso o más, o incluso de aproximadamente 90 % en peso o más, respectivamente.

Según una preferencia adicional, el nebulizador se adapta para administrar la fracción principal de la dosis cargada de la composición líquida como aerosol, tal como al menos aproximadamente el 50 % en peso de la dosis cargada. Más preferiblemente, al menos el 60 % en peso de la dosis llenada en el nebulizador es realmente emitido desde el dispositivo, lo cual se consigue mejor utilizando un nebulizador electrónico moderno, opcionalmente personalizado basado en el diseño de membrana perforada vibrante. Según otra realización, al menos aproximadamente 70 % en peso de la dosis cargada es aerosolizada, o incluso al menos aproximadamente 75 % en peso o 95 % en peso, respectivamente.

La presente invención proporciona también un método para la preparación de un aerosol que comprende las etapas de proporcionar una composición farmacéutica líquida que comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y comprendiendo una dosis eficaz del compuesto activo en un volumen de no más de aproximadamente 10 ml y más preferiblemente, menos de 5 ml; proporcionar un nebulizador capaz de aerosolizar dicha composición farmacéutica líquida a una velocidad de salida total de al menos 0,1 ml/min, estando además adaptado el nebulizador para emitir un aerosol que comprende una fase dispersa que tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 µm y una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3; y operar el nebulizador para aerosolizar la composición líquida. Preferiblemente, la nebulización de la composición se lleva a cabo en un periodo de no más de aproximadamente 15 minutos y, más preferiblemente de menos de 5 minutos.

La composición de la invención ya sea líquida o inicialmente sólida, o el kit que comprende la composición es útil para la profilaxis, control o tratamiento de:

- Sinusitis o rinosinusitis aguda o crónica, con o sin exacerbaciones agudas, posiblemente debida a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Moraxella catarrhalis*;

- Exacerbaciones bacterianas agudas en bronquitis crónica o en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, posiblemente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza* o *Moraxella catarrhalis*;

5 - Neumonía nosocomial, posiblemente debida a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Streptococcus pneumoniae*; y

- Neumonía adquirida en la comunidad (CAP), neumonía adquirida en el hospital (HAP) o neumonía asociada al ventilador (VAP), posiblemente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Mycoplasma pneumoniae*.

10 En particular, en pacientes inmunodeprimidos, tales como personas que sufren infección por VIH, pacientes sensibles, personas que reciben fármacos inmunodepresivos, o pacientes con fibrosis quística, la composición o el kit de la invención pueden ser útiles no solo para el tratamiento o control de una infección bacteriana existente, sino para la prevención o profilaxis de dicha infección.

15 Preferiblemente, la composición se administra utilizando un régimen de administración repetida a lo largo de al menos aproximadamente una semana. Opcionalmente, la duración del régimen es de aproximadamente 10 días o de aproximadamente 2 semanas. En realizaciones adicionales, la duración es de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 3 meses. Además, el régimen comprende preferiblemente la inhalación una vez o dos veces al día; lo más preferible es la administración una vez al día en el transcurso del tratamiento.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

20 Ejemplos

Ejemplo 1:

25 Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (2,5 g), quitosano (0,06 g), hidroxipropilmetilcelulosa (0,20 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,13 g), y cloruro de sodio (0,71 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 1,5 ml por vial en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 2 ml, preformados, estériles, los cuales se sellaron después por calor.

La composición líquida tenía una viscosidad dinámica de 2,1 mPas. La tensión superficial era de 47,8 mN/m. El pH a 22 °C fue 6,73, y la osmolalidad fue 332 mOsmol/kg.

Ejemplo 2:

30 Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (3,5 g), 2-HP- β -ciclodextrina (5 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,15 g), y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 10 ml en condiciones asépticas en viales de vidrio de 15 ml. La solución tenía una osmolalidad de 292 mOsmol/kg.

Ejemplo 3:

35 Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (4 g), tobramicina (6 g) 2-HP- β -ciclodextrina (10g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,15 g), y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100 g. Se llenó 1 ml por vial en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 2 ml, preformados, los cuales se sellaron después por calor.

Ejemplo 4:

40 Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (5 g), heparina sódica (1 g), gamma-ciclodextrina (15,0 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,15 g), lecitina (0,25 g) y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. Se esterilizaron por filtración ambas soluciones, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron en viales de vidrio ámbar estériles de 5 ml. Ambas soluciones tenían un valor de osmolalidad en el intervalo de 290-350 mOsmol/kg.

45 Ejemplo 5 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvió colidón SR (0,3 g) en etanol. Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (1,0 g), polisorbato 80 (0,5 g) y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección. La solución etanólica de polímero se vertió sobre la solución de levofloxacino de base acuosa y se añadió el peso total hasta un peso de 100,0 g. Las partículas coloidales precipitaron como resultado de este proceso, produciendo diámetros medios de partícula de $187,9 \text{ nm} \pm 1,4$ con un índice de polidispersidad de $0,14 \pm 0,09$. La suspensión resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 4 ml por vial en viales de vidrio ámbar de 5 ml.

Ejemplo 6 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvieron gatifloxacino (8 g), gamma-ciclodextrina (13 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,13 g), y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 4 ml por vial en condiciones asépticas en viales de vidrio estériles de 5 ml.

Ejemplo 7 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvieron gatifloxacino (4 g), anfotericina B (1 g), gamma-ciclodextrina (8 g), y L-arginina (0,55 g) vitamina E-TPGS (0,1 g) y cloruro de sodio (0,25 g), en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 3 ml en condiciones asépticas en viales de vidrio estéril de 5 ml.

Ejemplo 8:

Se disolvieron levofloxacino hemihidrato (2 g), anfotericina B (1 g), gamma-ciclodextrina (6 g), quitosano (0,06 g), hidroxipropilmetilcelulosa (0,20 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,15 g) y cloruro de sodio (0,5 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 2 ml por vial en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 2,5 ml, preformados, estériles, los cuales se sellaron después por calor.

Ejemplo 9 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvieron gatifloxacino (2 g), ambroxol (1 g), gamma-ciclodextrina (5 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,12 g), xilitol (0,5 g) y cloruro de sodio (0,4 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 2 ml por vial en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 2,5 ml, preformados, estériles, los cuales se sellaron después por calor.

Ejemplo 10 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvieron moxifloxacino (5 g), fluticasona propionato (0,02 g), gamma-ciclodextrina (7,5 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,2 g), L-arginina (0,5 g) y cloruro de sodio (0,3 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 0,5 ml en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 1 ml, preformados, estériles, los cuales se sellaron después por calor.

Ejemplo 11 (solamente para comparación y/o referencia):

Se disolvieron moxifloxacino (2,5 g), cromoglicato de disodio (5 g), gamma-ciclodextrina (7,5 g), sulfato de magnesio hexahidrato (0,5 g), L-arginina (0,5 g), sacarina sódica (0,5 g) y cloruro de sodio (0,25 g) en agua para inyección hasta un peso total de 100,0 g. La solución resultante se esterilizó por filtración, utilizando un filtro de 0,22 μm y se llenaron 0,5 ml en condiciones asépticas en una cabina de flujo laminar en viales de soplado, llenado y sellado, de 1 ml, preformados, estériles, los cuales se sellaron después por calor.

Pruebas de tolerabilidad celular:

Además de las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones de fármacos y de su estabilidad, ya sea como solución o como sistemas dispersos, es útil investigar la tolerabilidad celular de tales formulaciones de fármacos en un sistema de ensayo de cultivo celular. Para este fin, se utilizó la línea celular bronquial Calu-3 como un modelo *in vitro* para evaluación de la toxicidad. Calu-3 representa una línea celular de adenocarcinoma submucosal humano que forma monocapas ajustadas, polarizadas y bien diferenciadas con las microvellosidades apicales y complejos de unión fuerte. En contraste con otras líneas celulares, las células Calu-3 generan mucosidades extracelulares. Se ha encontrado que las células Calu-3 son un modelo adecuado para estudiar la administración pulmonar del fármaco *in vitro*. Se ha demostrado que las monocapas de esta línea celular tienen resistencias eléctricas transepiteliales altas (TEER) de aproximadamente 1000-1300 $\Omega\cdot\text{cm}^2$. Además, se ha demostrado que la pérdida de la integridad de la monocapa es paralela a una disminución de las TEER hasta valores inferiores a 600 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ y a un incremento de la permeabilidad. Los datos internos muestran que los valores de TEER inferiores a 200 $\Omega\cdot\text{cm}^2$ conducen a un aumento de la permeabilidad de moléculas con baja permeabilidad. Debido a que la toxicidad es paralela a una pérdida de la integridad de la monocapa, una disminución de las TEER de más del 50 % es indicativa de la toxicidad de un compuesto de ensayo. En general, las células Calu-3, que representan las células bronquiales del tracto respiratorio superior, son una herramienta útil para estudiar la permeación de fármacos, así como la irritación o efectos tóxicos de fármacos, formulaciones y/o excipientes comunes seleccionados para ser utilizados en formulaciones para inhalación. Los ensayos con células Calu-3 ofrecen la posibilidad de investigar los efectos potenciales del fármaco, así como la influencia de los excipientes o constituyentes de la formulación.

La composición según el Ejemplo 1 fue ensayada en células Calu3 como ha sido descrito en detalle por Keller et al.

(Assessment of applicability and tolerability of drugs and excipients on Calu-3 cells, a bronchial epithelial cell model, Proceedings Drug Delivery to the Lungs XVI, Dec 7-9, 2005, pp 161-164). La TEER fue determinada en el tampón fisiológico de Krebs Ringer (KRB) durante dos horas después de la aplicación de las diferentes formulaciones o excipientes. Una disminución de la resistencia medida indicó una afección de contactos epiteliales intactos célula-célula (uniones ajustadas), que es un parámetro extremadamente sensible para determinar los efectos tóxicos. Para evaluar si tal daño celular era o no reversible, se incubaron las células durante 24 horas en cultivo celular, después de la incubación con las formulaciones de ensayo. Sobre la base de este ensayo, se determinaron las diferencias de diseño entre las formulaciones y los excipientes con un potencial tóxico. Algunos de los excipientes o formulaciones ensayados se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Formulación	Dilución / c	TEER después de 2 horas		TEER después de 24 horas	
		Media [%]	SD	Media [%]	SD
Control negativo (KRB)p44U	-	77	1	65	2
Control negativo (KRB)p45U	-	85	1	83	1
Control negativo (KRB)p46U	-	47	5	50	3
Control negativo (KRB)p47U	-	66	3	68	2
Control positivo p44U (SDS)	0,1 % p/v en KRB	18	5	10	1
Control positivo p45U (SDS)	0,1 % p/v en KRB	11	1	6	0
Control positivo p46U (SDS)	0,1 % p/v en KRB	7	0	8	0
Control positivo p47U (SDS)	0,1 % p/v en KRB	9	1	8	1
Captisol (100 mg.mL ⁻¹)	Conc.	114	7	58	4
	1:5	98	1	56	4
	1:10	83	4	66	6
2-HP- β -CD (100 mg.mL ⁻¹)	Conc.	59	7	45	10
	1:5	86	3	77	4
	1:10	90	2	73	3
Gamma-CD (100 mg.mL ⁻¹)	Conc.	61	9	41	3
	1:5	69	2	46	2
	1:10	65	10	44	2
EDTA sódico (10 mg.mL ⁻¹)	Conc.	14	2	42	4
	1:5	42	3	56	2
	1:10	46	1	47	2
Vitamina E TPGS (20 mg.mL ⁻¹)	Conc.	47	0	50	1
	1:5	48	0	49	3
	1:10	47	0	51	1
Ascorbato de sodio (20 mg.mL ⁻¹)	Conc.	22	1	70	7
	1:5	70	0	66	2
	1:10	57	3	51	3
HPMC (20 mg.mL ⁻¹)	Conc.	49	3	49	3
	1:5	47	1	44	1
Sacarina-Sodio (5 mg.mL ⁻¹)	Conc.	55	1	43	2
	1:5	55	3	50	4
Ácido cítrico (5 mg.mL ⁻¹)	Conc.	105	7	53	2
	1:5	40	1	44	1

Formulación	Dilución / c	TEER después de 2 horas		TEER después de 24 horas	
		Media [%]	SD	Media [%]	SD
Anfotericina B (1 mg.mL ⁻¹)	Conc.	108	6	67	3
	1:5	80	2	64	3
Levofloxacino (25 mg/mL)	Conc.	38	11	33	3
	1:5	98	3	71	2
Levofloxacino Placebo	Conc.	68	3	69	5
	1:5	104	6	69	3
Tobramicina (T100)	Conc.	94	9	46	6
	1:5	123	4	79	4

Es evidente a partir de los datos resumidos en la Tabla 1 anterior, que los excipientes propuestos para solubilizar y/o complejar y/o encapsular y/o enmascarar el sabor desagradable no afectan a la vitalidad de las células Calu-3. No se pudo observar tampoco ningún efecto dañino para otros excipientes, tales como sales tampón, agentes quelantes, polímeros (quitosano, HPMC) y tensioactivos y fármacos, tales como tobramicina, anfotericina B, que se pueden combinar, de forma ventajosa, con fluoroquinolonas, tales como levofloxacino. Sin embargo, un contacto directo de una formulación de levofloxacino que contiene 25 mg/ml sobre la superficie de las células Calu 3, pero no el placebo, afectó a la viabilidad de dichas células, mientras que una dilución de 1:5 es comparable a una solución tampón. Se puede sacar la conclusión a partir de los resultados anteriores de que la concentración >25 ml/ml puede ser perjudicial para las células Calu-3. Sin embargo, se debe considerar que una formulación de fármaco será diluida inmediatamente después de la inhalación por el fluido de revestimiento epitelial y la evaluación anterior es sólo un indicador aproximado de la tolerabilidad de las formulaciones.

Experimentos de aerosolización:

Se nebulizó la composición de la formulación del Ejemplo 1 mediante un nebulizador electrónico eFlow (configuración 35 L) que genera el aerosol mediante una malla vibrante perforada de orificios con un diámetro distinto (R. Stangl: Development of a nebuliser product platform: Proceedings Drug Delivery to the Lungs XVI, Dec. 7-9, 2005, pp 242-245). La eficiencia de administración del fármaco se evaluó mediante la simulación de respiración como ha sido descrita por Tservistas et al. (Influence of inspiratory flow rate on the delivered dose and droplet size distribution of tobramycin delivered by nebuliser systems utilizing breath simulation and the next generation impactor. Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec. 9 & 10, 2004, pp 220-223) y por difracción de laser con respecto al modelo de distribución de tamaño de la gotita como ha sido descrito por M. Knoch and E. Sommer (Jet nebuliser design and function. Eur. Respiratory Rev. 2000; 10: 72, 183-186). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Patrón de respiración	Volumen Tidal 200 ml; 25 bpm; inh:exh. = 1:1		Volumen Tidal 500 ml; 15 bpm; inh:exh. = 1:1		Volumen Tidal 1000 ml; 25 bpm; inh:exh. = 4:6	
Sistema nebulizador	eFlow		eFlow		eFlow	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Dosis administrada [%]	69,7	2,5	67,1	1,7	70,3	2,2
Pérdidas de aerosol [%]	16,7	1,3	17,7	0,6	19,2	7,0
Residuo de fármaco [%]	8,7	3,0	9,6	0,9	7,5	0,6
Tiempo de nebulización	2,96	0,44	3,27	0,57	2,98	0,32

La Tabla 2 muestra la eficiencia de la administración después de nebulización de 1,5 ml de la formulación de levofloxacino (25 mg/ml) según el ejemplo 1 por cada uno de tres nebulizadores electrónicos eFlow. Los resultados son la media de 6 experimentos realizados por duplicado utilizando tres nebulizadores electrónicos eFlow. Es evidente por los resultados de la Tabla 2 anterior, que una solución de inhalación de levofloxacino que contiene 25 mg/ml según una composición como se ha expuesto en el Ejemplo 1, puede ser nebulizada, de forma eficiente, por eFlow. De manera sorprendente, el rendimiento de la administración es casi independiente del patrón de respiración aplicado y ni el volumen Tidal ni el número de respiraciones, ni la relación inhalación a exhalación tienen un efecto significativo sobre la dosis administrada que varía de 67,1 – 70,3 % de la dosis total de levofloxacino cargada (36 mg). Por lo tanto, eFlow es más adecuado en comparación con los nebulizadores de chorro, que se sabe que tienen un rendimiento de administración dependiente del flujo (M. Tservistas et al: Proceedings Drug Delivery to the Lungs XV, Dec. 9 & 10, 2004, pp 220-223) para administrar fluoroquinolona a los pulmones. Además, el corto tiempo de nebulización de aproximadamente 3 minutos para un volumen de 1,5 ml, debe ayudar a mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Un aerosol farmacéutico para administración nasal, sinonasal o pulmonar que comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa, en donde la fase dispersa líquida
 - (a) consiste en gotitas acuosas que comprenden 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacin o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio;
 - (b) tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm ; y
 - (c) tiene una distribución de tamaño de gotita que presenta una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0.
2. El aerosol de la reivindicación 1, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo de sales de magnesio.
3. El aerosol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que es emitido desde un generador de aerosol a una velocidad de al menos aproximadamente 0,1 ml de fase dispersa líquida por minuto.
4. Una composición farmacéutica líquida para preparar el aerosol de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacin o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y en donde un volumen de no más de aproximadamente 10 ml y más preferiblemente de menos de aproximadamente 5 ml de la composición comprende una dosis eficaz del compuesto activo.
5. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 4, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo de sales de magnesio.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, que comprende al menos un excipiente capaz de afectar a la biodisponibilidad local, la liberación, y/o el tiempo de residencia local del compuesto activo en el sitio de deposición del aerosol, en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en agentes complejantes, polímeros y compuestos anfífilos.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que comprende al menos un excipiente modificador del sabor, preferiblemente seleccionado de aromas, edulcorantes, agentes complejantes y agentes enmascaradores del sabor, tales como ciclodextrina, azúcar, alcohol de azúcar, sacarina sódica, aspartamo o arginina.
8. Un kit para la preparación y administración de un aerosol farmacéutico para administración nasal, sinonasal o pulmonar que comprende una fase dispersa líquida y una fase continua gaseosa, en donde la fase dispersa líquida
 - (a) consiste en gotitas acuosas que comprenden 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacin o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio;
 - (b) tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm ; y
 - (c) tiene una distribución de tamaño de gotita que presenta una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,0,
 en donde el kit comprende un nebulizador y una composición líquida acuosa, comprendiendo dicha composición 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacin o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y comprendiendo una dosis eficaz del compuesto activo dentro de un volumen de no más de aproximadamente 10 ml, y más preferiblemente de menos de 5 ml.
9. El kit de la reivindicación 8, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo de sales de magnesio.
10. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde al menos aproximadamente el 40 % en peso de la dosis cargada comprende gotitas que tienen un diámetro de no más de aproximadamente 5 μm .
11. Un método de preparación de un aerosol para administrar a una persona en necesidad de tratamiento o profilaxis con antibiótico nasal, sinonasal o pulmonar, comprendiendo dicho método las etapas de:
 - (a) proporcionar una composición farmacéutica líquida que comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacin o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y que

comprende una dosis eficaz del compuesto activo en un volumen de no más de aproximadamente 10 ml y, más preferiblemente menos de 5 ml;

- (b) proporcionar un nebulizador capaz de aerosolizar dicha composición farmacéutica líquida a una velocidad de salida total de al menos 0,1 ml/min, estando además adaptado el nebulizador para emitir un aerosol que comprende una fase dispersa que tiene un diámetro mediano de masa de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 μm y una desviación estándar geométrica de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3; y
 - (c) operar el nebulizador para aerosolizar la composición líquida.
12. El método de la reivindicación 11, en donde el al menos un excipiente se selecciona del grupo de sales de magnesio.
13. El uso del aerosol de la reivindicación 1 o de la composición líquida de la reivindicación 4 o del kit de la reivindicación 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de sinusitis o rinosinusitis aguda o crónica, bronquitis, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, profilaxis para prevenir el rechazo a injertos después de un trasplante de pulmón, enfermedades o trastornos parenquimáticos y/o fibróticos incluyendo fibrosis quística con o sin exacerbaciones agudas, posiblemente debida a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Moraxella catarrhalis*; exacerbaciones bacterianas agudas en bronquitis crónica o en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, posiblemente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza* o *Moraxella catarrhalis*; neumonía nosocomial, posiblemente debida a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o *Streptococcus pneumoniae*; neumonía adquirida en la comunidad (CAP), o neumonía adquirida en el hospital (HAP) o neumonía asociada al ventilador (VAP), posiblemente debidas a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus parainfluenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, o *Mycoplasma pneumoniae*.
14. El uso de la reivindicación 13, en donde el medicamento se administra pulmonarmente.
15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en donde el medicamento se adapta para administración dos veces o una vez al día.
16. El uso de un compuesto polimérico como excipiente en una composición farmacéutica para la preparación de un aerosol, en donde la composición comprende 20 a 200 mg/ml del compuesto activo levofloxacino o la concentración equivalente de una de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente seleccionado del grupo de sales de calcio, magnesio y aluminio, y en donde el compuesto polimérico se selecciona de quitosano.