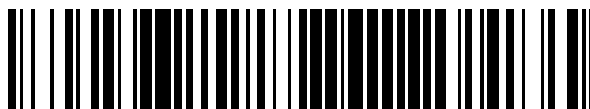


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 537**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2011** **PCT/US2011/053833**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012** **WO12050945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011** **E 11767877 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 2621488**

54 Título: **Polvos secos catiónicos**

30 Prioridad:

26.08.2011 WO PCT/US2011/049435
29.09.2010 US 387855 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
25.04.2019

73 Titular/es:

PULMATRIX OPERATING COMPANY, INC.
(100.0%)
99 Hayden Avenue
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

LIPP, MICHAEL M. y
SUNG, JEAN C.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 710 537 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

Polvos secos catiónicos

Antecedentes de la invención

El suministro pulmonar de agentes terapéuticos puede ofrecer varias ventajas sobre otros modos de suministro. Estas ventajas incluyen el inicio rápido de la acción del fármaco, la conveniencia de la autoadministración del paciente, la posibilidad de reducir los efectos secundarios del fármaco, la facilidad de suministro, la eliminación de agujas, y similares. Con estas ventajas, la terapia de inhalación es capaz de proporcionar un sistema de suministro de fármacos que es fácil de usar en un entorno de paciente hospitalizado o ambulatorio.

Los inhaladores de dosis medida (MDI) se usan para suministrar agentes terapéuticos al tracto respiratorio. Los MDI en general son adecuados para administrar agentes terapéuticos que se pueden formular como partículas secas sólidas respirables en un líquido volátil bajo presión. La apertura de una válvula libera la suspensión a velocidad relativamente alta. El líquido entonces se volatiliza, dejando un aerosol de partículas secas que contienen el agente terapéutico que se mueve rápidamente. Los MDI son fiables para el suministro de fármacos a las vías respiratorias altas y medias, pero están limitados porque típicamente solo suministran dosis bajas por pulsación. Sin embargo, los bronquiolos y los alvéolos son los sitios que a menudo son el sitio de manifestación de enfermedades pulmonares como el asma y las infecciones respiratorias.

El suministro de aerosol líquido es una de las formas más antiguas de suministro pulmonar de fármacos. Típicamente, los aerosoles líquidos son creados por un nebulizador de chorro de aire, que libera aire comprimido desde un pequeño orificio a alta velocidad, produciendo una baja presión en la región de salida debido al efecto Bernoulli. Véase, p. ej., patente de EE.UU. n° 5.511.726. La baja presión se usa para extraer el fluido que se va a aerolizar fuera de un segundo tubo. Este fluido se rompe en pequeñas gotas a medida que se acelera en la corriente de aire. Las desventajas de este diseño estándar de nebulizador incluyen tamaño de gotas primarias del aerosol líquido relativamente grande que a menudo requiere el impacto de la gota primaria sobre un deflector para generar pequeñas gotas secundarias de salpicadura de tamaños respirables, falta de uniformidad del tamaño de gotas del aerosol líquido, recirculación significativa de la solución de fármaco a granel, y bajas densidades de pequeñas gotas de aerosol líquido respirable en el aire inhalado.

Los nebulizadores ultrasónicos usan discos piezoeléctricos planos o cóncavos sumergidos debajo de un depósito de líquido para hacer resonar la superficie del depósito de líquido, formando un cono líquido que expulsa partículas de aerosol de su superficie (documentos US 2006/0249144 y US 5.551.416). Puesto que no se requiere flujo de aire en el proceso de aerosolización, se pueden lograr altas concentraciones de aerosol, sin embargo, los componentes piezoeléctricos son relativamente caros de producir y son ineficaces en suspensiones de aerosolización, siendo necesario que el fármaco activo se disuelva a bajas concentraciones en agua o soluciones salinas. Las tecnologías de aerosol líquido más nuevas implican generar partículas secas respirables de líquido más pequeñas y más uniformes, pasando el líquido que se va a aerosolizar a través de orificios de tamaño micrométrico. Véase, p. ej., patente de EE.UU. n° 6.131.570; patente de EE.UU. n° 5.724.957; y patente de EE.UU. n° 6.098.620. Las desventajas de esta técnica incluyen componentes piezoeléctricos y de malla fina relativamente caros, así como el ensuciamiento de los orificios por las sales residuales y las suspensiones sólidas.

La inhalación de polvo seco se ha basado históricamente en la mezcla de lactosa para permitir la dosificación de partículas que son lo suficientemente pequeñas para ser inhaladas, pero que no son lo suficientemente dispersables por sí solas. Se sabe que este procedimiento es ineficaz y no funciona para algunos fármacos. Por ejemplo, la carga de fármaco en el polvo seco total es baja debido a la presencia del vehículo lactosa que típicamente grande es y voluminoso. Varios grupos han intentado mejorar estas deficiencias desarrollando formulaciones de inhaladores de polvo seco (DPI) que son respirables y dispersables y, por lo tanto, no requieren mezcla de lactosa. Las formulaciones de polvo seco para terapia de inhalación se describen en la patente de EE.UU. n° 5.993.805 de Sutton et al.; patente de EE.UU. n° 6.921.652 de Platz et al.; WO 0000176 de Robinson et al.; WO 9916419 de Tarara et al.; WO 0000215 de Bot et al.; patente de EE.UU. n° 5.855.913 de Hanes et al.; y patentes de EE.UU. n° 6.136.295 y 5.874.064 de Edwards et al.

La aplicación clínica amplia del suministro por inhalación de polvo seco se ha visto limitada por las dificultades para generar polvos secos del tamaño de partículas, densidad de partículas y dispersabilidad adecuados, para mantener el polvo seco almacenado en un estado seco y para desarrollar un dispositivo manual conveniente que disperse eficazmente las partículas secas respirables para ser inhaladas en el aire. Además, el tamaño de partículas de los polvos secos para el suministro por inhalación está inherentemente limitado por el hecho de que las partículas secas respirables más pequeñas son más difíciles de dispersar en el aire. Las formulaciones de polvo seco, aunque ofrecen ventajas frente a las formas farmacéuticas líquidas incómodas y las formulaciones impulsadas por propolente, tienen tendencia a la agregación y baja fluidez, lo que disminuye considerablemente la dispersabilidad y la eficacia de las terapias de inhalación basadas en polvo seco. Por ejemplo, se sabe que las interacciones de Van der Waals entre partículas y los efectos de condensación capilar, contribuyen a la agregación de partículas secas. Hickey, A. et al., "Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols", Pharmaceutical Technology, agosto de 1994.

La tendencia de las partículas a agregarse o aglomerarse aumenta a medida que disminuye el tamaño de partículas. Con el fin de desagregar partículas de un tamaño más pequeño, se necesita una energía de dispersión relativamente mayor. Esto se puede describir como dependencia del caudal inhalado puesto que el grado de dispersión de las partículas aglomeradas es una función del caudal inhalado. Lo que esto significa para un médico y un paciente es que la dosis que recibe el paciente varía dependiendo de su caudal inspiratorio.

Un ejemplo de cómo la técnica ha abordado la necesidad de una energía de dispersión alta es pedir al paciente que inhale en un inhalador de polvo seco pasivo (DPI) con un caudal inspiratorio alto. En Anderson, et al., (*European Respiratory Journal*, 1997, Nov; 10 (11): 2465-73) se suministró a pacientes cloruro de sodio micronizado para causar una provocación bronquial. Se pidió a los pacientes que respiraran con fuerza en el DPI con el fin de recibir la dosis de provocación bronquial. Se requirieron caudales mayores o iguales a 50 LPM en un DPI estándar y mayores que 28 LPM en un DPI de alta resistencia, ambos producen energías de dispersión más altas.

No siempre es posible o predecible pedir a un paciente que inspire con un caudal alto, p. ej., debido al estado de la enfermedad o la condición física del paciente. Previamente, el problema de suministrar agentes activos al tracto respiratorio con una dosis relativamente constante a través de varios caudales se abordó i) añadiendo partículas grandes de vehículo (p. ej., típicamente con un tamaño de partículas promedio de más de 40 μm), como lactosa, ii) fabricando partículas que son grandes y porosas (p. ej., una densidad de compactación de menos de 0,4 g/cc), o iii) usando dispositivos activos de polvo seco que aplican fuerza significativa para dispersar los polvos. El primer método todavía está sujeto a una variabilidad significativa a diferentes caudales inspiratorios. El segundo método requiere grandes volúmenes de polvo para suministrar una dosis relativamente grande de polvo. El tercer método requiere adquirir un inhalador caro, que también puede estar sujeto al fallo técnico. Lipp et al. en la patente de EE.UU. n° 7.807.200 describe la producción de partículas secas que tienen bajas densidades de compactación para evitar la agregación p. ej., densidades de compactación de menos de aproximadamente 0,4 g/cc y preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 g/cc.

Para superar las fuerzas adhesivas entre partículas, Batycky et al. en la patente de EE.UU. n° 7.182.961 enseña la producción de las llamadas "partículas respirables aerodinámicamente ligeras", que tienen un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) de más de 5 micrómetros (μm) medido usando un instrumento de difracción láser tal como HELOS (fabricado por Sympatec, Princeton, NJ) y una densidad de compactación de menos de 0,4 g/cc. Véase, Batycky et al., Columna 7, líneas 42-65. Otro planteamiento para mejorar la dispersabilidad de partículas respirables con tamaño de partículas promedio de menos de 10 μm , implica la adición de un polipéptido soluble en agua o la adición de excipientes adecuados (incluyendo excipientes aminoácidos tales como leucina) en una cantidad de 50% a 99,9% en peso de la composición total. Eljamal et al., patente de EE.UU. n° 6.582.729, columna 4, líneas 12-19 y columna 5, línea 55 a columna 6, línea 31. Sin embargo, este planteamiento reduce la cantidad de agente activo que se puede suministrar usando una cantidad fija de polvo. Por lo tanto, se requiere una mayor cantidad de polvo seco para lograr los resultados terapéuticos previstos, por ejemplo, pueden requerirse múltiples inhalaciones y/o la administración frecuente. Otros planteamientos adicionales implican el uso de dispositivos que aplican fuerzas mecánicas, tales como presión de gases comprimidos, a las partículas pequeñas para interrumpir la adhesión entre partículas durante o justo antes de la administración. Véase, p. ej., patentes de EE.UU. n° 7.601.336 de Lewis et al., 6.737.044 de Dickinson et al., 6.546.928 de Ashurst et al. o solicitudes de patente de EE.UU. 20090208582 de Johnston et al.

Una limitación adicional que comparte cada uno de los métodos anteriores es que los aerosoles producidos incluyen típicamente cantidades sustanciales de vehículos inertes, disolventes, emulsionantes, propulsores y otros materiales que no son fármacos. En general, se requieren grandes cantidades de material que no son fármacos para la formación eficaz de partículas secas respirables suficientemente pequeñas para el suministro alveolar (p. ej., menos de 5 micrómetros y preferiblemente menos de 3 micrómetros). Sin embargo, estas cantidades de material que no son fármacos también sirven para reducir la pureza y la cantidad de fármaco activo que se puede administrar. Por lo tanto, estos métodos siguen siendo sustancialmente incapaces de introducir grandes dosis de fármacos activos con precisión en un paciente para el suministro sistémico. Administración de fármacos respiratorios en *Respiratory Drug Delivery Europe* 2011 - Sung et al. iSPERSE™: Formulation and In Vitro Characterisation of a Novel Dry Powder Drug Delivery Technology describe un sistema de suministro de polvo seco que permite el suministro de grandes masas de fármacos mediante un DPI simple y pasivo. Las partículas respirables se secaron por atomización. El documento WO2009/140587 A1 describe una composición para la administración pulmonar que comprende una fluoroquinolona betaina y un excipiente. En una versión, las partículas tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , y la fluoroquinolona tiene una semivida en los pulmones de al menos 1,5 horas.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de la formación de aerosoles de tamaño de partículas pequeño que sean altamente dispersables. Además, se necesitan métodos que produzcan aerosoles que comprenden mayores cantidades de fármaco y menores cantidades de material no fármaco. Finalmente, se necesita un método que permita a un paciente administrar una dosis unitaria rápidamente con una o dos respiraciones de pequeño volumen.

Resumen de la invención

La invención se refiere a partículas secas respirables que contienen una sal de catión de metal divalente, y a polvos

secos que contienen partículas respirables, en donde la sal de catión de metal divalente es una sal de calcio que tiene una solubilidad $\geq 0,5$ g/l en agua. El polvo seco respirable comprende partículas secas respirables secadas por atomización que comprenden

- 5 a) una sal de calcio que tiene una solubilidad de $\geq 0,5$ g/l en agua; en donde la sal de calcio proporciona el ion de calcio en una cantidad entre 0,1% y 2,9% en peso de la partícula seca, y

b) un agente farmacéuticamente activo,

- 10 en donde el polvo seco respirable no contiene un fosfolípido, y en donde las partículas secas respirables se secan por atomización, tienen un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) de 10 micrómetros (micrones) o menos y una relación de dispersabilidad (1 bar/4 bar) de menos de 1,5 medido en la configuración de dispersión de 1 bar y 4 bar por difracción láser (sistema RODOS/HELOS), y en donde las partículas secas respirables tienen una densidad de compactación mayor que 0,4 g/ml (g/cc), medida por un analizador de densidad de compactación SOTAX. La descripción también se refiere a polvos secos respirables que comprenden partículas secas que contienen menos de 3% en peso de catión de metal divalente, uno o más cationes monovalentes y un agente activo. El catión divalente está presente en general en los polvos secos y partículas secas en forma de una o más sales, 15 que pueden ser independientemente cristalinas, amorfas o una combinación de cristalinas y amorfas. Los polvos secos y las partículas secas pueden incluir opcionalmente sales monovalentes adicionales (p. ej., sales de sodio), agentes terapéuticamente activos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, las partículas secas respirables pueden ser pequeñas y muy dispersables. Opcionalmente, el MMAD de las partículas puede estar entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros.

- 20 Los polvos secos respirables pueden comprender además una sal monovalente que proporciona un catión monovalente, tal como Na^+ , en una cantidad de aproximadamente 6% o más en peso de los polvos.

- 25 Los polvos secos respirables pueden tener una fracción de partículas finas (FPF) de menos de 5,6 micrómetros de al menos 45% de la dosis total, FPF de menos de 3,4 micrómetros de al menos 30% de la dosis total y/o FPF de menos de 5,0 micrómetros de al menos 45% de la dosis total. Alternativamente o además, los polvos secos respirables pueden tener un diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de aproximadamente 5 micrómetros o menos. La relación de peso molecular del catión de metal divalente a la sal de catión de metal divalente contenida en la partícula seca respirable puede ser mayor que aproximadamente 0,1 y/o mayor que aproximadamente 0,16.

Las composiciones de polvo seco respirable pueden incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como leucina, maltodextrina o manitol.

- 30 La sal de catión de metal divalente presente en los polvos secos respirables es una sal de calcio tal como lactato de calcio, sulfato de calcio, citrato de calcio, cloruro de calcio o cualquiera de sus combinaciones. La sal monovalente que está presente opcionalmente en la partícula seca respirable puede ser una sal de sodio, una sal de litio, una sal de potasio o cualquiera de sus combinaciones.

- 35 En ciertos aspectos, el polvo seco respirable contiene una sal de catión de metal divalente y una sal monovalente, y contiene una fase de catión de metal divalente amorfa y una fase de sal monovalente cristalina. La temperatura de transición vítrea de la fase amorfa puede ser de al menos aproximadamente 80°C. Estas partículas secas respirables pueden contener opcionalmente un excipiente, tal como leucina, maltodextrina y manitol, que puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de formas. La partícula seca respirable puede tener un calor de disolución entre aproximadamente -10 kcal/mol y 10 kcal/mol.

- 40 Preferiblemente, la sal de catión de metal divalente es de calcio, y la sal monovalente es una sal de sodio. La sal de calcio puede ser citrato de calcio, lactato de calcio sulfato de calcio, cloruro de calcio o cualquiera de sus combinaciones, y la sal de sodio puede ser cloruro de sodio. Alternativamente, la sal de calcio puede ser carbonato de calcio.

- 45 Descrito en la presente memoria, el polvo seco respirable contiene una sal de metal divalente que proporciona un catión en una cantidad menor de 3% en peso del polvo seco, el polvo seco respirable tiene una proporción de Hausner mayor que 1,5 y una relación de dispersabilidad de 1/4 bar o 0,5/4 bar de 2 o menos.

- 50 La invención también se refiere a métodos para tratar una enfermedad respiratoria, tal como asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasias, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y similares, que comprenden la administración al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de las partículas secas respirables o polvo seco. La invención también se refiere a métodos para el tratamiento o prevención de exacerbaciones agudas de enfermedades pulmonares crónicas, tales como asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasias, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y similares, que comprenden administrar al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de las 55 partículas secas o polvo seco respirables.

La invención también se refiere a métodos para tratar, prevenir y/o reducir el contagio de una enfermedad infecciosa

del tracto respiratorio, que comprende administrar al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de las partículas secas o polvo seco respirables.

La invención también se refiere a un polvo seco o partícula seca respirable, como se describe en la presente memoria, para usar en terapia (p. ej., tratamiento o profilaxis). La invención también se refiere al uso de una partícula seca respirable o polvo seco, como se describe en la presente memoria, para usar en el tratamiento, prevención o reducción del contagio como se describe en la presente memoria.

Las partículas secas y los polvos secos contienen uno o más agentes farmacéuticamente activos, p. ej., agentes terapéuticos y/o profilácticos. Por ejemplo, las partículas secas pueden contener uno o más agentes activos en una coformulación. Las partículas secas y el(los) agente(s) activo(s) se pueden coformular, p. ej., por secado por atomización. En otro ejemplo, las partículas secas no se coformulan y se pueden usar como partículas vehículo para suministrar uno o más agentes activos. Las partículas vehículo se pueden mezclar junto con uno o más agentes activos para producir un polvo seco. El(los) agente(s) activo(s) pueden estar en forma micronizada. Alternativamente o además, las partículas secas se pueden coformular con uno o más agentes activos (p. ej., que comprenden un primer, segundo, etc. agente activo) y posteriormente se pueden usar como partículas vehículo para agente(s) activo(s) adicionales (p. ej., un segundo, tercero, cuarto, etc. agente activo). Las partículas secas coformuladas se pueden combinar con uno o más agentes activos adicionales. El polvo seco resultante contiene tanto las partículas secas coformuladas como el agente activo combinado. El uno o más agentes activos adicionales pueden ser el o los mismos agentes activos que se coformulan en la partícula seca, agentes activos diferentes, o una combinación de los mismos.

Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas o agentes terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la fibrosis quística (CF). Los agentes activos preferidos incluyen, pero no se limitan a LABA (p. ej., formoterol, salmeterol), agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), corticosteroides (p. ej., fluticasona), LAMA (p. ej., tiotropio), antibióticos (p. ej., levofloxacina, tobramicina), anticuerpos (p. ej., anticuerpos terapéuticos), hormonas (p. ej., insulina), quimioquinas (p. ej., citoquinas), factores de crecimiento y combinaciones de los mismos. Cuando los polvos secos están destinados al tratamiento de la CF, los agentes activos adicionales preferidos son los agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como DNasa), bloqueadores de canales de sodio (p. ej., amilorida), y combinaciones de los mismos.

Las partículas secas respirables de la invención son pequeñas y dispersables, y se pueden usar para administrar agentes activos a los pulmones, incluyendo el pulmón profundo, para la acción local en el pulmón o para la absorción a través del pulmón y la acción sistémica. Opcionalmente, el MMAD del polvo seco puede estar entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros, entre 1 y 3 micrómetros o entre 3 y 5 micrómetros.

En un aspecto, los polvos secos y partículas secas respirables de la invención pueden ser densos en agentes activos, pequeños y dispersables. Por ejemplo, las partículas secas pueden contener un alto porcentaje de uno o más agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, como se describe en la presente memoria, el agente activo puede comprender 5% o más, 10% o más, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, 90% o más, 95% o más, o 97% o más en peso de la partícula seca.

Las partículas secas respirables son densas en masa (con una densidad de compactación mayor a 0,4 g/cc, o al menos aproximadamente 0,45 g/cc o mayor, aproximadamente 0,5 g/cc o mayor, aproximadamente 0,55 g/cc o mayor, aproximadamente 0,6 g/cc o mayor, aproximadamente 0,7 g/cc o mayor o aproximadamente 0,8 g/cc o mayor), pequeñas y dispersables.

Las partículas secas respirables son en general pequeñas, p. ej., tienen un diámetro geométrico (VMGD) entre 0,5 micrómetros y 10 micrómetros, o entre 1 micrómetro y 7 micrómetros. Opcionalmente, el MMAD del polvo seco puede estar entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros. Las partículas tienen opcionalmente una densidad de compactación o una densidad másica de envoltorio mayor a 0,4 g/cc, entre 0,45 g/cc y 1,2 g/cc, o entre 0,55 g/cc y 1,0 g/cc.

Las partículas secas respirables descritas en la presente memoria también pueden ser grandes, p. ej., tienen un (VMGD) entre 10 y 30 micrómetros, o entre 10 y 20 micrómetros. Opcionalmente, el MMAD del polvo seco puede estar entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros. También son en general dispersables.

Los polvos secos respirables que contienen partículas pequeñas y que son dispersables en el aire, y preferiblemente densos (p. ej., densos en el agente activo) son una desviación del conocimiento convencional. Es bien sabido que la tendencia a agregarse o aglomerarse de las partículas aumenta a medida que disminuye el tamaño de las partículas. Véase, p. ej., Hickey, A. et al., "Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols", *Pharmaceutical Technology*, Agosto, 1994.

Como se describe en la presente memoria, la invención proporciona polvos secos respirables que contienen

partículas respirables que son pequeñas y dispersables en el aire sin fuentes de energía adicionales más allá de la inhalación del sujeto. Por lo tanto, los polvos secos respirables y las partículas secas respirables se pueden usar terapéuticamente, sin incluir grandes cantidades de componentes no activos (p. ej., excipientes tales como partículas vehículo de lactosa) en las partículas o polvos, o usando dispositivos que aplican fuerzas mecánicas para romper las partículas agregadas o aglomeradas durante o justo antes de la administración. Más bien, se pueden usar dispositivos, tales como un inhalador pasivo de polvo seco, para suministrar el polvo seco o partículas secas descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, los polvos secos respirables y las partículas secas respirables no incluyen ningún excipiente (p. ej., leucina) en las partículas o polvos.

Los polvos secos respirables y las partículas respirables de la invención pueden ser densos en agente(s) activo(s). Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas o agentes terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la fibrosis quística (CF). Los agentes activos preferidos incluyen, pero no se limitan a, LABA (p. ej., formoterol, salmeterol), agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), corticosteroides (p. ej., fluticasona), LAMA (p. ej., tiotropio), antibióticos (p. ej., levofloxacina, tobramicina), anticuerpos (p. ej., anticuerpos terapéuticos), hormonas (p. ej., insulina), quimioquinas, citoquinas, factores de crecimiento y combinaciones de los mismos. Cuando los polvos secos están destinados al tratamiento de la CF, los agentes activos adicionales preferidos son los agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como DNasa), bloqueadores de canales de sodio (p. ej., amilorida), y combinaciones de los mismos.

Por consiguiente, para polvos secos respirables y partículas respirables que son densas en agente(s) activo(s), se necesitará administrar una cantidad más pequeña de polvo a un sujeto (p. ej., un paciente) con el fin de suministrar la dosis deseada de agente activo, en comparación con los polvos secos convencionales, tales como los polvos que contienen partículas vehículo de lactosa. Por ejemplo, la dosis deseada de agente activo se puede suministrar con una o dos inhalaciones de un inhalador de tipo cápsula o de tipo blíster usando polvos secos o partículas densas de agente activo descritos en la presente memoria, mientras que pueden ser necesarias tres, cuatro o más inhalaciones para administrar a un sujeto un agente activo que está presente en partículas porosas grandes convencionales. Por lo tanto, las partículas secas y polvos secos respirables que son pequeños, dispersables y densos (p. ej., denso en agente activo, y/o denso en masa) proporcionan ventajas significativas frente a los polvos usados habitualmente en la técnica.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-1E son gráficas que ilustran la distribución del tamaño aerodinámico de partículas de los polvos secos de ejemplo de la invención medidos por un impactador de cascada Anderson (ACI) de ocho etapas. Las gráficas indican que los cinco polvos secos tenían un tamaño respirable.

La figura 2 es una gráfica que ilustra la eficacia de una formulación de polvo seco basada en cationes divalentes de bromuro de tiotropio (TioB) en la reducción de la hiperreactividad de las vías respiratorias en un modelo de asma alérgica de ratón de ovoalbúmina (OVA). La gráfica indica que el fármaco secado por atomización (TioB) seguía siendo eficaz en el tratamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a polvos secos respirables que contienen partículas respirables. Las partículas secas contienen un agente activo (tal como agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas o agentes terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la fibrosis quística (CF)), o se puede usar como partículas vehículo para suministrar un agente activo. Las partículas secas respirables de la invención son pequeñas y dispersables, y se pueden usar para administrar agentes activos a los pulmones, incluyendo el pulmón profundo, para la acción local en el pulmón o para la absorción a través del pulmón y la acción sistémica.

En un aspecto, los polvos secos y partículas secas respirables de la invención pueden ser agentes activos densos, pequeños y dispersables. Opcionalmente, el MMAD del polvo seco puede ser entre 0,5 y 10 micrómetros, más preferiblemente entre 1 y 5 micrómetros.

Los polvos secos respirables que contienen partículas pequeñas y que son dispersables en el aire, y preferiblemente densos (p. ej., densos en el agente activo) son una desviación del conocimiento convencional. Es bien sabido que la tendencia a agregarse o aglomerarse de las partículas aumenta a medida que disminuye el tamaño de las partículas. Véase, p. ej., Hickey, A. et al., "Factors Influencing the Dispersion of Dry Powders as Aerosols", *Pharmaceutical Technology*, Agosto, 1994.

Como se describe en la presente memoria, la invención proporciona polvos secos respirables que contienen partículas respirables que son pequeñas y dispersables en el aire sin fuentes de energía adicionales más allá de la inhalación del sujeto. Por lo tanto, los polvos secos respirables y las partículas secas respirables se pueden usar

terapéuticamente, sin incluir grandes cantidades de componentes no activos (p. ej., excipientes tales como partículas vehículo de lactosa) en las partículas o polvos, o usando dispositivos que apliquen fuerzas mecánicas para romper las partículas agregadas o aglomeradas durante o justo antes de la administración. En algunas realizaciones, los polvos secos respirables y las partículas secas respirables no incluyen ningún excipiente (p. ej., leucina) en las partículas o polvos.

Los polvos secos respirables y las partículas respirables de la invención pueden ser densos en agente(s) activo(s), p. ej., agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas o agentes terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la CF.

Por ejemplo, como se describe en la presente memoria, cuando se incluye un excipiente en el polvo o partículas secas respirables, el excipiente puede comprender aproximadamente 50% o menos en peso, o aproximadamente 40% o menos en peso, o aproximadamente 30% o menos en peso, o aproximadamente 20% o menos en peso, aproximadamente 12% o menos en peso, aproximadamente 10% o menos en peso, aproximadamente 8% o menos en peso). Por lo tanto, en un aspecto, las partículas respirables no solo son pequeñas y muy dispersables, sino que también pueden contener una gran cantidad de principio activo. Por consiguiente, será necesario administrar una cantidad más pequeña de polvo con el fin de suministrar la dosis deseada de agente activo, en comparación con los polvos secos convencionales, tales como los polvos que contienen partículas vehículo de lactosa. Por ejemplo, la dosis deseada de agente activo se puede suministrar con una o dos inhalaciones de un inhalador de tipo cápsula o de tipo blíster.

Definiciones

La expresión "polvo seco", como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición que contiene partículas secas respirables finamente dispersas que se pueden ser dispersadas en un dispositivo de inhalación y posteriormente ser inhaladas por un sujeto. Dicho polvo seco puede contener hasta aproximadamente 25%, hasta aproximadamente 20%, o hasta aproximadamente 15% de agua u otro disolvente, o estar sustancialmente exento de agua u otro disolvente, o ser anhidro.

La expresión "partículas secas", como se usa en la presente memoria, se refiere a partículas respirables que pueden contener hasta aproximadamente 25%, hasta aproximadamente 20%, o hasta aproximadamente 15% de agua u otro disolvente, o estar sustancialmente exentas de agua u otro disolvente, o ser anhidras.

El término "respirable", como se usa en la presente memoria, se refiere a partículas secas o polvos secos que son adecuados para el suministro al tracto respiratorio (p. ej., suministro pulmonar) en un sujeto por inhalación. Los polvos secos o partículas secas respirables tienen un diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) menor de aproximadamente 10 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros o menos.

El término "pequeño", como se usa en la presente memoria para describir partículas secas respirables, se refiere a partículas que tienen un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) de aproximadamente 10 micrómetros o menos, preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros o menos.

Como se usa en la presente memoria, los términos "administración" o "administrar" partículas secas respirables se refieren a la introducción de partículas secas respirables en el tracto respiratorio de un sujeto.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "tracto respiratorio" incluye el tracto respiratorio superior (p. ej., vías nasales, cavidad nasal, garganta y faringe), vías respiratorias (p. ej., laringe, tranquea, bronquios y bronquiolos) y pulmones (p. ej., bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos).

El término "dispersable" es un término de la técnica que describe la característica de un polvo seco o partículas secas de ser dispersadas en un aerosol respirable. La dispersabilidad de un polvo seco o partículas secas se expresa en la presente memoria como el cociente del diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) medido a una presión de dispersión (es decir, regulador) de 1 bar dividido entre el VMGD medido a una presión de dispersión (es decir, regulador) de 4 bar, o el VMGD a 0,5 bar dividido entre el VMGD a 4 bar, medido por el sistema de difracción láser HELOS/RODOS. Estos cocientes se denominan en la presente memoria "1 bar/4 bar" y "0,5 bar/4 bar" respectivamente, y la dispersabilidad se correlaciona con un cociente bajo. Por ejemplo, 1 bar/4 bar se refiere al VMGD de partículas o polvos secos respirables emitidos desde el orificio de un dispersor de polvo seco RODOS (o técnica equivalente) a aproximadamente 1 bar, medido por un HELOS u otro sistema de difracción láser, dividido entre el VMGD de las mismas partículas o polvos secos respirables medidos a 4 bar por HELOS/RODOS. Por lo tanto, un polvo seco o partículas secas muy dispersables tendrán una relación de 1 bar/4 bar o 0,5 bar/4 bar que está cerca de 1.0. Los polvos muy dispersables tienen una baja tendencia a aglomerarse, agregarse o agruparse entre sí y/o, si se aglomeran, se agregan o se agrupan entre sí, se dispersan o desaglomeran fácilmente cuando se emiten desde un inhalador y son inhalados en el sujeto. La dispersabilidad también se puede evaluar midiendo el tamaño emitido por un inhalador en función del caudal. A medida que el caudal a través del inhalador disminuye, la cantidad de energía en el flujo de aire disponible para ser transferida al polvo para dispersarlo disminuye. Un polvo muy dispersable tendrá su distribución de tamaños caracterizada aerodinámicamente por su diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) o geoméricamente por su VMGD, no disminuye sustancialmente a lo largo de un

intervalo de caudales típicos de inhalación por seres humanos, tal como de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 LPM (l/min o litros por minuto).

Las expresiones "FPF (<5,6)", "FPF (<5,6 micrómetros)", y "fracción de partículas finas de menos de 5,6 micrómetros" como se usa en la presente memoria, se refieren a la fracción de una muestra de partículas secas que tienen un diámetro aerodinámico de menos de 5,6 micrómetros. Por ejemplo, el FPF (<5,6) se puede determinar dividiendo la masa de partículas secas respirables depositadas en la etapa uno y en el filtro de recolección de un impactador de cascada Andersen (ACI) colapsado en dos etapas entre la masa de partículas secas respirables pesadas en una cápsula para el suministro al instrumento. Este parámetro también se puede identificar como "FPF _TD (<5,6)", donde TD significa dosis total. Se puede llevar a cabo una medición similar utilizando un ACI de ocho etapas. Los valores de corte del ACI de ocho etapas son diferentes al caudal estándar de 60 l/min, pero la FPF _TD (<5,6) se puede extrapolar del conjunto de datos completo de ocho etapas. El resultado del ACI de ocho etapas también se puede calcular por el método de la USP (convenio de la Farmacopea de los Estados Unidos) de usar la dosis recogida en el ACI en lugar de lo que había en la cápsula para determinar la FPF.

Las expresiones "FPF (<3,4)", "FPF (<3,4 micrómetros)", y "fracción de partículas finas de menos de 3,4 micrómetros" como se usa en la presente memoria, se refieren a la fracción de una masa de partículas secas respirables que tienen un diámetro aerodinámico de menos de 3,4 micrómetros. Por ejemplo, la FPF (<3,4) se puede determinar dividiendo la masa de partículas secas respirables depositadas en el filtro de recolección de un ACI colapsado en dos etapas entre la masa total de partículas secas respirables pesadas en una cápsula para suministrar al instrumento. Este parámetro también se puede identificar como "FPF _TD (<3,4)", donde TD significa dosis total. Se puede realizar una medición similar usando un ACI de ocho etapas. El resultado del ACI de ocho etapas también se puede calcular por el método de la USP de usar la dosis recogida en el ACI en lugar de lo que había en la cápsula para determinar el FPF.

Las expresiones "FPF (<5,0)", "FPF (<5,0 micrómetros)", y "fracción de partículas finas de menos de 5,0 micrómetros" como se usa en la presente memoria, se refieren a la fracción de una masa de partículas secas respirables que tienen un diámetro aerodinámico de menos de 5,0 micrómetros. Por ejemplo, la FPF (<5,0) se puede determinar usando un ACI de ocho etapas con el caudal estándar de 60 l/min por extrapolación del conjunto de datos completo de ocho etapas. Este parámetro también se puede identificar como "FPF _TD (<5,0)", donde TD significa dosis total. Cuando se usa junto con una distribución geométrica de tamaños como la que proporciona un medidor de partículas Malvern Spraytec, Malvern Mastersizer o Sympatec HELOS, la "FPF (<5,0)" se refiere a la fracción de una masa de partículas secas respirables que tienen un diámetro geométrico de menos de 5,0 micrómetros.

Las expresiones "FPD (<4,4)", "FPD <4,4 μ m", "FPD (<4,4 micrómetros)" y "dosis de partículas finas de menos de 4,4 micrómetros" como se usan en la presente memoria, se refieren a la masa de partículas de polvo seco respirables que tienen un diámetro aerodinámico de menos de 4,4 micrómetros. Por ejemplo, la FPD <4,4 μ m se puede determinar usando un ACI de ocho etapas con un caudal estándar de 60 l/min y sumando la masa depositada sobre el filtro, y las etapas 6, 5, 4, 3 y 2 para una dosis única de polvo accionado en el ACI.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "dosis emitida" o "ED" se refiere a una indicación del suministro de una formulación de fármaco desde un dispositivo inhalador adecuado después de un acto de disparo o dispersión. Más específicamente, para las formulaciones de polvo seco, la ED es una medida del porcentaje de polvo que se extrae de un paquete de dosis unitaria y que sale por la boquilla de un dispositivo inhalador. La ED se define como la relación de la dosis suministrada por un dispositivo inhalador a la dosis nominal (es decir, la masa de polvo por dosis unitaria colocada en un dispositivo inhalador adecuado antes de disparar). La ED es un parámetro medido experimentalmente y se puede determinar usando el método de la USP Sección 601 Aerosoles, Inhaladores de dosis medida e Inhaladores de polvo seco, Uniformidad de la dosis suministrada, Muestreo de la dosis suministrada de los inhaladores de polvo seco, Congreso de la Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, 13ª Revisión, 222-225, 2007. Este método usa un dispositivo in vitro configurado para imitar la dosificación del paciente.

La expresión "masa de polvo emitido de la cápsula" o "CEPM", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de formulación de polvo seco emitida desde una cápsula o contenedor de dosis unitaria durante una maniobra de inhalación. La CEPM se mide gravimétricamente, típicamente pesando una cápsula antes y después de la maniobra de inhalación para determinar la masa de la formulación de polvo retirada. La CEPM se puede expresar como la masa de polvo retirada, en miligramos, o como un porcentaje de la masa de polvo cargada inicial en la cápsula antes de la maniobra de inhalación.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de agente activo necesaria para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado, tal como una cantidad que es suficiente para reducir la captación de patógenos (p. ej., bacterias, virus) o la carga de patógenos, reducir los síntomas (p. ej., fiebre, tos, estornudos, secreción nasal, diarrea y similares), reducir la aparición de infecciones, reducir la replicación viral o mejorar o prevenir el deterioro de la función respiratoria (p. ej., mejorar el volumen espiratorio forzado en 1 segundo FEV1 y/o el volumen espiratorio forzado en 1 segundo FEV1 como una proporción de la capacidad vital forzada FEV1/FVC), o producir una concentración sérica eficaz de un agente farmacéuticamente activo. La cantidad

eficaz real para un uso particular puede variar según el polvo seco particular o la partícula seca, el modo de administración y la edad, peso, salud general del sujeto y gravedad de los síntomas o afección que se trata. Las cantidades adecuadas de polvos secos y partículas secas que se administrarán, y las pautas posológicas para un paciente en particular pueden ser determinadas por un médico experto basándose en estas y otras consideraciones.

- 5 En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad eficaz es suficiente para aumentar la viscoelasticidad superficial y/o aparente del moco del tracto respiratorio (p. ej., líquido de revestimiento de las vías respiratorias), aumentar la gelificación del moco del tracto respiratorio (p. ej., en la superficie y/o la gelificación aparente), aumentar la tensión superficial del moco del tracto respiratorio, aumentar la elasticidad del moco del tracto respiratorio (p. ej., elasticidad superficial y/o elasticidad aparente), aumentar la viscosidad superficial del moco del tracto respiratorio (p. ej., la viscosidad superficial y/o la viscosidad aparente), reducir la cantidad de partículas exhaladas y/o estimular la inmunidad innata del epitelio de las vías respiratorias.

- 10 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria significa que el excipiente se puede llevar a los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos en los pulmones. Dichos excipientes son generalmente considerados seguros (GRAS) por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos.

Todas las referencias a sales en la presente memoria incluyen formas anhidras y todas las formas hidratadas de la sal.

Todos los porcentajes en peso se dan en base seca.

Polvos secos y partículas secas

- 20 La invención se refiere a polvos secos y partículas secas respirables que contienen iones de calcio en una cantidad de 0,1 a 2,9% en peso de partícula seca, y opcionalmente, una o más sales de cationes de metales monovalentes.

El polvo seco y partículas secas respirables de la invención contienen un porcentaje bajo de iones de calcio. Las partículas secas contienen entre aproximadamente 0,1% y 2,9% en peso de catión de metal divalente.

- 25 En un aspecto preferido de la invención, los polvos secos respirables o partículas secas respirables son adecuados para administrar un agente activo a un paciente. Las partículas secas pueden i) contener uno o más agentes activos en una coformulación, ii) las partículas secas se pueden usar como partículas vehículo para suministrar uno o más agentes activos, o iii) las partículas secas se pueden coformular con uno o más agentes activos (p. ej., primer, segundo, etc. agente activo) y usar como partículas vehículo para suministrar uno o más agentes activos adicionales (p. ej., segundo, tercero, cuarto etc. agente activo). Los agentes activos incluyen, pero no se limitan a agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas o productos terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la fibrosis quística (CF). Los agentes activos preferidos incluyen, pero no se limitan a LABA (p. ej., formoterol, salmeterol), agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), corticosteroides (p. ej., fluticasona), LAMA (p. ej., tiotropio), antibióticos (p. ej., levofloxacina, tobramicina), anticuerpos (p. ej., anticuerpos terapéuticos), hormonas (p. ej., insulina), quimioquinas, citoquinas, factores de crecimiento y combinaciones de los mismos. Cuando los polvos secos están destinados para el tratamiento de la CF, los agentes activos adicionales preferidos son agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como DNasa), bloqueadores de los canales de sodio (p. ej., amilorida) y combinaciones de los mismos.

- 40 Las partículas secas y el(los) agente(s) activo(s) se pueden coformular. Coformulación de un agente activo en una solución o suspensión que contiene el catión divalente y, opcionalmente, otros componentes, y después procesamiento de la solución o suspensión en partículas secas por secado por atomización.

- 45 Como se describe en la presente memoria, alternativamente, la sal de catión divalente, opcionalmente con una o más sales monovalentes y/o excipientes, se puede fabricar (p. ej., por secado por atomización) para producir partículas secas. Estas partículas secas posteriormente se pueden combinar con un agente activo, p. ej., mezclando la partícula seca con uno o más agentes terapéuticos (micronizados). Las partículas secas pueden actuar como partículas vehículo en el polvo seco cuando se mezclan con el agente activo (micronizado).

- 50 Alternativamente o además, las partículas secas coformuladas (que contienen agente(s) activo(s)) se pueden mezclar además con agentes activos adicionales (micronizados) dando como resultado un polvo seco que contiene partículas secas coformuladas (que contienen agente(s) activo(s)) y agente(s) activo(s) (micronizados) adicionales en una mezcla. Las partículas secas coformuladas pueden actuar como partículas vehículo para el agente activo (micronizado) en el polvo seco.

Composición química

- 55 En un aspecto, las partículas secas respirables descritas en la presente memoria contienen una o más sales de cationes de metales divalentes, en donde la sal de catión de metal divalente es una sal de calcio que tiene una

solubilidad de $\geq 0,5$ g/l y opcionalmente una o más sales de cationes de metales monovalentes (p. ej., una sal de sodio y/o una sal de potasio) y/o un excipiente, pero no contienen un agente activo. Estos tipos de partículas secas respirables se pueden mezclar con un agente activo para producir un polvo seco de la invención. Este tipo de partícula seca respirable se puede usar como partículas vehículo para suministrar un agente activo al tracto respiratorio (p. ej., pulmones) para suministro local o sistémico.

En otro aspecto preferido, las partículas secas respirables de la invención contienen una o más sales de cationes de metales divalentes, en donde la sal de catión de metal divalente es una sal de calcio que tiene una solubilidad de $\geq 0,5$ g/l, y opcionalmente una o más sales de cationes de metales monovalentes (p. ej., una sal de sodio y/o una sal de potasio) y/o un excipiente, y además contienen un agente activo en una coformulación. Estos tipos de partículas secas respirables se pueden preparar por secado por atomización de una materia prima que contiene la sal de catión de metal divalente, el agente activo y opcionalmente una sal de catión de metal monovalente y/o un excipiente, como se describe en la presente memoria. Las partículas secas coformuladas se pueden usar para suministrar un agente farmacéuticamente activo al tracto respiratorio (p. ej., pulmones) para suministro local o sistémico.

Alternativamente o además, la partícula coformulada que contiene un primer agente activo después se puede usar como una partícula vehículo para un segundo agente activo en el polvo seco, p. ej., cuando la partícula seca coformulada se combina con el segundo agente activo (p. ej., un agente en forma micronizada). Este tipo de partícula seca respirable coformulada también se puede usar como partícula vehículo para suministrar un agente activo al tracto respiratorio (p. ej., pulmones) para suministro local o sistémico.

En general se prefiere que el uno o más cationes metálicos divalentes que están presentes en la partícula seca en una cantidad total de 0,1 a 2,9% en peso de partícula seca no produzcan un efecto profiláctico o terapéutico en ausencia de un agente activo cuando se administran las partículas secas a un sujeto. Sin embargo, sin querer estar limitados por ninguna teoría particular, se cree que en algunas circunstancias dichas partículas secas se pueden administrar a un sujeto en una cantidad (dosis) suficiente para que el uno o más cationes metálicos divalentes que están presentes en la partícula seca proporcionen un efecto profiláctico y/o terapéutico. También se cree que el catión de metal divalente presente en la partícula seca puede afectar beneficiosamente a la actividad del agente activo, por ejemplo, que el uno o más cationes metálicos divalentes pueden potenciar la actividad profiláctica o terapéutica del agente activo.

Preferiblemente, el efecto profiláctico y/o terapéutico es una actividad biológica seleccionada de actividad antibacteriana, actividad antiviral, actividad antiinflamatoria, aclaramiento mucociliar y combinaciones de las mismas. Se puede evaluar si un catión de metal, por sí solo, tiene dicho efecto profiláctico y/o terapéutico usando los modelos in vivo descritos en la presente memoria y los conocidos en la técnica.

El catión de metal divalente, calcio, en general está presente en los polvos secos y partículas secas en forma de una sal, que puede ser cristalina o amorfa. En un aspecto, el catión de metal divalente puede estar presente en los polvos secos y partículas secas en forma de una sal, que incluye sus hidratos o solvatos, que pueden ser cristalina o amorfa. Los polvos secos y las partículas secas pueden incluir opcionalmente sales adicionales (p. ej., sales monovalentes, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio), agentes terapéuticamente activos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos, el polvo seco y las partículas secas respirables contienen una o más sales adicionales de un elemento del grupo IIA (es decir, una o más sales de berilio, sales de magnesio, sales de bario, sales de radio o cualquier combinación de las anteriores). En aspectos más particulares, el polvo seco y las partículas secas respirables secas contienen una o más sales de calcio, sales de magnesio o cualquier combinación de las anteriores. En realizaciones particulares, el polvo seco y las partículas secas respirables contienen una o más sales de calcio. En otras realizaciones particulares, el polvo seco y partículas secas respirables contienen una o más sales de magnesio.

Las sales de calcio tienen una, preferiblemente dos o más de las siguientes características: (i) se pueden procesar en una partícula seca respirable, (ii) tienen suficiente estabilidad fisicoquímica en forma de polvo seco para facilitar la producción de un polvo que es dispersable y físicamente estable a lo largo de una variedad de condiciones, que incluyen tras exposición a humedad elevada, (iii) sufren disolución rápida tras deposición en los pulmones, por ejemplo, la mitad de la masa del catión del metal divalente se puede disolver en menos de 30 minutos, menos de 15 minutos, menos de 5 minutos, menos de 2 minutos, menos de 1 minuto, o menos de 30 segundos, y (iv) no tienen propiedades que puedan producir mala tolerabilidad o sucesos adversos, tal como un calor de disolución exotérmico o endotérmico significativo (ΔH), por ejemplo, un ΔH menor de aproximadamente -10 kcal/mol o mayor de aproximadamente 10 kcal/mol. En cambio, un ΔH preferido es entre aproximadamente -9 kcal/mol y aproximadamente 9 kcal/mol, entre aproximadamente -8 kcal/mol y aproximadamente 8 kcal/mol, entre aproximadamente -7 kcal/mol y aproximadamente 7 kcal/mol, entre aproximadamente -6 kcal/mol y aproximadamente 6 kcal/mol, entre aproximadamente -5 kcal/mol y aproximadamente 5 kcal/mol, entre aproximadamente -4 kcal/mol y aproximadamente 4 kcal/mol, entre aproximadamente -3 kcal/mol y aproximadamente 3 kcal/mol, entre aproximadamente -2 kcal/mol y aproximadamente 2 kcal/mol, entre aproximadamente -1 kcal/mol y aproximadamente 1 kcal/mol, o aproximadamente 0 kcal/mol.

Entre las sales de berilio adecuadas se incluyen, por ejemplo, fosfato de berilio, acetato de berilio, tartrato de berilio, citrato de berilio, gluconato de berilio, maleato de berilio, succinato de berilio, succinato de berilio, malato de berilio y sodio, alfa-bromocanforsulfonato de berilio, acetilacetato de berilio, formiato de berilio, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 Las sales de magnesio adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de magnesio, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, fosfato de magnesio, sulfato de magnesio, sulfito de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, nitrato de magnesio, borato de magnesio, acetato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de magnesio, maleato de magnesio, succinato de magnesio, malato de magnesio, taurato de magnesio, orotato de magnesio, glicinato de magnesio, naftenato de magnesio, acetilacetato de magnesio, formiato de magnesio, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, hexafluorsilicato de magnesio, salicilato de magnesio o cualquiera de sus combinaciones.

Las sales de calcio adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de calcio, sulfato de calcio, lactato de calcio citrato de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, fosfato de calcio, alginato de calcio, sorbato de calcio, gluconato de calcio y similares.

- 15 Las sales de estroncio adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de estroncio, fosfato de estroncio, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio, óxido de estroncio, nitrato de estroncio, acetato de estroncio, tartrato de estroncio, citrato de estroncio, gluconato de estroncio, maleato de estroncio, succinato de estroncio, malato de estroncio, aspartato de estroncio bien en forma L y/o D, fumarato de estroncio, glutamato de estroncio bien en forma L y/o D, glutarato de estroncio, lactato de estroncio, L-treonato de estroncio, malonato de estroncio, ranelato de estroncio (quelato orgánico de metal), ascorbato de estroncio, butirato de estroncio, clodronato de estroncio, ibandronato de estroncio, salicilato de estroncio, acetil-salicilato de estroncio, o cualquiera de sus combinaciones

- 20 Las sales de bario adecuadas incluyen, por ejemplo, hidróxido de bario, fluoruro de bario, cloruro de bario, bromuro de bario, yoduro de bario, sulfato de bario, sulfuro de bario (S), carbonato de bario, peróxido de bario, óxido de bario, nitrato de bario, acetato de bario, tartrato de bario, citrato de bario, gluconato de bario, maleato de bario, succinato de bario, malato de bario, glutamato de bario, oxalato de bario, malonato de bario, naftenato de bario, acetilacetato de bario, formiato de bario, benzoato de bario, p-t-butilbenzoato de bario, adipato de bario, pimelato de bario, suberato de bario, azelato de bario, sebacato de bario, ftalato de bario, isoftalato de bario, tereftalato de bario, antranilato de bario, mandelato de bario, salicilato de bario, titanato de bario o cualquiera de sus combinaciones.

- 30 Las sales de radio adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de radio, cloruro de radio, bromuro de radio, yoduro de radio, óxido de radio, nitrato de radio o cualquiera de sus combinaciones.

- Las sales de hierro (ferrosas) adecuadas incluyen, por ejemplo, sulfato ferroso, óxidos ferrosos, acetato ferroso, citrato ferroso, citrato amónico ferroso, gluconato ferroso ferroso, oxalato ferroso, fumarato ferroso, maleato ferroso, malato ferroso, lactato ferroso, ascorbato ferroso, eritrobato ferroso, glicerato ferroso, piruvato ferroso o cualquiera de sus combinaciones.

- 35 Como se describe en la presente memoria, las partículas secas respirables de la invención contienen iones de calcio (Ca^{2+}) y opcionalmente iones de magnesio (Mg^{2+}) que en general están presentes en forma de una sal en una cantidad menor de 3% en peso de partícula seca Las sales de calcio adecuadas que pueden estar presentes en las partículas secas respirables de la invención incluyen, por ejemplo, cloruro de calcio, sulfato de calcio, lactato de calcio, citrato de calcio, carbonato de calcio, acetato de calcio, fosfato de calcio, alginato de calcio, sorbato de calcio, gluconato de calcio y similares. En ciertos aspectos, el polvo seco o las partículas secas de la invención no contienen fosfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de calcio, estearato de calcio o gluconato de calcio. En otro aspecto preferido, el polvo seco o partículas secas de la invención incluyen citrato de calcio, lactato de calcio, cloruro de calcio, sulfato de calcio o cualquier combinación de estas sales. En otro aspecto preferido, el polvo seco o partículas secas incluyen citrato de calcio, lactato de calcio o cualquier combinación de estas sales. En otro aspecto preferido, el polvo seco o partículas secas de la invención incluyen lactato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio o cualquier combinación de estas sales. En otro aspecto, el polvo seco o partículas secas de la invención no contienen cloruro de calcio o fosfato de calcio. Si se desea, las partículas secas respirables de la invención contienen una sal de catión de metal divalente (una sal de calcio) y además contienen una o más sales adicionales, tales como una o más sales no tóxicas de los elementos sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, silicio, escandio, titanio, vanadio, cromo, cobalto, níquel, cobre, manganeso, zinc, estaño, plata y similares. Si se desea, las partículas secas contienen al menos una sal de calcio y al menos una sal de catión monovalente (p. ej., una sal de sodio).

- Las sales de sodio adecuadas que pueden estar presentes en las partículas secas respirables de la invención incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio, sulfato de sodio, lactato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, estearato de sodio, ascorbato de sodio, benzoato de sodio, bifosfato de sodio, fosfato de sodio, bisulfito de sodio, borato de sodio, gluconato de sodio, metasilicato de sodio y similares. En un aspecto preferido, los polvos secos y partículas secas incluyen cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, sulfato de sodio, o cualquier combinación de estas sales.

Las sales de litio adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de litio, bromuro de litio, carbonato de litio, nitrato de litio, sulfato de litio, acetato de litio, lactato de litio, citrato de litio, aspartato de litio, gluconato de litio, malato de litio, ascorbato de litio, orotato de litio, succinato de litio o y sus combinaciones.

5 Las sales de potasio adecuadas incluyen, por ejemplo, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bicarbonato de potasio, nitrito de potasio, persulfato de potasio, sulfito de potasio, bisulfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, citrato de potasio, glutamato de potasio, guanilato de dipotasio, gluconato de potasio, malato de potasio, ascorbato de potasio, sorbato de potasio, succinato de potasio, tartrato de potasio y sodio, y cualquiera de sus combinaciones.

10 Algunas partículas secas respirables contienen al menos una sal de calcio seleccionada del grupo que consiste en lactato de calcio, citrato de calcio, sulfato de calcio y cloruro de calcio, y también contienen cloruro de sodio. Otras partículas secas respirables contienen al menos una sal de calcio seleccionada del grupo que consiste en lactato de calcio, citrato de calcio y sulfato de calcio, y también contienen una sal de sodio, p. ej., cloruro de sodio. Otras partículas secas o polvos secos respirables contienen carbonato de calcio. En ciertas realizaciones, el carbonato de calcio se puede mezclar con otros componentes en un polvo, o se puede secar por atomización como una
15 suspensión con otros componentes.

El citrato de calcio, sulfato de calcio y lactato de calcio tienen suficiente solubilidad acuosa para permitir su procesamiento en polvos secos respirables mediante secado por atomización y para facilitar su disolución tras la deposición en los pulmones, pero tienen una higroscopicidad suficientemente baja para permitir la producción de polvos secos con cargas altas de sal de calcio que son relativamente estables físicamente tras exposición a
20 humedad normal y elevada. El citrato de calcio, sulfato de calcio y lactato de calcio también tienen un calor de disolución significativamente más bajo que el cloruro de calcio, lo cual es beneficioso para la administración al tracto respiratorio, y los iones de citrato, sulfato y lactato son seguros y aceptables para incluir en composiciones farmacéuticas.

Por consiguiente, además de cualquier combinación de las características y propiedades descritas en la presente memoria, las partículas secas respirables de la invención pueden contener un contenido total de sales (p. ej., de sales de cationes monovalentes y divalentes) de al menos aproximadamente 51% en peso de las partículas secas respirables. Por ejemplo, las partículas secas respirables de la invención pueden incluir una o más sales en una cantidad total de al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al
30 menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, o al menos aproximadamente 95% en peso de las partículas secas respirables, con la condición de que el catión de metal divalente esté presente en menos de 3% en peso de partícula seca respirable.

En otra realización, las partículas secas respirables de la invención pueden contener un contenido total de sales (p. ej., de sales de cationes monovalentes y/o divalentes) de menos de aproximadamente 51% en peso de las
35 partículas secas respirables. Por ejemplo, las partículas secas respirables de la invención pueden incluir una o más de las sales en una cantidad total de menos de aproximadamente 45%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 35%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 9%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 5%, o menos de
40 aproximadamente 3% en peso de las partículas secas respirables, con la condición de que el catión de metal divalente esté presente en menos de 3% en peso de partícula seca respirable.

Alternativamente o además, las partículas secas respirables de la invención contienen una sal de catión de metal divalente y una sal de catión monovalente, donde el ion de calcio, como un componente de una o más sales, está presente en una cantidad de 0,1 a 2,9% en peso de la partícula seca, y la relación en peso de catión divalente a catión monovalente es de aproximadamente 50:1 (es decir, de aproximadamente 50 a aproximadamente 1) a aproximadamente 0,1:1 (es decir, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1). La relación en peso de catión divalente a catión monovalente se basa en la cantidad de catión de metal divalente y catión monovalente que están contenidas en la sal de catión de metal divalente y las sales monovalentes, respectivamente, que están contenidas en la partícula seca. En ejemplos particulares la relación en peso de catión divalente a catión monovalente es
45 aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 0,6:1, aproximadamente 0,7:1, aproximadamente 0,8:1, aproximadamente 0,86:1, aproximadamente 0,92:1, aproximadamente 1:1; aproximadamente 1,3:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 45:1, o
50 aproximadamente 50:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 0,1:1, de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 0,1:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 0,1:1, o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 0,1:1.

Además, las partículas secas respirables de la invención pueden contener una sal de catión de metal divalente (que comprende una sal de calcio) y una sal catión monovalente, en las que la sal de catión de metal divalente y la sal de
60 catión monovalente contienen cloruro, lactato, citrato o sulfato como contraión, y la relación del catión de metal

divalente (p. ej., Ca^{2+} , Be^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+}) a catión monovalente (p. ej., Na^+ , Li^+ , K^+) mol:mol es de aproximadamente 50:1 (es decir, de aproximadamente 50 a aproximadamente 1) a aproximadamente 0,1:1 (es decir, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1), con la condición de que el ion de calcio esté presente de 0,1 a 2,9% en peso de partícula seca respirable.

- 5 La relación molar de catión de metal divalente a catión monovalente se basa en la cantidad de catión de metal divalente y catión monovalente que están contenidas en la sal de catión de metal divalente y la sal de catión monovalente, respectivamente, que están contenidas en la partícula seca. Preferiblemente, el catión de metal divalente, como un componente de una o más sales de cationes de metales divalentes, está presente en una cantidad de 0,1 a 2,9% en peso de la partícula seca respirable. En ejemplos particulares, el catión de metal divalente y el catión monovalente están presentes en las partículas secas respirables en una relación molar de aproximadamente 8,0:1, aproximadamente 7,5:1, aproximadamente 7,0:1, aproximadamente 6,5:1, aproximadamente 6,0:1, aproximadamente 5,5:1, aproximadamente 5,0:1, aproximadamente 4,5:1, aproximadamente 4,0:1, aproximadamente 3,5:1, aproximadamente 3,0:1, aproximadamente 2,5:1, aproximadamente 2,0:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1,0:1, aproximadamente 0,77:1, aproximadamente 0,65:1, aproximadamente 0,55:1, aproximadamente 0,45:1, aproximadamente 0,35:1, aproximadamente 0,25:1, o aproximadamente 0,2:1, de aproximadamente 8,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 7,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 6,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 5,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 4,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 3,0:1 a aproximadamente 0,55:1, de aproximadamente 2,0:1 a aproximadamente 0,55:1, o de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 0,55:1. Alternativamente, la relación de catión de metal divalente a catión monovalente es de aproximadamente 8,0:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 7,0:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 6,0:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 5,0:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 4,0:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 4,0:1 a aproximadamente 2,0:1, de aproximadamente 3,9:1 a aproximadamente 1:1, o de aproximadamente 3,9:1 a aproximadamente 2,0:1. En un aspecto preferido, la relación de catión de metal divalente a catión de metal monovalente es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1, o de 3,9:1 a aproximadamente 2:1.

- Preferiblemente, la relación de catión de metal divalente (p. ej., Ca^{2+} , Be^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+}) a catión monovalente (p. ej., Na^+ , Li^+ , K^+) mol:mol es de aproximadamente 16,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0, de aproximadamente 16,0:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0, de aproximadamente 8,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0, de aproximadamente 4,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,0, de aproximadamente 4,0:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0. Más preferiblemente, el catión de metal divalente y el catión monovalente están presentes en las partículas secas respirables en una relación molar de aproximadamente 8,0:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0 o de aproximadamente 4,0:1,0 a aproximadamente 2,0:1,0. Lo más preferiblemente, el catión de metal divalente es Ca^{2+} y el catión monovalente es Na^+ .

- Si se desea, las partículas secas respirables descritas en la presente memoria pueden incluir un excipiente fisiológica o farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye cualquiera de los hidratos de carbono, alcoholes de azúcar y aminoácidos convencionales que se sabe en la técnica que son excipientes útiles para la terapia de inhalación, ya sea solos o en cualquier combinación deseada. Estos excipientes en general son partículas relativamente fluidas, no espesan ni polimerizan tras el contacto con agua, son toxicológicamente inocuos cuando se inhalan como un polvo dispersado y no interaccionan significativamente con el agente activo de manera que afecte adversamente a la acción fisiológica deseada.

- Otros excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, azúcares (p. ej., lactosa, trasloa, maltodextrina), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), difosfatidilglicerol (DPPG), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina (DPPS), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina (POPC), alcoholes grasos, éter de polioxitilén-9-laurilo, tensioactivo graso, ácidos, trioleato de sorbitán (Span 85), glicocolato, surfactina, poloxómeros, ésteres de ácido graso y sorbitán, tiloxapol, fosfolípidos, azúcares alquilados, fosfato de sodio, maltodextrina, albúmina de suero humano (p. ej., albúmina de suero humano recombinante), polímeros biodegradables (p. ej., PLGA), dextrano, dextrina, ácido cítrico, citrato de sodio y similares.

- Los excipientes de hidratos de carbono que son útiles a este respecto incluyen los mono y polisacáridos. Los monosacáridos representativos incluyen excipientes de hidratos de carbono tales como dextrosa (anhidra y el monohidrato; también conocidos como glucosa y glucosa monohidrato), galactosa, manitol, D-manosa, sorbosa y similares. Los disacáridos representativos incluyen lactosa, maltosa, sacarosa, trealosa y similares. Los trisacáridos representativos incluyen rafinosa y similares. Otros excipientes de hidratos de carbono incluyen maltodextrina y ciclodextrinas, como la 2-hidroxipropil-betaciclodextrina, que se pueden usar según se desee. Alcoholes de azúcares representativos incluyen manitol, sorbitol y similares.

- Los excipientes de aminoácidos adecuados incluyen cualquiera de los aminoácidos naturales que forman un polvo bajo las técnicas de procesamiento farmacéutico convencionales e incluyen los aminoácidos no polares (hidrófobos) y aminoácidos polares (no cargados, con carga positiva y con carga negativa), dichos aminoácidos son de calidad farmacéutica y en general son considerados seguros (GRAS) por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Los ejemplos representativos de aminoácidos no polares incluyen alanina, isoleucina, leucina,

metionina, fenilalanina, prolina, triptófano y valina. Los ejemplos representativos de aminoácidos polares no cargados incluyen cistina, glicina, glutamina, serina, treonina y tirosina. Los ejemplos representativos de aminoácidos polares con carga positiva incluyen arginina, histidina y lisina. Los ejemplos representativos de aminoácidos con carga negativa incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Estos aminoácidos en general están disponibles en fuentes comerciales que proporcionan productos de calidad farmacéutica, como Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wis. O Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo.

Preferiblemente, los excipientes se seleccionan de uno o más de los siguientes; azúcares (p. ej., lactosa, trealosa), polisacáridos (p. ej., dextrina, maltodextrina, dextrano, rafinosa), alcoholes de azúcares (p. ej., manitol, xilitol, sorbitol) y aminoácidos (p. ej., glicina, alanina, leucina, isoleucina). Más preferiblemente, los excipientes se seleccionan de uno o más de los siguientes: leucina, manitol y maltodextrina. El excipiente no es un fosfolípido, p. ej., dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), difosfatidilglicerol (DPPG), 1,2-dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfo-L-serina (DPPS), 1,2-dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina (DSPE), 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina (POPC). En otro aspecto de la invención, el excipiente no es un ácido carboxilato o su forma de sal, por ejemplo, ácido cítrico o citrato sódico.

Los excipientes de aminoácidos preferidos, tales como el aminoácido hidrófobo leucina, pueden estar presentes en las partículas secas de la invención en una cantidad de aproximadamente 99% o menos en peso de partículas secas respirables. Por ejemplo, las partículas secas respirables de la invención pueden contener el aminoácido leucina en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, de 5% a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 80% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 70% en peso, de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, aproximadamente 45% o menos en peso, aproximadamente 40% o menos en peso, aproximadamente 35% o menos en peso, aproximadamente 30% o menos en peso, aproximadamente 25% o menos en peso, aproximadamente 20% o menos en peso, aproximadamente 18% o menos en peso, aproximadamente 16% o menos en peso, aproximadamente 15% o menos en peso, aproximadamente 14% o menos en peso, aproximadamente 13% o menos en peso, aproximadamente 12% o menos en peso, aproximadamente 11% o menos en peso, aproximadamente 10% o menos en peso, aproximadamente 9% o menos en peso, aproximadamente 8% o menos en peso, aproximadamente 7% o menos en peso, aproximadamente 6% o menos en peso, aproximadamente 5% o menos en peso, aproximadamente 4% o menos en peso, aproximadamente 3% o menos en peso, aproximadamente 2% o menos en peso, o aproximadamente 1% o menos en peso.

Los excipientes de hidratos de carbono preferidos, tales como maltodextrina y manitol, pueden estar presentes en las partículas secas de la invención en una cantidad de aproximadamente 99% o menos en peso de partículas secas respirables. Por ejemplo, las partículas secas respirables de la invención pueden contener maltodextrina en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, de 5% a aproximadamente 30% en peso en peso, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso en peso, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 11% a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 60% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 70% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 80% en peso, de aproximadamente 51% a aproximadamente 70% en peso, de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso, aproximadamente 45% o menos en peso, aproximadamente 40% o menos en peso, aproximadamente 35% o menos en peso, aproximadamente 30% o menos en peso, aproximadamente 25% o menos en peso, aproximadamente 20% o menos en peso, aproximadamente 18% o menos en peso, aproximadamente 16% o menos en peso, aproximadamente 15% o menos en peso, aproximadamente 14% o menos en peso, aproximadamente 13% o menos en peso, aproximadamente 12% o menos en peso, aproximadamente 11% o menos en peso, aproximadamente 10% o menos en peso, aproximadamente 9% o menos en peso, aproximadamente 8% o menos en peso, aproximadamente 7% o menos en peso, aproximadamente 6% o menos en peso, aproximadamente 5% o menos en peso, aproximadamente 4% o menos en peso, aproximadamente 3% o menos en peso, o aproximadamente 2% o menos en peso, o aproximadamente 1% o menos en peso.

En algunos aspectos preferidos, las partículas secas contienen un excipiente seleccionado de leucina, maltodextrina,

manitol y cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones particulares, el excipiente es leucina, maltodextrina o manitol.

Las partículas secas o polvos secos descritos en la presente memoria incluyen uno o más agentes activos, tales como agentes mucoactivos o mucolíticos, tensioactivos, antibióticos, antivirales, antihistamínicos, supresores de la tos, broncodilatadores, agentes antiinflamatorios, esteroides, vacunas, adyuvantes, expectorantes, macromoléculas, o productos terapéuticos que son útiles para el mantenimiento crónico de la fibrosis quística (CF). Los agentes activos preferidos incluyen, pero no se limitan a LABA (p. ej., formoterol, salmeterol), agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), corticosteroides (p. ej., fluticasona), LAMA (p. ej., tiotropio), antibióticos (p. ej., levofloxacina, tobramicina), anticuerpos (p. ej., anticuerpos terapéuticos), hormonas (p. ej., insulina), citoquinas, factores de crecimiento y combinaciones de los mismos. Cuando los polvos secos están destinados para el tratamiento de la FC, los agentes activos adicionales preferidos son agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como DNasa), bloqueadores de los canales de sodio (p. ej., amilorida) y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, las partículas secas o polvos secos descritos en la presente memoria pueden contener un agente que altera y/o dispersa biopelículas. Los ejemplos adecuados de agentes para promover la alteración y/o dispersión de las biopelículas incluyen estereoisómeros de aminoácidos específicos, p. ej., D-leucina, D-metionina, D-tirosina, D-triptófano y similares. (Kolodkin-Gal, I., D. Romero, et al. "D-amino acids trigger biofilm disassembly." *Science* 328(5978): 627-629). Por ejemplo, toda o una parte de la leucina en los polvos secos descritos en la presente memoria que contienen leucina puede ser D-leucina.

Los ejemplos de agentes mucoactivos o mucolíticos adecuados incluyen mucinas MUC5AC y MUC5B, DNasa, N-acetilcisteína (NAC), cisteína, nacistelina, dornasa alfa, gelsolina, heparina, sulfato de heparina, agonistas de P2Y2 (p. ej., UTP, INS365), nedocromilo de sodio, solución salina hipertónica y manitol.

Los tensioactivos adecuados incluyen dipalmitoil-L-alfa-fosfatidilcolina ("DPPC"), difosfatidilglicerol (DPPG), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina (DPPS), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina (POPC), alcoholes grasos, éter de polioxietilen-9-laurilo, tensioactivos grasos, ácidos, trioleato de sorbitán (Span 85), glicocolato, surfactina, poloxómeros, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, tiloxapol, fosfolípidos y azúcares alquilados.

Si se desea, las partículas secas o polvos secos descritos en la presente memoria pueden contener un antibiótico. El antibiótico puede ser adecuado para tratar cualquier infección bacteriana deseada. Se pueden usar partículas secas o polvos secos que contienen un antibiótico para reducir la propagación de la infección, ya sea dentro de un paciente o de un paciente a otro. Por ejemplo, las partículas secas o polvos secos para tratar la neumonía bacteriana o VAT pueden comprender además un antibiótico, como un macrólido (p. ej., azitromicina, claritromicina y eritromicina), una tetraciclina (p. ej., doxiciclina, tigeciclina), una fluoroquinolona (p. ej., gemifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina y mocifloxacina), una cefalosporina (p. ej., ceftriaxona, defotaxima, ceftazidima, cefepima), una penicilina (p. ej., amoxicilina, amoxicilina con clavulanato, ampicilina, piperacilina y ticarcilina) opcionalmente con un inhibidor de β -lactamasa (p. ej., sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico), tal como ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y ticarcilina con clavulanato, un aminoglicósido (p. ej., amikacina, arbekacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodoestreptomina, estreptomina, tobramicina y apramicina), un penem o carbapenem (p. ej., doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem), una monobactama (p. ej., aztreonam), una oxazolidinona (p. ej., linezolid), vancomicina, antibióticos glicopéptidos (p. ej., telavancina), antibióticos para *Mycobacterium tuberculosis* y similares.

Si se desea, las partículas secas o polvos secos descritos en la presente memoria pueden contener un agente para tratar infecciones con micobacterias, tales como *Mycobacterium tuberculosis*. Los agentes adecuados para tratar infecciones con micobacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) incluyen un aminoglicósido (p. ej., capreomicina, kanamicina, estreptomina), una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina), isozianida y análogos de isozianid (p. ej., etionamida), aminosalicilato, cicloserina, diarilquinolina, etambutol, pirazinamida, protionamida, rifampicina y similares.

Si se desea, las partículas secas o polvos secos descritos en la presente memoria pueden contener un agente antiviral adecuado, tal como oseltamivir, zanamivir, amantadina, rimantadina, ribavirina, ganciclovir, valganciclovir, foscavir, Cytogam® (inmunoglobulina de citomegalovirus), pleconaril, rupintrivir, palivizumab, motavizumab, citarabina, docosanol, denotivir, cidofovir y aciclovir. Las partículas secas o polvos secos pueden contener un agente anti-influenza adecuado, como zanamivir, oseltamivir, amantadina o rimantadina.

Los antihistaminas adecuadas incluyen clemastina, asalastina, loratadina, fexofenadina y similares.

Los supresores de la tos adecuados incluyen benzonatato, benproperina, clobutinal, difenhidramina, dextrometorfano, dibunato, fedrilato, glaucina, oxalamina, piperidiona, opiodes tales como codeína y similares.

Los broncodilatadores adecuados incluyen agonistas beta2 de acción corta, agonistas beta2 de acción prolongada (LABA), anagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), combinaciones de LABA y LAMA, metilxantinas, agentes anticolinérgicos de acción corta (también pueden denominarse anti-muscarínicos), broncodilatadores de

acción prolongada y similares.

Los agonistas beta₂ de acción corta adecuados incluyen albuterol, epinefrina, pirbuterol, levalbuterol, metaproteronol, maxair y similares.

Los ejemplos de formulaciones de sulfato de albuterol (también llamado salbutamol) incluyen Inspirol (AstraZeneca Plc), Salbutamol SANDOZ (Sanofi-Aventis), Asmasal clickhaler (Vectura Group Plc.), Ventolin® (GlaxoSmithKline Plc), Salbutamol GLAND (GlaxoSmithKline Plc), Airomir® (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), ProAir HFA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), Salamol (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), Ipramol (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), sulfato de Albuterol TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), y similares. Los ejemplos de epinefrina incluyen Epinephrine Mist KING (King Pharmaceuticals, Inc.), y similares. Los ejemplos de pirbuterol como acetato de pirbuterol incluyen Maxair® (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), y similares. Los ejemplos de levalbuterol incluyen Xopenex® (Sepracor), y similares. Los ejemplos de formulaciones de metaproteronol como sulfato de metaproteronol incluyen Alupent® (Boehringer Ingelheim GmbH), y similares.

Los LABA adecuados incluyen salmeterol, formoterol e isómeros (p. ej., arformoterol), clenbuterol, tulobuterol, vilanterol (Revolair™), indacaterol, carmoterol, isoproterenol, procaterol, bambuterol, milveterol, olodaterol y similares.

Los ejemplos de formulaciones de salmeterol incluyen xinafoato de salmeterol como Serevent® (GlaxoSmithKline Plc), salmeterol como Inaspir (Laboratorios Almirall, S.A.), Advair® HFA (GlaxoSmithKline PLC), Advair Diskus® (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc), Plusvent (Laboratorios Almirall, S.A.), VR315 (Novartis, Vectura Group PLC) y similares. Los ejemplos de formoterol e isómeros (p. ej., arformoterol) incluyen Foster (Chiesi Farmaceutici S.p.A), Atimos (Chiesi Farmaceutici S.p.A, Nycomed Internaional Management), Flutiform® (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC), MFF258 (Novartis AG), Formoterol clickhaler (Vectura Group PLC), Formoterol HFA (SkyePharma PLC), Oxis® (Astrazeneca PLC), Oxis pMDI (Astrazeneca), Foradil® Aerolizer (Novartis, Schering-Plough Corp, Merck), Foradil® Certihaler (Novartis, SkyePharma PLC), Symbicort® (AstraZeneca), VR632 (Novartis AG, Sandoz International GmbH), MFF258 (Merck & Co Inc, Novartis AG), Alvesco® Combo (Nycomed International Management GmbH, Sanofi-Aventis, Sepracor Inc), furoato de Mometasona (Schering-Plough Corp), y similares. Los ejemplos de clenbuterol incluyen Ventipulmin® (Boehringer Ingelheim), y similares. Los ejemplos de tulobuterol incluyen Hokunalin Tape (Abbott Japan Co., Ltd., Maruho Co., Ltd.), y similares. Los ejemplos de vilanterol incluyen Revolair™ (GlaxoSmithKline PLC), GSK64244 (GlaxoSmithKline PLC), y similares. Los ejemplos de indacaterol incluyen QAB149 (Novartis AG, SkyePharma PLC), QMF149 (Merck & Co Inc) y similares. Los ejemplos de carmoterol incluyen CHF4226 (Chiese Farmaceutici S.p.A., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), CHF5188 (Chiesi Farmaceutici S.p.A), y similares. Los ejemplos de sulfato de isoproterenol incluyen Aludrin (Boehringer Ingelheim GmbH) y similares. Los ejemplos de procaterol incluyen Meptin clickhaler (Vectura Group PLC), y similares. Los ejemplos de bambuterol incluyen Bambec (AstraZeneca PLC), y similares. Los ejemplos de milveterol incluyen GSK159797C (GlaxoSmithKline PLC), TD3327 (Theravance Inc), y similares. Los ejemplos de olodaterol incluyen BI1744CL (Boehringer Ingelheim GmbH) y similares.

Los ejemplos de LAMA incluyen tiotropio (Spiriva), cloruro de trospio, glicopirrolato, aclidinio, ipratropio y similares.

Los ejemplos de formulaciones de tiotropio incluyen Spiriva® (Boehringer-Ingelheim, Pfizer), y similares. Los ejemplos de glicopirrolato incluyen Robinul® (Wyeth-Ayerst), Robinul® Forte (Wyeth-Ayerst), NVA237 (Novartis), y similares. Los ejemplos de aclidinio incluyen Eklira® (Forest Laboratories, Almirall), y similares.

Los ejemplos de combinaciones de LABA y LAMA incluyen indacaterol con glicopirrolato, formoterol con glicopirrolato, indacaterol con tiotropio, olodaterol y tiotropio, vilanterol con un LAMA, y similares. Los ejemplos de combinaciones de formoterol con glicopirrolato incluyen PT003 (Pearl Therapeutics) y similares. Los ejemplos de combinaciones de olodaterol con tiotropio incluyen BI1744 con Spirva (Boehringer Ingelheim) y similares. Los ejemplos de combinaciones de vilanterol con un LAMA incluyen GSK573719 con GSK642444 (GlaxoSmithKline PLC), y similares.

Los ejemplos de combinaciones de indacaterol con glicopirrolato incluyen QVA149A (Novartis), y similares.

Los ejemplos de metilxantina incluyen aminofilina, efedrina, teofilina, oxtrifilina, y similares.

Los ejemplos de formulaciones de aminofilina incluyen Aminofilina BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH) y similares. Los ejemplos de efedrina incluyen Bronkaid® (Bayer AG), Broncholate (Sanofi-Aventis), Primatene® (Wyeth), Tedral SA®, Marax (Pfizer Inc) y similares. Los ejemplos de teofilina incluyen Euphyllin (Nycomed International Management GmbH), Theodur (Pfizer Inc, Teva Pharmaceutical Industries Ltd) y similares. Los ejemplos de oxtrifilina incluyen Choledyl SA (Pfizer Inc) y similares.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos de acción corta incluyen bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio.

Los ejemplos de formulaciones de bromuro de ipratropio incluyen Atrovent®/Apovent/ Inpratropio (Boehringer Ingelheim GmbH), Ipramol (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) y similares. Los ejemplos de bromuro de oxitropio incluyen Oxivent (Boehringer Ingelheim GmbH), y similares.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen inhibidores de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), otros agentes antiinflamatorios, y similares.

Los inhibidores de leucotrienos adecuados incluyen formulaciones de montelukast (inhibidores de cistinil leucotrieno), masilukast, zafirlukast (inhibidores de receptores de leucotrienos D4 y E4), pranlukast, zileuton (inhibidores de 5-lipoxigenasa), y similares.

Los ejemplos de montelukast (inhibidor de cistinil leucotrieno) incluyen Singulair® (Merck & Co Inc), Loratadina, montelukast de sodio SCHERING (Schering-Plough Corp), MK0476C (Merck & Co Inc), y similares. Los ejemplos de masilukast incluyen MCC847 (AstraZeneca PLC), y similares. Los ejemplos de zafirlukast (inhibidor de receptores de leucotrienos D4 y E4) incluyen Accolate® (AstraZeneca PLC), y similares. Los ejemplos de pranlukast incluyen Azlaire (Schering-Plough Corp). Los ejemplos de zileuton (5-LO) incluyen Zyflo® (Abbott Laboratories), Zyflo CR® (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC), Zileuton ABBOTT LABS (Abbott Laboratories), y similares. Los inhibidores de PDE4 adecuados incluyen cilomilast, roflumilast, oglemilast, tofomilast, y similares.

Los ejemplos de formulaciones de cilomilast incluyen Ariflo (GlaxoSmithKline PLC), y similares. Los ejemplos de roflumilast incluyen Daxas® (Nycomed International Management GmbH, Pfizer Inc), APTA2217 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), y similares. Los ejemplos de oglemilast incluyen GRC3886 (Forest Laboratories Inc), y similares. Los ejemplos de tofomilast incluyen Tofomilast PFIZER INC (Pfizer Inc), y similares.

Otros agentes antiinflamatorios incluyen omalizumab (immunoglobulina anti-IgE Daiichi Sankyo Company, Limited), Zolair (immunoglobulina anti-IgE, Genentech Inc, Novartis AG, Roche Holding Ltd), Solfa (antagonista de LTD4 e inhibidor de fosfodiesterasa, Takeda Pharmaceutical Company Limited), IL-13 e inhibidores de receptores de IL-13 (tales como AMG-317, MILR1444A, CAT-354, QAX576, IMA-638, Anrukinzumab, IMA-026, MK-6105, DOM-0910, y similares), IL-4 e inhibidores de receptores de IL-4 (tales como Pitakinra, AER-003, AIR-645, APG-201, DOM-0919, y similares), inhibidores de IL-1 tales como canakinumab, antagonistas del receptor de CRTh2 tales como AZD1981 (antagonista del receptor de CRTh2, AstraZeneca), inhibidor de elastasa neutrófila tal como AZD9668 (inhibidor de elastasa neutrófila, de AstraZeneca), GW856553X Losmapimod (inhibidor de quinasa P38, GlaxoSmithKline PLC), Arofylline LAB ALMIRALL (inhibidor de PDE-4, Laboratorios Almirall, S.A.), ABT761 (inhibidor de 5-LO, Abbott Laboratories), Zyflo® (inhibidor de 5-LO, Abbott Laboratories), BT061 (mAb anti-CD4, Boehringer Ingelheim GmbH), Corus (lidocaina inhalada para disminuir los eosinófilos, Gilead Sciences Inc), Prograf® (inhibidor de activación de células T mediada por IL-2, Astellas Pharma), Bimosiamose PFIZER INC (inhibidor de selectina, Pfizer Inc), R411 (antagonista de integrina $\alpha 4 \beta 1/\alpha 4 \beta 7$, Roche Holdings Ltd), Tilade® (inhibidor de mediador inflamatorio, Sanofi-Aventis), Orenica® (inhibidor de coestimulación de células T, Bristol-Myers Squibb Company), Soliris® (anti-C5, Alexion Pharmaceuticals Inc), Entorcen® (Farmacia d.o.o.), Excellair® (ARNip quinasa Syk, ZaBeCor Pharmaceuticals, Baxter International Inc), KB003 (mAb anti-GMCSF, KaloBios Pharmaceuticals), Cromolyn sodiums (inhibe la liberación de mediadores de mastocitos): Cromolyn sodium BOEHRINGER (Boehringer Ingelheim GmbH), Cromolyn sodium TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), Intal (Sanofi-Aventis), BI1744CL (oldaterol (antagonista de $\beta 2$ -adrenoceptor) y tiotropio, Boehringer Ingelheim GmbH), inhibidores de NPK-B, antagonistas de CXR2, inhibidores de HLE, inhibidores de HMG-CoA reductasa, y similares.

Los agentes antiinflamatorios también incluyen compuestos que inhiben/disminuyen la señalización celular por moléculas inflamatorias tales como citoquinas (p. ej., IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-18 IL-25, IFN- α , IFN- β , y otras), quimioquinas CC CCL-1 - CCL28 (algunas de las cuales también son conocidas, por ejemplo, como MCP-1, CCL2, RANTES), quimioquinas CXC CXCL1 - CXCL17 (algunas de las cuales también son conocidas, por ejemplo, como IL-8, MIP-2), factores de crecimiento (p. ej., GM-CSF, NGF, SCF, TGF- β , EGF, VEGF y otros) y/o sus respectivos receptores.

Algunos ejemplos de los antagonistas/inhibidores antiinflamatorios mencionados antes incluyen ABN912 (MCP-1/CCL2, Novartis AG), AMG761 (CCR4, Amgen Inc), Enbrel® (TNF, Amgen Inc, Wyeth), huMAb OX40L GENENTECH (superfamilia de TNF, Genentech Inc, AstraZeneca PLC), R4930 (superfamilia de TNF, Roche Holding Ltd), SB683699/Firategrast (VLA4, GlaxoSmithKline PLC), CNT0148 (TNF α , Centocor, Inc, Johnson & Johnson, Schering-Plough Corp); Canakinumab (IL-1 β , Novartis); Israpafant MITSUBISHI (PAF/IL-5, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation); IL-4 y antagonistas/inhibidores del receptor de IL-4: AMG317 (Amgen Inc), BAY169996 (Bayer AG), AER-003 (Aerovance), APG-201 (Apogenix); IL-5 y antagonistas/inhibidores del receptor de IL-5: MEDI563 (AstraZeneca PLC, MedImmune, Inc), Bosatria® (GlaxoSmithKline PLC), Cinquil® (Ception Therapeutic), TMC120B (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), Bosatria (GlaxoSmithKline PLC), Reslizumab SCHERING (Schering-Plough Corp); MEDI528 (IL-9, AstraZeneca, MedImmune, Inc); IL-13 y antagonistas/inhibidores del receptor de IL-13: TNX650 GENENTECH (Genentech), CAT-354 (AstraZeneca PLC, MedImmune), AMG-317 (Takeda Pharmaceutical Company Limited), MK6105 (Merck & Co Inc), IMA-026 (Wyeth), IMA-638 Anrukinzumab (Wyeth), MILR1444A/Lebrikizumab (Genentech), QAX576 (Novartis), CNTO-607 (Centocor), MK-6105 (Merck, CSL); inhibidores dobles de IL-4 y IL-13: AIR645/ISIS369645 (ISIS Altair), DOM-0910 (GlaxoSmithKline, Domantis), Pitakinra /AER001/Aerovant™ (Aerovance Inc), AMG-317 (Amgen), y similares.

Los esteroides adecuados incluyen corticosteroides, combinaciones de corticosteroides y LABA, combinaciones de corticosteroides y LAMA, combinaciones de corticosteroides, LABA y LAMA, y similares.

Los corticosteroides adecuados incluyen budesonida, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, beclometasona, mometasona, ciclesonida, dexametasona, y similares.

Los ejemplos de formulaciones de budesonida incluyen Captisol-Enabled® Solución de Budesonida para Nebulización (AstraZeneca PLC), Pulmicort® (AstraZeneca PLC), Pulmicort® Flexhaler (AstraZeneca Plc), Pulmicort® HFA-MDI (AstraZeneca PLC), Pulmicort Respules® (AstraZeneca PLC), Inflammide (Boehringer Ingelheim GmbH), Pulmicort® HFA-MDI (SkyePharma PLC), Budesonida Dosis Unitaria ASTRAZENECA (AstraZeneca PLC), Budesonide Modulite (Chiesi Farmaceutici S.p.A), CHF5188 (Chiesi Farmaceutici S.p.A), Budesonide ABBOTT LABS (Abbott Laboratories), Budesonide clickhaler (Vectura Group PLC), Miflonide (Novartis AG), Xavin (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), Budesonida TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), Symbicort® (AstraZeneca K.K., AstraZeneca PLC), VR632 (Novartis AG, Sandoz International GmbH), y similares.

Los ejemplos de formulaciones de propionato de fluticasona incluyen Flixotide Evohaler (GlaxoSmithKline PLC), Flixotide Nebules (GlaxoSmithKline Plc), Flovent® (GlaxoSmithKline Plc), Flovent® Diskus (GlaxoSmithKline PLC), Flovent® HFA (GlaxoSmithKline PLC), Flovent® Rotadisk (GlaxoSmithKline PLC), Advair® HFA (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc), Advair Diskus® (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc.), VR315 (Novartis AG, Vectura Group PLC, Sandoz International GmbH), y similares. Otras formulaciones de fluticasona incluyen fluticasona como Flusonal (Laboratorios Almirall, S.A.), furoato de fluticasona como GW685698 (GlaxoSmithKline PLC, Theravance Inc.), Plusvent (Laboratorios Almirall, S.A.), Flutiform® (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC), y similares.

Los ejemplos de formulaciones de flunisolida incluyen Aerobid® (Forest Laboratories Inc), Aerospan® (Forest Laboratories Inc), y similares. Los ejemplos de triamcinolona incluyen Triamcinolone ABBOTT LABS (Abbott Laboratories), Azmacort® (Abbott Laboratories, Sanofi-Aventis), y similares. Los ejemplos de dipropionato de beclometasona incluyen Beclovent (GlaxoSmithKline PLC), QVAR® (Johnson & Johnson, Schering-Plough Corp, Teva Pharmaceutical Industries Ltd), Asmabec clickhaler (Vectura Group PLC), Beclometasona TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), Vanceril (Schering-Plough Corp), BDP Modulite (Chiesi Farmaceutici S.p.A.), Clenil (Chiesi Farmaceutici S.p.A), dipropionato de Beclometasona TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), y similares. Los ejemplos de mometasona incluyen QAB149 furoato de mometasona (Schering-Plough Corp), QMF149 (Novartis AG), fumarato de formoterol, furoato de mometasona (Schering-Plough Corp), MFF258 (Novartis AG, Merck & Co Inc), Asmanex® Twisthaler (Schering-Plough Corp), y similares. Los ejemplos de ciclesonida incluyen Alvesco® (Nycomed International Management GmbH, Sepracor, Sanofi-Aventis, Tejin Pharma Limited), Alvesco® Combo (Nycomed International Management GmbH, Sanofi-Aventis), Alvesco® HFA (Nycomed International Management GmbH, Sepracor Inc), y similares. Los ejemplos de dexametasona incluyen DexPak® (Merck), Decadron® (Merck), Adrenocot, CPC-Cort-D, Decaject-10, Solurex y similares. Otros corticosteroides incluyen dicloacetato de etiprednol TEVA (Teva Pharmaceutical Industries Ltd), y similares.

Las combinaciones de corticosteroides y LABA incluyen salmeterol con fluticasona, formoterol con budesonida, formoterol con fluticasona, formoterol con mometasona, indacaterol con mometasona, y similares.

Los ejemplos de salmeterol con fluticasona incluyen Plusvent (Laboratorios Almirall, S.A.), Advair® HFA (GlaxoSmithKline PLC), Advair® Diskus (GlaxoSmithKline PLV, Theravance Inc), VR315 (Novartis AG, Vectura Group PLC, Sandoz International GmbH) y similares. Los ejemplos de formoterol con budesonida incluyen Symbicort® (AstraZeneca PLC), VR632 (Novartis AG, Vectura Group PLC), y similares. Los ejemplos de vilanterol con fluticasona incluyen GSK642444 con fluticasona y similares. Los ejemplos de formoterol con fluticasona incluyen Flutiform® (Abbott Laboratories, SkyePharma PLC), y similares. Los ejemplos de formoterol con mometasona incluyen Dulera® /MFF258 (Novartis AG, Merck & Co Inc), y similares. Los ejemplos de indacaterol con mometasona incluyen QAB149 furoato de mometasona (Schering-Plough Corp), QMF149 (Novartis AG), y similares. Las combinaciones de corticosteroides con LAMA incluyen fluticasona con tiotropio, budesonida con tiotropio, mometasona con tiotropio, salmeterol con tiotropio, formoterol con tiotropio, indacaterol con tiotropio, vilanterol con tiotropio, y similares. Las combinaciones de corticosteroides con LAMA y LABA incluyen, por ejemplo fluticasona con salmeterol y tiotropio.

Otras moléculas antiasma incluyen: ARD111421 (agonista de VIP, AstraZeneca PLC), AVE0547 (antiinflamatorio, Sanofi-Aventis), AVE0675 (agonista de TLR, Pfizer, Sanofi-Aventis), AVE0950 (inhibidor de Syk, Sanofi-Aventis), AVE5883 (antagonista de NK1/NK2, Sanofi-Aventis), AVE8923 (inhibidor de triptasa beta, Sanofi-Aventis), CGS21680 (agonista de receptor de adenosina A2A, Novartis AG), ATL844 (antagonista de receptor A2B, Novartis AG), BAY443428 (inhibidor de triptasa, Bayer AG), CHF5407 (inhibidor de receptor M3, Chiesi Farmaceutici S.p.A.), Inhibidor de CPLA2 WYETH (inhibidor de CPLA2, Wyeth), IMA-638 (antagonista de IL-13, Wyeth), LAS 100977 (LABA, Laboratorios Almirall, S.A.), MABA (antagonista de receptor M3 y β_2 , Chiesi Farmaceutici S.p.A), R1671 (mAb, Roche Holding Ltd), CS003 (antagonista de receptor de neuroquinina, Daiichi Sankyo Company, Limited), DPC168 (antagonista de CCR, Bristol-Myers Squibb), E26 (anti-IgE, Genentech Inc), HAE1 (Genentech), inhibidor de IgE AMGEN (Amgen Inc), AMG853 (antagonista de receptor CRTH2 y D2, Amgen), IPL576092 (LSAID, Sanofi-Aventis), EPI2010 (adenosina 1 antisentido, Chiesi Farmaceutici S.p.A.), CHF5480 (inhibidor de PDE-4, Chiesi Farmaceutici S.p.A.), KI04204 (corticosteroide, Abbott Laboratories), SVT47060 (Laboratorios Salvat, S.A.), VML530 (inhibidor de síntesis de leucotrienos, Abbott Laboratories), LAS35201 (antagonista de receptor M3, Laboratorios Almirall, S.A.), MCC847 (antagonista de receptor D4, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), MEM1414 (inhibidor de PDE-4, Roche), TA270 (inhibidor de 5-LO, Chugai Pharmaceutical Co Ltd), TAK661 (inhibidor de quimiotaxis de

eosinófilos, Takeda Pharmaceutical Company Limited), TBC4746 (antagonista de VLA-4, Schering-Plough Corp), VR694 (Vectura Group PLC), PLD177 (esteroide, Vectura Group PLC), KI03219 (corticosteroide + LABA, Abbott Laboratories), AMG009 (Amgen Inc), AMG853 (antagonista de receptor D2, Amgen Inc);

5 AstraZeneca PLC: AZD1744 (antagonista de receptor CCR3/histamina-1, AZD1419 (agonista de TLR9), inhibidor de mastocitos ASTRAZENECA, AZD3778 (antagonista de CCR), DSP3025 (agonista de TLR7), AZD1981 (antagonista de receptor CRTh2), AZD5985 (antagonista de CRTh2), AZD8075 (antagonista de CRTh2), AZD1678, AZD2098, AZD2392, AZD3825 AZD8848, AZD9215, ZD2138 (inhibidor de 5-LO), AZD3199 (LABA);

10 GlaxoSmithKline PLC: GW328267 (agonista de receptor de adenosina A2), GW559090 (antagonista de integrina α_4), GSK679586 (mAb), GSK597901 (agonista adrenérgico β_2), AM103 (inhibidor de 5-LO), GSK256006 (inhibidor de PDE4), GW842470 (inhibidor de PDE-4), GSK870086 (agonista de glucocorticoide), GSK159802 (LABA), GSK256066 (inhibidor de PDE-4), GSK642444 (LABA, agonista adrenérgico β_2), GSK64244 y Revolair (fluticasona/vilanterol), GSK799943 (corticosteroide), GSK573719 (antagonista de mAChR), y GSK573719;

15 Pfizer Inc: PF3526299, PF3893787, PF4191834 (antagonista de FLAP), PF610355 (agonista adrenérgico β_2), CP664511 (inhibidor de interacción $\alpha\beta_1$ /VCAM-1), CP609643 (inhibidor de interacciones $\alpha\beta_1$ /VCAM-1), CP690550 (inhibidor de JAK3), SAR21609 (agonista de TLR9), AVE7279 (intercambiador Th1), TBC4746 (antagonista de VLA-4); R343 (inhibidor de señalización de receptor de IgE), SEP42960 (antagonista de adenosina A3);

20 Sanofi-Aventis: MLN6095 (inhibidor de CrTH2), SAR137272 (antagonista de A3), SAR21609 (agonista de TLR9), SAR389644 (antagonista de receptor de DPI), SAR398171 (antagonista de CRTH2), SSR161421 (antagonista de receptor de adenosina A3);

Merck & Co Inc: MK0633, MK0633, MK0591 (inhibidor de 5-LO), MK886 (inhibidor de leucotrienos), BIO1211 (antagonista de VLA-4); Novartis AG: QAE397 (corticosteroide de acción prolongada), QAK423, QAN747, QAP642 (antagonista de CCR3), QAX935 (agonista de TLR9), NVA237 (LAMA).

25 Los expectorantes adecuados incluyen guaifenesina, guaiacolculfonato, cloruro amónico, yoduro potásico, tiloxapol, pentasulfuro de antimonio y similares.

Las vacunas adecuadas incluyen vacunas para influenza por inhalación nasal y similares.

El agente activo también se puede seleccionar del grupo que consiste en agonistas de canales de receptores de potencial transitorio (TRP). En algunas realizaciones, el agonista de TRP es un agonista de la subfamilia TRPC, TRPV, TRPM y/o TRPA1. En algunas realizaciones, el agonista de canal de TRP se selecciona del grupo que
30 consiste en agonista de TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPC6, TRPM6, y/o TRPA1. Los agonistas de canales de TRP adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en isotiocianato de alilo (AITC), isotiocianato de bencilo (BITC), isotiocianato de fenilo, isotiocianato de isopropilo, isotiocianato de metilo, disulfuro de dialilo, acroleína (2-propenal), disulfiram (Antabuse®), ácido farnesil-tiosalicílico (FTS), ácido farnesil-tioacético (FTA), clodatoína (Sporostacin®, fungicida tópico), (15-d-PGJ2), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ETIA), dibenzoazepina, ácido mefenámico, fluribiprofeno, keoprofeno, diclofenaco, indometacina, alquino SC (SCA), pentenal, alquino de aceite de mostaza (MOA), yodoacetamina, alquino yodoacetamida, metanotiosulfonato de (2-aminoetilo) (MTSEA), 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), 4-hidroxi-xenonal (HHE), 2-clorobenzalmalononitrilo, N-cloro-tosilamida (cloramina-T), formaldehído, isoflurano, isoveleral, peróxido de hidrógeno, URB597, tiosulfinato, alicina (un tiosulfinato específico), ácido flufenámico, ácido niflúmico, carvacrol, eugenol, mentol, gingerol, icilina, salicilato de metilo, ácido araquidónico, cinamaldehído, super sinemaldehído, tetrahidrocanabinol (THC o Δ^9 -THC), canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC), canabigerol (CBG), ácido THC (THC-A), ácido CBD (CBD-A), compuesto 1 (AMG5445), 4-metil-N-[2,2,2-tricloro-1-(4-clorofenilsulfanil)etil]benzamida, N-[2,2,2-tricloro-1-(4-clorofenilsulfanil)etil]acetamida, AMG9090, AMG5445, 1-oleoil-2-acetil-sn-glicerol (OAG), carbachol, diacilglicerol (DAG), 1,2-didecanoilglicerol, flufenamato/ácido flufenámico, niflumato/ácido niflúmico, hiperforina, borato de 2-aminoetoxidifenilo (2-APB), anhídrido difenilborínico (DPBA), delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC o THC), canabiniol (CBN), 2-APB, O-1821, 11-hidroxi- Δ^9 -tetrahidrocanabinol, nabilona, CP55940, HU-210, HU-211/dexanabinol, HU-331, HU-308, JWH-015, WIN55,212-2, 2-araquidonoilglicerol (2-AG), Arvil, PEA, AM404, O-1918, JWH-133, incensol, acetato de incensol, mentol, eugenol, dihidrocarveol, carveol, timol, vanillina, etil-vanillina, cinemaldehído, borato de 2-aminoetoxidifenilo (2-APB), difenilamina (DPA), anhídrido difenilborínico (DPBA), alcanfor, (+)-borneol, (-)-isopinocanfeol, (-)-fenchona, (-)-trans-pinocarveol, isoborneol, (+)-canforquinona, (-)- α -tujona, óxido de α -pineno, 1,8-cineol/eucaliptol, 6-butil-m-cresol, carvacrol, p-silenol, kreosol, propofol, p-cimeno, (-)-isoppulegol, (-)-carvona, (+)-dihidrocarvona, (-)-mentona, (+)-linalool, geraniol, 1-isopropil-4-metilbicio[3.1.0]hexan-4-ol, 4 α PDD, GSK1016790A, 5'6'Epoieicosatrienoico (5'6'-EET), 8'9'Epoieicosatrienoico (8'9'-EET), APP44-1, RN1747, formulación Ib del documento WO200602909, formulación IIb del documento WO200602909, formulación IIc del documento WO200602929, formulación IId del documento WO200602929, formulación IIb del documento WO200602929, formulación IIc del documento WO200602929, formulación IIId del documento WO200602929, ácido araquidónico (AA), 12-O-Tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA)/12-miristato 13-acetato de forbol (PMA), bisandrografalida (BAA), incensol, acetato de incensol, compuesto IX del documento WO2010015965, compuesto X del documento WO2010015965, compuesto XI del documento WO2010015965, compuesto XII del documento WO2010015965, WO2009004071, WO2006038070, WO2008065666, fórmula VII del documento WO2010015965,

fórmula IV del documento WO2010015965, dibenzoazepina, dibenzooxazepina, fórmula I del documento WO2009071631, N-((1S)-1-[[[(4R)-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-3-oxohexahidro-1H-azepin-4-il]amino)carbonil]-3-metilbutil]-1-benzotiofen-2-carboxamida, N-((1S)-1-[[[(4R)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-oxohexahidro-1H-azepin-4-il]amino)carbonil]-3-metilbutil]-1-benzotiofen-2-carboxamida, N-((1S)-1-[[[(4R)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]-3-oxohexahidro-1H-azepin-4-il]amino)carbonil]-3-metilbutil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, y N-((1S)-1-[[[(4R)-1-[(2-cianofenil)sulfonil]hexahidro-1H-azepin-4-il]amino)carbonil]-3-metilbutil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida.

Las macromoléculas adecuadas incluyen proteínas y péptidos grandes, polisacáridos y oligosacáridos, moléculas de ácido nucleico de ADN y ARN y sus análogos que tienen actividades terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico. Las proteínas pueden incluir factores de crecimiento, hormonas, citoquinas (p. ej., quimiocinas) y anticuerpos. Como se usa en la presente memoria, los anticuerpos pueden incluir: todos los tipos de inmunoglobulinas, p. ej., IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de cualquier fuente, p. ej., humana, de roedor, conejo, vaca, oveja, cerdo, perro y otros mamíferos, pollo, otras aves, especies de animales acuáticos, etc., anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos monocatenarios (incluyendo IgNAR (anticuerpos monocatenarios derivados de tiburones)), anticuerpos quiméricos, anticuerpos bifuncionales/biespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos y anticuerpos injertados con región determinante de la complementariedad (CDR), que son específicos para la proteína diana o fragmentos de la misma, y también incluyen fragmentos de anticuerpos, que incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, Fv, anticuerpos de camélidos, microanticuerpos, nanocuerpos y productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP). Las moléculas de ácido nucleico incluyen ADN, p. ej., genes codificantes o fragmentos de genes, o ARN, que incluyen ARNm, moléculas antisentido, tales como ARN antisentido, moléculas de ARN implicadas en la interferencia de ARN (ARNi), tales como microARN (miARN), ARN interferente pequeño (ARNip) y ARN de horquilla pequeña (ARNhp), ribozimas u otras moléculas capaces de inhibir la transcripción y/o traducción. Las macromoléculas preferidas tienen un peso molecular de al menos 800 Da, al menos 3000 Da o al menos 5000 Da.

En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende un anticuerpo terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En ciertas realizaciones preferidas, el anticuerpo es un anticuerpo monocatenario, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo bifuncional/biespecífico, un anticuerpo humanizado, o una combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en: anticuerpos monoclonales, p. ej., Abciximab (ReoPro®, quimérico), Adalimumab (Humira®, humano), Alemtuzumab (Campath®, humanizado), Basiliximab (Simulect®, quimérico), Belimumab (Benlysta®, humano), Bevacizumab (Avastin®, humanizado), Brentuximab vedotin (Adcetris®, quimérico), Canakinumab (Ilaris®, humano), Cetuximab (Erbix®, quimérico), Certolizumab pegol (Cimzia®, humanizado), Daclizumab (Zenapax®, humanizado), Denosumab (Prolia®, Xgeva®, humano), Eculizumab (Soliris®, humanizado), Efalizumab (Raptiva®, humanizado), Gemtuzumab (Mylotarg®, humanizado), Golimumab (Simponi®, humano), Ibritumomab tiuxetán (Zevalin®, murin), Infliximab (Remicade®, quimérico), Ipilimumab (MDX-101) (Yervoy®, humano), Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3, murino), Natalizumab (Tysabri®, humanizado), Ofatumumab (Arzerra®, humano), Omalizumab (Xolair®, humanizado), Palivizumab (Synagis®, humanizado), Panitumumab (Vectibix®, humano), Ranibizumab (Lucentis®, humanizado), Rituximab (Rituxan®, Mabthera®, quimérico), Tocilizumab (o Actemra® y RoActemra®, humanizado), Tositumomab (Bexxar®, murine), Trastuzumab (Herceptin®, humanizado), y anticuerpos biespecíficos, p. ej., catumaxomab (Removab®, anticuerpo monoclonal híbrido de rata-ratón).

Los agentes activos macromoléculas seleccionados para aplicaciones sistémicas incluyen, pero no se limitan a: Ventavis® (Iloprost), calcitonina, eritropoyetina (EPO), factor IX, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), hormona del crecimiento, insulina, TGF-beta, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), hormona foliculostimulante (FSH), factor neutrófilo ciliar, factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF), factor de crecimiento similar a insulina, insulínotropina, antagonista del receptor de interleuquina-1, interleuquina-3, interleuquina-4, interleuquina-6, factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), timosina alfa 1, inhibidor de Ilb/IIla, antitripsina alfa-1, anticuerpo anti-RSV, palivizumab, motavizumab y ALN-RSV, gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (DNasa), heparina, proteína bactericida/que aumenta la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti-citomegalovirus (CMV), antagonista del receptor de interleuquina-1 y similares, alfa-defensinas (p. ej., proteínas neutrófilas humanas (HNP): HNP1, 2, 3 y 4; defensinas humanas 5 y 6 (HD5 y HD6)), beta-defensinas (HBD1, 2, 3 y 4), o Θ -defensinas/retrociclinas, análogos de GLP-1 (liraglutida, exenatida, etc.), anticuerpos de dominio (dAbs), acetato de pramlintida (Symlin), análogos de la leptina, Synagis (palivizumab, MedImmune) y cisplatino. En ciertas realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende una macromolécula implicada en la señalización intracelular o intercelular, tal como un factor de crecimiento, una citoquina, una quimiocina o una hormona. En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende una hormona. En ciertas realizaciones la hormona es insulina.

Los productos terapéuticos seleccionados útiles para el mantenimiento crónico de la CF incluyen antibióticos/antibióticos macrólidos, broncodilatadores, LABA inhalados y agentes para promover la eliminación de la secreción de las vías respiratorias. Los ejemplos adecuados de antibióticos/antibióticos macrólidos incluyen tobramicina, azitromicina, ciprofloxacina, colistina, aztreonam y similares. Otro antibiótico/macrólido de ejemplo es levofloxacina. Los ejemplos adecuados de broncodilatadores incluyen agonistas beta₂ inhalados de acción corta tales como albuterol, y similares. Los ejemplos adecuados de LABA inhalados incluyen salmeterol, formoterol y similares. Los ejemplos adecuados de agentes para promover la eliminación de la secreción de las vías respiratorias

incluyen pulmozima (dornasa alfa, Genentech), solución salina hipertónica, DNasa, heparina y similares. Los productos terapéuticos seleccionados útiles para la prevención y/o tratamiento de la CF incluyen VX-770 (Vertex Pharmaceuticals) y amilorida.

- 5 Los productos terapéuticos seleccionados útiles para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática incluyen Metelimumab (CAT-192) (inhibidor de mAb TGF- β 1, Genzyme), Aerovant™ (AER001, pitrakinra) (antagonista doble de proteína IL-13, IL-4, Aerovance), Aeroderm™ (Aerovant PEGilado, Aerovance), microARN, ARNi y similares.

- 10 En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende un antibiótico, tal como un macrólido (p. ej., azitromicina, claritromicina y eritromicina), una tetraciclina (p. ej., doxiciclina, tigeciclina), una fluoroquinolona (p. ej., gemifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina y mocifloxacina), una cefalosporina (p. ej., ceftriaxona, defotaxima, ceftazidima, cefepima), una penicilina (p. ej., amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, piperacilina y ticarcilina) opcionalmente con un inhibidor de β -lactamasa (p. ej., sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico), tal como ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y ticarcilina con clavulanato, un aminoglucósido (p. ej., amikacina, arbekacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, rodorstreptomycin, estreptomycin, tobramicina y apramicina), un penem o carbapenem (p. ej., doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem), una monobactama (p. ej., aztreonam), una oxazolidinona (p. ej., linezolid), vancomicina, antibióticos glicopéptidos (p. ej., telavancina), antibióticos para mycobacterium tuberculosis, tobramicina, azitromicina, ciprofloxacina, colistina y similares. En una realización preferida, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende levofloxacina. En otra realización preferida, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende aztreonam (es decir, Cayston®) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable no comprende tobramicina. En otra realización, el polvo seco respirable o partícula seca respirable no comprende levofloxacina. En otra realización, el polvo seco respirable o partícula seca respirable no comprende Cayston®.
- 20

- 25 En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende un LABA, tal como salmeterol, formoterol e isómeros (p. ej., arformoterol), clenbuterol, tulobuterol, vilanterol (Revolair™), indacaterol, carmoterol, isoproterenol, procaterol, bambuterol, milveterol y similares. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende formoterol. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende salmeterol. Cuando los polvos secos están destinados para el tratamiento de la CF, los agentes terapéuticos adicionales preferidos son agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como DNasa), bloqueadores de canales de sodio (p. ej., amilorida) y combinaciones de los mismos.
- 30

- En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende un LAMA, tal como tiotropio, glicopirrolato, aclidinio, ipratropio y similares. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende tiotropio.

- 35 En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende un corticosteroide, tal como budesonida, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, beclometasona, mometasona, ciclesonida, dexametasona y similares. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende fluticasona.

- 40 Agentes terapéuticos adicionales preferidos son los LABA (p. ej., formoterol, salmeterol), agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), corticosteroides (p. ej., fluticasona), LAMA (p. ej., tiotropio), antibióticos (p. ej., levofloxacina, tobramicina) y sus combinaciones. Cuando los polvos secos están destinados para el tratamiento de la CF, los agentes terapéuticos adicionales preferidos son agonistas beta de acción corta (p. ej., albuterol), antibióticos (p. ej., levofloxacina), desoxirribonucleasa I recombinante humana (p. ej., dornasa alfa, también conocida como ADNasa), bloqueadores de canales de sodio (p. ej., amilorida) y combinaciones de los mismos.

- 45 En realizaciones preferidas, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende una combinación de dos o más de los siguientes; un LABA, un LAMA y un corticosteroide. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende fluticasona y salmeterol. En una realización preferida adicional, el polvo seco respirable o partícula seca respirable comprende fluticasona, salmeterol y tiotropio.

- 50 Cuando se administra un agente terapéutico adicional a un paciente con un polvo seco o partículas secas descritas en la presente memoria, el agente y el polvo seco o partículas secas se administran para proporcionar un solapamiento del efecto terapéutico del agente terapéutico adicional con la administración del polvo seco o partículas secas. Por ejemplo, se puede administrar al paciente un LABA tal como formoterol o un agonista beta de acción corta tal como el albuterol antes de administrar un polvo seco o partícula seca, como se describe en la presente memoria.

- 55 Propiedades de los polvos secos y partículas secas

Las partículas secas de la invención son pequeñas y dispersables, y preferiblemente densas (p. ej., densas en agente activo y/o densas en masa). Las partículas secas de la invención tienen un VMGD medido mediante HELOS/RODOS a 1,0 bar de 10 μ m o menos (p. ej., de aproximadamente 0,1 μ m a aproximadamente 10 μ m).

Preferiblemente, las partículas secas de la invención tienen un VMGD de aproximadamente 9 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 9 μm), aproximadamente 8 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 8 μm), aproximadamente 7 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 7 μm), aproximadamente 6 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 6 μm), aproximadamente 5 μm o menos (p. ej., menos de 5 μm , de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 5 μm), aproximadamente 4 μm o menos (p. ej., de 0,1 μm a aproximadamente 4 μm), aproximadamente 3 μm o menos (p. ej., de 0,1 μm a aproximadamente 3 μm), aproximadamente 2 μm o menos (p. ej., de 0,1 μm a aproximadamente 2 μm), aproximadamente 1 μm o menos (p. ej., de 0,1 μm a aproximadamente 1 μm), de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 6 μm , de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 4 μm , de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 3 μm , o de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 2 μm medido mediante HELOS/RODOS a 1,0 bar.

Las partículas secas descritas en la presente memoria pueden ser grandes y preferiblemente densas (p. ej., densa en agente activo), y son dispersables. En general, las partículas secas de la invención tienen un VMGD medido mediante HELOS/RODOS a 1,0 bar de aproximadamente 30 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm). Preferiblemente, las partículas secas de la invención tienen un VMGD de aproximadamente 25 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 25 μm), aproximadamente 20 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 20 μm), aproximadamente 15 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 15 μm), aproximadamente 12 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 12 μm), aproximadamente 10 μm o menos (p. ej., de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm), o aproximadamente 8 μm o menos (p. ej., de 6 μm a aproximadamente 8 μm) medido mediante HELOS/RODOS a 1,0 bar.

Los polvos secos respirables de la invención pueden tener malas propiedades de flujo, tales como propiedades de flujo en masa, por ejemplo, evaluado por la relación de Hausner, como se describe en la presente memoria. Sin embargo, sorprendentemente, los polvos son muy dispersables. Esto es sorprendente porque se sabe que las propiedades de flujo y la dispersabilidad son afectadas negativamente por la aglomeración o agregación de partículas. Por lo tanto, era inesperado que las partículas que tienen características de flujo malas, tales como las características de flujo en masa, fueran muy dispersables.

En general, los polvos secos respirables pueden tener una relación de Hausner que es mayor de 1,5, y puede ser 1,6 o mayor, 1,7 o mayor, 1,8 o mayor, 1,9 o mayor, 2 o mayor, 2,1 o mayor, 2,2 o mayor, 2,3 o mayor, 2,4 o mayor, 2,5 o mayor, 2,6 o mayor o 2,7 o mayor, entre 2,2 y 2,9, entre 2,2 y 2,8, entre 2,2 y 2,7, entre 2,2 y 2,6, entre 2,2 y 2,5, entre 2,3 y 2,5, entre 2,6 y 2,8, aproximadamente 2,7, o aproximadamente 2,4.

Las partículas secas de la invención son dispersables y tienen una relación de 1 bar/4 bar de menos de 1,5 (p. ej., de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5), aproximadamente 1,4 o menos (p. ej., de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4), aproximadamente 1,3 o menos (p. ej., menos de 1,3, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,3), aproximadamente 1,2 o menos (p. ej., de 1,0 a aproximadamente 1,2), aproximadamente 1,1 o menos (p. ej., de 1,0 a aproximadamente 1,1 μm) o las partículas secas de la invención tienen una relación de 1 bar/4 bar de aproximadamente 1,0.

Además, las partículas secas respirables de la invención pueden tener un MMAD de aproximadamente 10 micrómetros o menos, tal como un MMAD de aproximadamente 0,5 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros. Preferiblemente, las partículas secas de la invención tienen un MMAD de aproximadamente 5 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 0,5 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros), aproximadamente 4 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 4 micrómetros), aproximadamente 3,8 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3,8 micrómetros), aproximadamente 3,5 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3,5 micrómetros), aproximadamente 3,2 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3,2 micrómetros), aproximadamente 3 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3,0 micrómetros), aproximadamente 2,8 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2,8 micrómetros), aproximadamente 2,2 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2,2 micrómetros), aproximadamente 2,0 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2,0 micrómetros) o aproximadamente 1,8 micrómetros o menos (p. ej., de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 1,8 micrómetros).

Además, los polvos secos y partículas secas respirables de la invención pueden tener una FPF de menos de aproximadamente 5,6 micrómetros de la dosis total ($\text{FPF} < 5,6 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, preferiblemente al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%.

Además, los polvos secos y partículas secas de la invención pueden tener una FPF de menos de 5,0 micrómetros ($\text{FPF}_{\text{TD}} < 5,0 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 45%, preferiblemente al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al

menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65% o al menos aproximadamente 70%. Además, los polvos secos y partículas secas de la invención pueden tener una FPF de menos de 5,0 micrómetros de la dosis emitida ($FPF_{ED} < 5,0 \mu m$) de al menos aproximadamente 45%, preferiblemente al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%. Además, los polvos secos y partículas secas de la invención pueden tener una FPF de menos de aproximadamente 3,4 micrómetros ($FPF < 3,4 \mu m$) de al menos aproximadamente 20%, preferiblemente al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%.

Los polvos secos y partículas secas respirables de la invención pueden tener una densidad de compactación mayor de $0,4 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,0 \text{ g/cm}^3$. Por ejemplo, las partículas secas pequeñas y dispersables tienen una densidad de compactación de mayor de $0,4 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $0,9 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,5 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $0,9 \text{ g/cm}^3$, o de aproximadamente $0,5 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $0,8 \text{ g/cm}^3$, mayor de aproximadamente $0,4 \text{ g/cc}$, mayor de aproximadamente $0,5 \text{ g/cc}$, mayor de aproximadamente $0,6 \text{ g/cc}$, mayor de aproximadamente $0,7 \text{ g/cc}$. La densidad de compactación es mayor de aproximadamente $0,4 \text{ g/cc}$. En una realización preferida, la densidad de compactación es mayor de aproximadamente $0,5 \text{ g/cc}$.

Además, los polvos secos y partículas secas respirables de la invención pueden tener un contenido de agua o disolvente de menos de aproximadamente 15% en peso de la partícula seca respirable. Por ejemplo, las partículas secas respirables de la invención pueden tener un contenido de agua o disolvente de menos de aproximadamente 15% en peso, menor de aproximadamente 13% en peso, menor de aproximadamente 11,5% en peso, menor de aproximadamente 10% en peso, menor de aproximadamente 9% en peso, menor de aproximadamente 8% en peso, menor de aproximadamente 7% en peso, menor de aproximadamente 6% en peso, menor de aproximadamente 5% en peso, menor de aproximadamente 4% en peso, menor de aproximadamente 3% en peso, menor de aproximadamente 2% en peso, menor de aproximadamente 1% en peso o ser anhidras. Las partículas secas respirables de la invención pueden tener un contenido de agua o disolvente menor de aproximadamente 6% y mayor de aproximadamente 1%, menor de aproximadamente 5,5% y mayor de aproximadamente 1,5%, menor de aproximadamente 5% y mayor de aproximadamente 2%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5% aproximadamente 5%.

Las partículas secas respirables se pueden caracterizar por el contenido cristalino y amorfo de las partículas. Las partículas secas respirables pueden comprender una mezcla de contenido amorfo y cristalino, en la que la sal de catión de metal divalente, (sal de calcio), está sustancialmente en la fase amorfa. Si está presente una sal monovalente, p. ej., una sal de sodio, puede estar sustancialmente en la fase cristalina. Como se describe en la presente memoria, las partículas secas respirables pueden comprender además un excipiente, tal como leucina, maltodextrina o manitol, y/o un agente farmacéuticamente activo. El excipiente y el agente farmacéuticamente activo pueden ser independientemente cristalinos o amorfos o estar presentes en una combinación de estas formas. En algunas realizaciones, el excipiente es amorfo o predominantemente amorfo.

Esto proporciona varias ventajas. Por ejemplo, la fase cristalina (p. ej., cloruro de sodio cristalino) puede contribuir a la estabilidad de la partícula seca en estado seco y a las características de dispersabilidad, mientras que la fase amorfa (p. ej., agente activo amorfo y/o excipiente) puede facilitar una rápida absorción de agua y disolución de la partícula al depositarse en el tracto respiratorio. Es particularmente ventajoso cuando las sales con solubilidades acuosas relativamente altas (tales como el cloruro de sodio) que están presentes en las partículas secas están en un estado cristalino y cuando las sales con solubilidades acuosas relativamente bajas (tales como el citrato de calcio) están presentes en las partículas secas en un estado amorfo.

La fase amorfa se puede caracterizar por una temperatura de transición vítrea alta (T_g), tal como una T_g de al menos 90°C , al menos 100°C , al menos 105°C , al menos 110°C , al menos 115°C , 120°C , al menos 125°C , al menos 130°C , al menos 135°C , al menos 140°C , entre 120°C y 200°C , entre 125°C y 200°C , entre 130°C y 200°C , entre 120°C y 190°C , entre 125°C y 190°C , entre 130°C y 190°C , entre 120°C y 180°C , entre 125°C y 180°C , o entre 130°C y 180°C . Alternativamente, la fase amorfa se puede caracterizar por una T_g alta tal como al menos 80°C o al menos 90°C .

En algunas realizaciones, las partículas secas respirables contienen una fase amorfa rica en excipiente y o agente activo y una fase cristalina de sal monovalente (sal de sodio, sal de potasio) y la relación de la fase amorfa a la fase cristalina (p:p) es de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5, de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 10:90, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 20:80, de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 30:70, de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 40:60, de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 60:40, de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 70:30, de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 80:20, o de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 95:5. En otras realizaciones, las partículas secas respirables contienen una fase amorfa y una fase cristalina de sal monovalente y la relación de fase amorfa a partícula en peso (p:p) es de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5, de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 10:90, de aproximadamente 10:90 a

aproximadamente 20:80, de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 30:70, de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 40:60, de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 60:40, de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 70:30, de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 80:20, o de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 95:5. En otras realizaciones, las partículas secas respirables contienen una fase amorfa y una fase cristalina de sal monovalente y la relación de fase amorfa a partícula en peso (p:p) es de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5, de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 10:90, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 20:80, de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 30:70, de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 40:60, de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 50:50; de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 60:40, de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 70:30, de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 80:20, o de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 95:5.

Además de cualquiera de las características y propiedades descritas en la presente memoria, en cualquier combinación, las partículas secas respirables pueden tener un calor de disolución que no es muy exotérmico. Preferiblemente, el calor de disolución se determina usando el líquido iónico de un fluido pulmonar simulado (p. ej., como se describe en Moss, O.R. 1979. "Simulants of lung interstitial fluid". *Health Phys.* 36, 447-448; o en Sun, G. 2001. "Oxidative interactions of synthetic lung epithelial lining fluid with metal-containing particulate matter". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 281, L807-L815) a pH 7,4 y 37°C en un calorímetro isotérmico. Por ejemplo, las partículas secas respirables pueden tener un calor de disolución que es menos exotérmico que el calor de disolución del cloruro de calcio dihidrato, p. ej., pueden tener un calor de disolución que es mayor de aproximadamente -10 kcal/mol, mayor de aproximadamente -9 kcal/mol, mayor de aproximadamente -8 kcal/mol, mayor de aproximadamente -7 kcal/mol, mayor de aproximadamente -6 kcal/mol, mayor de aproximadamente -5 kcal/mol, mayor de aproximadamente -4 kcal/mol, mayor de aproximadamente -3 kcal/mol, mayor de aproximadamente -2 kcal/mol, mayor de aproximadamente -1 kcal/mol o de aproximadamente -10 kcal/mol a aproximadamente 10 kcal/mol. Alternativamente, un ΔH preferido es entre aproximadamente -9 kcal/mol y aproximadamente 9 kcal/mol, entre aproximadamente -8 kcal/mol y aproximadamente 8 kcal/mol, entre aproximadamente -7 kcal/mol y aproximadamente 7 kcal/mol, entre aproximadamente -6 kcal/mol y aproximadamente 6 kcal/mol, entre aproximadamente -5 kcal/mol y aproximadamente 5 kcal/mol, entre aproximadamente -4 kcal/mol y aproximadamente 4 kcal/mol, entre aproximadamente -3 kcal/mol y aproximadamente 3 kcal/mol, entre aproximadamente -2 kcal/mol y aproximadamente 2 kcal/mol, entre aproximadamente -1 kcal/mol y aproximadamente 1 kcal/mol, o aproximadamente 0 kcal/mol.

Los polvos secos y partículas secas respirables se caracterizan por una dosis emitida alta (p. ej., CEPM de al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%) desde un inhalador de polvo seco cuando se aplica una energía de inhalación total menor de aproximadamente 2 Julios o menor de aproximadamente 1 Julio, o menor de aproximadamente 0,8 Julios, o menor de aproximadamente 0,5 Julios, o menor de aproximadamente 0,3 Julios al inhalador de polvo seco. Por ejemplo, se puede lograr una dosis emitida de al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% de CEPM de polvo seco respirable contenido en un recipiente de dosis unitaria, que contiene aproximadamente 50 mg de la formulación adecuada, en un inhalador de polvo seco, cuando se aplica una energía de inhalación total de menos de aproximadamente 1 Julio (p. ej., menor de aproximadamente 0,8 Julios, menor de aproximadamente 0,5 Julios, menor de aproximadamente 0,3 Julios) al inhalador de polvo seco. Se puede lograr una dosis emitida de al menos aproximadamente 70% de CEPM de la formulación I o formulación II contenida en un recipiente de dosis unitaria, que contiene aproximadamente 50 mg de la formulación adecuada, en un inhalador de polvo seco, cuando se aplica una energía de inhalación total de menos de aproximadamente 0,28 Julios al inhalador de polvo seco. El polvo seco puede llevar el recipiente de dosis unitaria, o el recipiente de dosis unitaria puede estar al menos 40% lleno, al menos 50% lleno, al menos 60% lleno, al menos 70% lleno, al menos 80% lleno o al menos 90% lleno. El recipiente de dosis unitaria puede ser una cápsula (p. ej., de tamaño 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3, y 4, con capacidades volumétricas respectivas de 1,37 ml, 950 μ l, 770 μ l, 680 μ l, 480 μ l, 360 μ l, 270 μ l y 200 μ l).

Se predice que las poblaciones de adultos sanos son capaces de alcanzar energías de inhalación en el intervalo de 2,9 julios para inhalaciones cómodas a 22 julios para inhalaciones máximas usando valores de caudal inspiratorio máximo (PIFR) medidos por Clarke et al. (*Journal of Aerosol Med*, 6 (2), p.99-110, 1993) para el caudal Q de dos resistencias del inhalador de 0,02 y 0,055 kPa¹/2/LPM, con un volumen de inhalación de 2 litros basado tanto en documentos de guía de la FDA para inhaladores de polvo seco como en el trabajo de Tiddens et al. (*Journal of Aerosol Med*, 19, (4), p. 456-465, 2006), quienes encontraron que los adultos tenían un volumen de inhalación promedio de 2,2 litros a través de una variedad de DPI.

Se predice que los pacientes adultos con EPOC leve, moderada y grave podrán alcanzar energías de inhalación máximas de 5,1 a 21 julios, de 5,2 a 19 julios y de 2,3 a 18 julios respectivamente. Esto se basa de nuevo en el uso de valores de PIFR medidos para el caudal Q en la ecuación para la energía de inhalación. El PIFR que se puede alcanzar para cada grupo es una función de la resistencia del inhalador a través del cual se inhala. El trabajo de Broeders et al. (*Eur Respir J*, 18, p. 780-783, 2001) se usó para predecir el PIFR máximo y mínimo alcanzable mediante 2 inhaladores de polvo seco de resistencias de 0,021 y 0,032 kPa¹/2/LPM para cada uno.

De manera similar, se predice que los pacientes asmáticos adultos podrán alcanzar energías de inhalación máximas

de 7,4 a 21 julios basándose en los mismos supuestos que la población con EPOC y los datos de PIFR de Broeders et al.

Los adultos y niños sanos, pacientes con EPOC, pacientes asmáticos de 5 años y mayores y pacientes con CF, por ejemplo, son capaces de proporcionar suficiente energía de inhalación para vaciar y dispersar las formulaciones de polvo seco de la invención.

Una ventaja de aspectos de la invención es la producción de polvos que se dispersan bien en un amplio intervalo de caudales y son relativamente independientes del caudal. En ciertos aspectos, las partículas y polvos secos de la invención permiten el uso de un DPI simple y pasivo para una amplia población de pacientes.

Preferiblemente, las partículas secas respirables tienen una relación 1 bar/4 bar o 0,5 bar/4 bar de 2 o menos, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, una relación de 1 bar/4 bar o 0,5 bar/4 bar de 1,9 o menos, 1,8 o menos, 1,7 o menos, 1,6 o menos, 1,5 o menos, 1,4 o menos, 1,3 o menos, 1,2 o menos, 1,1 o menos o aproximadamente 1,0. Alternativamente o además, las partículas secas respirables tienen un MMAD de aproximadamente 5 micrómetros o menos. Alternativamente o además, las partículas secas respirables tienen un VMGD entre aproximadamente 0,5 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros, o un VMGD entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros. Alternativamente o además, las partículas secas respirables pueden tener un calor de disolución que no es mayor de aproximadamente -10 kcal/mol (p. ej., entre -10 kcal/mol y 10 kcal/mol o entre -7 kcal/mol y 7 kcal/mol).

En aspectos preferidos, el polvo seco respirable comprende partículas secas respirables que se caracterizan por:

1. un VMGD a 1 bar medido usando un sistema HELOS/RODOS entre 0,5 micrómetros y 10 micrómetros, preferiblemente entre 1 micrómetro y 7 micrómetros, entre 1 micrómetro y 5 micrómetros, o entre 1 micrómetro y 3 micrómetros;

2. una relación 1 bar/4 bar de 1,5 o menos, preferiblemente menos de 1,4, menos de 1,3, menos de 1,2 o menos de 1,1; y

3. una densidad de compactación de aproximadamente 0,4 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³, de 0,5 g/cm³ a aproximadamente 1,0 g/cm³, preferiblemente entre aproximadamente 0,6 g/cm³ y aproximadamente 0,9 g/cm³.

En otros aspectos preferidos, el polvo seco respirable comprende partículas secas respirables que se caracterizan por:

1. un VMGD a 1 bar medido usando un sistema HELOS/RODOS entre 0,5 micrómetros y 10 micrómetros, preferiblemente entre 1 micrómetro y 7 micrómetros, entre 1 micrómetro y 5 micrómetros, o entre 1 micrómetro y 3 micrómetros;

2. una relación 1 bar/4 bar de 1,5 o menos, preferiblemente menos de 1,4, menos de 1,3, menos de 1,2 o menos de 1,1; y

3. un MMAD entre 0,5 y 6,0, entre 1,0 y 5,0 o entre 1,0 y 3,0.

En otros aspectos preferidos, el polvo seco respirable comprende partículas secas respirables que se caracterizan por:

1. un VMGD a 1 bar medido usando el sistema HELOS/RODOS entre 0,5 micrómetros y 10 micrómetros, preferiblemente entre 1 micrómetro y 7 micrómetros, entre 1 micrómetro y 5 micrómetros, o entre 1 micrómetro y 3 micrómetros;

2. una relación 1 bar/4 bar de 1,5 o menos, preferiblemente menos de 1,4, menos de 1,3, menos de 1,2 o menos de 1,1; y

3. una FPF_{TD} < 5,0 µm de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50% o al menos 60%.

En un aspecto adicional, el polvo seco respirable comprende partículas secas respirables que se caracterizan por:

1. un VMGD a 1 bar medido usando un sistema HELOS/RODOS entre 0,5 micrómetros y 10 micrómetros, preferiblemente entre 1 micrómetro y 7 micrómetros, entre 1 micrómetro y 5 micrómetros, o entre 1 micrómetro y 3 micrómetros;

2. una relación 1 bar/4 bar de 1,5 o menos, preferiblemente menos de 1,4, menos de 1,3, menos de 1,2 o menos de 1,1; y

3. una relación de Hausner mayor de 1,5, mayor de 1,8, o mayor de 2,1.

En otros aspectos preferidos, el polvo seco respirable comprende partículas secas respirables que se caracterizan por

1. una densidad de compactación de mayor de 0,4 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³, de 0,5 g/cm³ a aproximadamente 1,0 g/cm³, preferiblemente entre aproximadamente 0,6 g/cm³ y aproximadamente 0,9 g/cm³.

2. una FPF_{TD} < 5,0 µm de al menos 30%, al menos 40%, al menos 50% o al menos 60%.

3. una relación de Hausner mayor de 1,5, mayor de 1,8, o mayor de 2,1.

5 Las partículas secas y polvos secos respirables descritos en la presente memoria son adecuados para terapias de inhalación. Las partículas secas respirables se pueden fabricar con el material, rugosidad de la superficie, diámetro, propiedades magnéticas y densidad de compactación adecuados para el suministro localizado a regiones seleccionadas del sistema respiratorio, tales como el pulmón profundo o las vías respiratorias altas o centrales. Por ejemplo, se pueden usar partículas secas respirables de mayor densidad o de mayor tamaño para el suministro de las vías respiratorias altas, o se puede administrar una mezcla de partículas secas respirables de tamaño variable en una muestra, provista de la misma o de una formulación diferente, a diferentes regiones diana del pulmón en una administración. En un aspecto, las propiedades magnéticas se refieren a propiedades de carga de partícula a partícula.

15 Debido a que los polvos secos respirables y las partículas secas respirables descritas en la presente memoria contienen sales, pueden ser higroscópicas. Por consiguiente, es deseable almacenar o mantener los polvos secos respirables y las partículas secas respirables en condiciones para evitar la hidratación de los polvos. Por ejemplo, si es deseable evitar la hidratación, la humedad relativa del entorno de almacenamiento debe ser menor de 75%, menor de 60%, menor de 50%, menor de 40%, menor de 30%, menor de 25%, menor de 20%, menor de 15%, menor de 10% o menor de 5% de humedad. Los polvos secos respirables y las partículas secas respirables se pueden envasar (p. ej., en cápsulas selladas, ampollas, viales) en estas condiciones.

20 En realizaciones preferidas, los polvos secos respirables o partículas secas respirables de la invención tienen características de aerosol que permiten el suministro eficaz de las partículas secas respirables al sistema respiratorio sin el uso de propulsores.

25 Las partículas secas de la invención se pueden combinar con un principio activo o coformular con un principio activo para mantener una alta dispersabilidad característica de las partículas secas y los polvos secos de la invención.

Métodos de preparación de polvos secos y partículas secas

30 Como se describe en la presente memoria, las partículas secas y polvos secos respirables se pueden preparar usando cualquier método adecuado. Muchos métodos adecuados para preparar polvos y partículas secas respirables son convencionales en la técnica, e incluyen evaporación del disolvente de emulsión simple y doble, secado por atomización, molienda (p. ej., molienda por chorro), mezcla, extracción con disolvente, evaporación de disolvente, separación de fases, coacervación simple y compleja, polimerización interfacial, métodos adecuados que implican el uso de dióxido de carbono supercrítico (CO₂), sonocristalización, formación de agregados de nanopartículas y otros métodos adecuados. Las partículas secas respirables se pueden hacer usando métodos para hacer microesferas o microcápsulas conocidos en la técnica. Estos métodos se pueden usar en condiciones que dan como resultado la formación de partículas secas respirables con propiedades aerodinámicas deseadas (p. ej., diámetro aerodinámico y diámetro geométrico). Si se desea, las partículas secas respirables con propiedades deseadas, tales como el tamaño y la densidad, se pueden seleccionar usando métodos adecuados, tales como el tamizado.

40 Las partículas secas respirables se secan por atomización. Las técnicas de secado por atomización adecuadas se describen, por ejemplo, por K. Masters en "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, New York (1984). En general, durante el secado por atomización, el calor de un gas caliente, tal como aire o nitrógeno calentado, se usa para evaporar un disolvente de las pequeñas gotas formadas por atomización de una alimentación líquida continua. Como se describe en la presente memoria, si se desea, el secado por atomización u otros instrumentos, p. ej., el instrumento de molienda por chorro, usado para preparar las partículas secas, puede incluir un medidor de tamaño geométrico de partículas en línea que determina el diámetro geométrico de las partículas secas respirables a medida que se producen, y/o un medidor de tamaño aerodinámico de partículas en línea que determina el diámetro aerodinámico de las partículas secas respirables a medida que se van produciendo.

50 Para el secado por atomización, las soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen los componentes de las partículas secas que se van a producir en un disolvente adecuado (p. ej., disolvente acuoso, disolvente orgánico, mezcla acuoso-orgánico o emulsión) se distribuyen a un recipiente de secado por un dispositivo de atomización. Por ejemplo, se puede usar una boquilla o un atomizador rotatorio para distribuir la solución o suspensión al recipiente de secado. Por ejemplo, se puede usar un atomizador rotativo que tiene una rueda de 4 o 24 paletas. Los ejemplos de secadores por atomización adecuados con los que puede equiparse un atomizador rotatorio o una boquilla, incluyen el secador por atomización Mobile Minor o el Modelo PSD-1, ambos fabricados por GEA Group (Niro, Inc.; Dinamarca). Las condiciones reales de secado por atomización variarán dependiendo, en parte, de la composición de la solución o suspensión de secado por atomización y del caudal de material. El experto podrá determinar las condiciones adecuadas basadas en las composiciones de la solución, emulsión o suspensión a secar por atomización, las propiedades de partículas deseadas y otros factores. En general, la temperatura de entrada al

secador por atomización es de aproximadamente 90°C a aproximadamente 300°C, y preferiblemente es de aproximadamente 220°C a aproximadamente 285°C. La temperatura de salida del secador de atomización variará dependiendo de factores tales como la temperatura de la alimentación y las propiedades de los materiales que se están secando. En general, la temperatura de salida es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 90°C a aproximadamente 120°C, o de aproximadamente 98°C a aproximadamente 108°C.

En otro aspecto, la temperatura de entrada del secador de atomización es de aproximadamente 90°C a aproximadamente 300°C, y preferiblemente es de aproximadamente 150°C a aproximadamente 220°C. La temperatura de salida del secador de atomización variará dependiendo de factores tales como la temperatura de la alimentación y las propiedades de los materiales que se están secando. En general, la temperatura de salida es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C.

Si se desea, las partículas secas respirables que se producen se pueden fraccionar por tamaño volumétrico, por ejemplo, usando un tamiz, o fraccionar por tamaño aerodinámico, por ejemplo, usando un ciclón, y/o separar más según la densidad usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Para preparar las partículas secas respirables de la invención, en general, se prepara una solución, emulsión o suspensión que contiene los componentes deseados del polvo seco (es decir, una materia prima) y se seca por atomización en condiciones adecuadas. Preferiblemente, la concentración de sólidos disueltos o suspendidos en la materia prima es de al menos aproximadamente 1g/l, al menos aproximadamente 2 g/l, al menos aproximadamente 5 g/l, al menos aproximadamente 10 g/l, al menos aproximadamente 15 g/l, al menos aproximadamente 20 g/l, al menos aproximadamente 30 g/l, al menos aproximadamente 40 g/l, al menos aproximadamente 50 g/l, al menos aproximadamente 60 g/l, al menos aproximadamente 70 g/l, al menos aproximadamente 80 g/l, al menos aproximadamente 90 g/l, o al menos aproximadamente 100 g/l. La materia prima se puede proporcionar preparando una única solución o suspensión disolviendo o suspendiendo componentes adecuados (p. ej., sales, excipientes, otros ingredientes activos) en un disolvente adecuado. El disolvente, emulsión o suspensión se puede preparar usando cualquier método adecuado, tal como la mezcla en masa de componentes secos y/o líquidos o la mezcla estática de componentes líquidos para formar una combinación. Por ejemplo, un componente hidrofílico (p. ej., una solución acuosa) y un componente hidrófobo (p. ej., una solución orgánica) se pueden combinar usando un mezclador estático para formar una combinación. La combinación después se puede atomizar para producir pequeñas gotas, que se secan para formar partículas secas respirables. Preferiblemente, la etapa de atomización se lleva a cabo inmediatamente después de combinar los componentes en el mezclador estático.

La materia prima, o componentes de la materia prima, se puede preparar usando cualquier disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, un disolvente acuoso o mezclas de los mismos. Los disolventes orgánicos adecuados que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a alcoholes tales como, por ejemplo, etanol, metanol, propanol, isopropanol, butanoles y otros. Otros disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a perfluorocarbonos, diclorometano, cloroformo, éter, acetato de etilo, éter de metilo y terc-butilo y otros. Los codisolventes que se pueden usar incluyen un disolvente acuoso y un disolvente orgánico, tales como, pero no limitados a los disolventes orgánicos descritos antes. Los disolventes acuosos incluyen agua y soluciones tamponadas.

La materia prima o componentes de la materia prima pueden tener cualquier pH, viscosidad u otras propiedades deseadas. Si se desea, se puede añadir un tampón de pH al disolvente o codisolvente o a la mezcla formada. En general, el pH de la mezcla está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

Las partículas secas y los polvos secos respirables se pueden fabricar y después separar, por ejemplo, por filtración o centrifugación mediante un ciclón, para proporcionar una muestra de partículas con una distribución de tamaños preseleccionada. Por ejemplo, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, más de aproximadamente 50%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80% o más de aproximadamente 90% de las partículas secas respirables en una muestra puede tener un diámetro dentro de un intervalo seleccionado. El intervalo seleccionado dentro del cual cae un cierto porcentaje de partículas secas respirables puede ser, por ejemplo, cualquiera de los intervalos de tamaños descritos en la presente memoria, como entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 micrómetros de VMGD.

La invención también se refiere a polvos secos respirables o partículas secas respirables producidos preparando una solución, emulsión o suspensión de materia prima y secando por atomización la materia prima de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria. La materia prima se puede preparar usando (a) p. ej., una sal de calcio, tal como lactato de calcio o cloruro de calcio, que proporcionan un catión de metal divalente en una cantidad de menos de 0,1 a 2,9% en peso y (b) una sal de sodio, tal como citrato de sodio, cloruro de sodio o sulfato de sodio, en una cantidad de al menos aproximadamente 1% a 99,9% en peso de la partícula seca resultante. Si se desea, se puede añadir un excipiente, tal como leucina, a la materia prima en una cantidad de aproximadamente 0% a 99% en peso de la partícula seca resultante, y opcionalmente un agente farmacéuticamente activo en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 99% en peso de la partícula seca resultante y uno o más disolventes adecuados para la disolución de los solutos y formulaciones de la materia prima.

Se puede usar cualquier método adecuado para mezclar los solutos y disolventes para preparar materias primas (p. ej., mezcla estática, mezcla en masa). Si se desea, se pueden incluir componentes adicionales que causan o facilitan el mezclado, en la materia prima. Por ejemplo, el dióxido de carbono produce burbujeo o efervescencia y, por lo tanto, puede servir para promover el mezclado físico del soluto y los disolventes. Varias sales de carbonato o bicarbonato pueden promover el mismo efecto que produce el dióxido de carbono y, por lo tanto, se pueden usar en la preparación de las materias primas de la invención.

Como se describe en la presente memoria, los polvos secos respirables o partículas secas respirables de la invención se pueden producir mediante una reacción de intercambio iónico. En ciertas realizaciones de la invención, se alimentan dos soluciones saturadas o subsaturadas en un mezclador estático con el fin de obtener un postmezclado estático de solución saturada o sobresaturada. Preferiblemente, la solución postmezclada está sobresaturada. Las dos soluciones pueden ser acuosas u orgánicas, pero preferiblemente son sustancialmente acuosas. La solución de postmezclado estático después se alimenta a la unidad de atomización de un secador de atomización. En una realización preferible, la solución de postmezclado estático se alimenta inmediatamente a la unidad atomizadora. Algunos ejemplos de una unidad atomizadora incluyen una boquilla de dos fluidos, un atomizador rotatorio o una boquilla de presión. Preferiblemente, la unidad atomizadora es una boquilla de dos fluidos. En una realización, la boquilla de dos fluidos es una boquilla de mezclado interno, lo que significa que el gas incide en la alimentación del líquido antes de salir al orificio más externo. En otra realización, la boquilla de dos fluidos es una boquilla de mezclado externo, lo que significa que el gas incide en la alimentación de líquido después de salir del orificio más exterior.

El diámetro de las partículas secas respirables, por ejemplo, su VMGD, se puede medir usando un instrumento de detección de zona eléctrica tal como un Multisizer IIe, (Coulter Electronic, Luton, Beds, Inglaterra), o un instrumento de difracción láser tal como un sistema HELOS (Sympatec, Princeton, NJ) o un sistema Mastersizer (Malvern, Worcestershire, Reino Unido). Otros instrumentos para medir el diámetro geométrico de partículas son bien conocidos en la técnica. El diámetro de las partículas secas respirables en una muestra variará dependiendo de factores tales como la composición de las partículas y los métodos de síntesis. La distribución del tamaño de las partículas secas respirables en una muestra se puede seleccionar para permitir una deposición óptima dentro de los sitios objetivo dentro del sistema respiratorio.

Experimentalmente, el diámetro aerodinámico se puede determinar usando mediciones de tiempo de vuelo (TOF). Por ejemplo, se puede usar un instrumento tal como el espectrómetro Aerosol Particle Sizer (APS) (TSI Inc., Shoreview, MN para medir el diámetro aerodinámico. El APS mide el tiempo necesario para que las partículas secas respirables individuales pasen entre dos haces de láser fijos.

El diámetro aerodinámico también se puede determinar experimentalmente directamente usando métodos de asentamiento gravitacional convencionales, en los cuales se mide el tiempo requerido para que una muestra de partículas secas respirables se asiente a una cierta distancia. Los métodos indirectos para medir el diámetro aerodinámico mediano en masa incluyen el impactador de cascada Andersen y el impactador de líquido de múltiples etapas (MSLI). Los métodos e instrumentos para medir el diámetro aerodinámico de partículas son bien conocidos en la técnica.

La densidad de compactación es una medida de la densidad de masa de la envoltura que caracteriza a una partícula. La densidad de masa de la envoltura de una partícula de forma estadísticamente isotrópica se define como la masa de la partícula dividida entre el volumen de esfera envoltura mínima dentro del cual se puede encerrar. Las características que pueden contribuir a una densidad de compactación baja incluyen una textura superficial irregular, alta cohesividad de las partículas y estructura porosa. La densidad de compactación se puede medir usando instrumentos conocidos por los expertos en la técnica, tales como el dispositivo Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, NC), un instrumento de GeoPyc™ (Micrometrics Instrument Corp., Norcross, GA), o analizador de la densidad de compactación SOTAX modelo TD2 (SOTAX Corp., Horsham, PA). La densidad de compactación se puede determinar usando el método de la USP de Densidad aparente y densidad de compactación, Convención de Farmacopea de los Estados Unidos, Rockville, MD, 10º suplemento, 4950-4951, 1999.

La fracción de partículas finas se puede usar como una forma de caracterizar el rendimiento de aerosol de un polvo dispersado. La fracción de partículas finas describe la distribución de tamaños de las partículas secas respirables de transmisión por el aire. El análisis gravimétrico, usando un impactador de cascada, es un método para medir la distribución de tamaños, o fracción de partículas finas, de partículas secas respirables de transmisión por el aire. El impactador de cascada Andersen (ACI) es un impactador de ocho etapas que puede separar los aerosoles en nueve fracciones distintas basado en el tamaño aerodinámico. Los cortes de exclusión de tamaño de cada etapa dependen del caudal con el que trabaja el ACI. El ACI está compuesto por múltiples etapas que consisten en una serie de boquillas (es decir, una placa de inyección) y una superficie de impacto (es decir, un disco de impacto). En cada etapa, una corriente de aerosol pasa a través de las boquillas y choca sobre la superficie. Las partículas secas respirables en la corriente de aerosol con una inercia suficientemente grande impactarán sobre la placa. Las partículas secas respirables más pequeñas que no tienen suficiente inercia para impactar en la placa permanecerán en la corriente de aerosol y se transportarán a la siguiente etapa. Cada etapa sucesiva del ACI tiene una mayor velocidad de aerosol en las boquillas, de modo que se pueden recoger partículas secas respirables más pequeñas

en cada etapa sucesiva.

Si se desea, también se puede usar un ACI colapsado en dos etapas para medir la fracción de partículas finas. El ACI colapsado de dos etapas consiste en solo las dos etapas superiores 0 y 2 del ACI de ocho etapas, así como en el filtro de recolección final, y permite recoger dos fracciones de polvo separadas. Específicamente, un ACI colapsado en dos etapas se calibra de manera que la fracción de polvo que se recoge en la etapa dos esté compuesta de partículas secas respirables que tienen un diámetro aerodinámico menor de 5,6 micrómetros y mayor de 3,4 micrómetros. La fracción de polvo que pasa la etapa dos y se deposita en el filtro de recolección final está compuesta, por lo tanto, de partículas secas respirables que tienen un diámetro aerodinámico menor de 3,4 micrómetros. El flujo de aire en dicha calibración es de aproximadamente 60 l/min. Se ha demostrado que la FPF (<5,6) se correlaciona con la fracción del polvo que puede alcanzar los pulmones del paciente, mientras que se ha demostrado que la FPF (<3,4) se correlaciona con la fracción del polvo que llega al pulmón profundo de un paciente. Estas correlaciones proporcionan un indicador cuantitativo que se puede usar para la optimización de partículas.

Se ha demostrado que la FPF (<5,6) se correlaciona con la fracción del polvo que puede llegar al pulmón del paciente, mientras que se ha demostrado que la FPF (<3,4) se correlaciona con la fracción del polvo que alcanza el pulmón profundo de un paciente. Estas correlaciones proporcionan un indicador cuantitativo que se puede usar para la optimización de partículas.

Se puede usar un ACI para aproximar la dosis emitida, que en la presente memoria se denomina dosis gravimétrica recuperada y dosis analítica recuperada. La "dosis gravimétrica recuperada" se define como la relación del polvo pesado en todos los filtros de etapa del ACI a la dosis nominal. La "dosis analítica recuperada" se define como la relación del polvo recuperado del aclarado de todas las etapas, todos los filtros de etapa y el puerto de inducción del ACI a la dosis nominal. La FPF_{TD} (<5,0) es la relación de la cantidad interpolada de polvo que se deposita por debajo de 5,0 µm en el ACI a la dosis nominal. La FPF_{RD} (<5,0) es la relación de la cantidad interpolada de polvo que se deposita por debajo de 5,0 µm en el ACI a la dosis gravimétrica recuperada o la dosis analítica recuperada.

Otra forma de aproximar la dosis emitida es determinar cuánto polvo sale de su recipiente, p. ej., captura o blíster, tras accionar un inhalador de polvo seco (DPI). Esto tiene en cuenta el porcentaje que sale de la cápsula, pero no tiene en cuenta el polvo que se deposita en el DPI. La masa de polvo emitida es la diferencia en el peso de la cápsula con la dosis antes de accionar el inhalador y el peso de la cápsula después de accionar el inhalador. Esta medición también se puede denominar la masa de polvo emitida de la cápsula (CEPM) o, a veces, denominada "peso de disparo".

Un impactador de líquido de múltiples etapas (MSLI) es otro dispositivo que se puede usar para medir la fracción de partículas finas. El impactador de líquido de múltiples etapas funciona con los mismos principios que el ACI, aunque en lugar de ocho etapas, el MSLI tiene cinco. Además, cada etapa del MSLI consiste en una frita de vidrio humedecida con etanol en lugar de una placa sólida. La etapa humedecida se usa para prevenir que la partícula rebote y se reincorpore, lo cual puede ocurrir cuando se usa el ACI.

La distribución geométrica de tamaños de partículas se puede medir para el polvo seco respirable después de ser emitido desde un inhalador de polvo seco (DPI) usando un instrumento de difracción láser tal como el Malvern Spraytec. Con el adaptador del inhalador en la configuración de gatillo cerrado, se hace un cierre hermético en el DPI, lo que hace que el aerosol de salida pase perpendicularmente a través del haz de láser como un flujo interno. De esta manera, se pueden extraer caudales conocidos a través del DPI mediante presión de vacío para vaciar el DPI. La distribución geométrica de tamaños de partículas resultante del aerosol se mide mediante los fotodetectores con muestras tomadas típicamente a 1000 Hz durante la inhalación y se mide y promedia el DV50, GSD, FPF<5,0 µm a lo largo de la duración la inhalación.

Las partículas secas respirables también se pueden caracterizar por la estabilidad química de las sales o los excipientes que comprenden las partículas secas respirables. La estabilidad química de las sales constituyentes puede afectar a características importantes de las partículas respirables, que incluyen la vida en anaquel, condiciones de almacenamiento adecuadas, entornos aceptables para la administración, compatibilidad biológica y la eficacia de las sales. La estabilidad química se puede evaluar usando técnicas bien conocidas en la técnica. Un ejemplo de una técnica que se puede usar para evaluar la estabilidad química es la cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC). Las partículas secas respirables de la invención incluyen sales que en general son estables durante un largo período de tiempo.

Si se desea, las partículas secas respirables y los polvos secos descritos en la presente memoria se pueden procesar más para aumentar la estabilidad. Una característica importante de los polvos secos farmacéuticos es si son estables en diferentes condiciones de temperatura y humedad. Los polvos inestables absorberán humedad del ambiente y se aglomerarán, alterando así la distribución de tamaños de partículas del polvo.

Se pueden usar excipientes, tales como la maltodextrina, para crear partículas y polvos más estables. Por ejemplo, la maltodextrina puede actuar como un estabilizador de fase amorfo e inhibir que los componentes se conviertan de un estado amorfo a cristalino. Alternativamente, se puede usar una etapa después de procesamiento para ayudar a las partículas en el proceso de cristalización de una manera controlada (p. ej., en la cámara de filtros con humedad

elevada) con el polvo resultante potencialmente procesado además para restaurar su dispersabilidad si se formaran aglomerados durante el proceso de cristalización, tal como pasando las partículas a través de un ciclón para romper los aglomerados. En un aspecto del ejemplo, la cámara de filtros es un filtro de producto. Otro posible planteamiento es optimizar las condiciones del procedimiento que conducen a la fabricación de partículas que son más cristalinas y, por lo tanto, más estables. Otro planteamiento es usar diferentes excipientes o diferentes niveles de excipientes actuales para intentar fabricar formas más estables de las sales.

Uso y métodos terapéuticos

Preferiblemente, el catión de metal divalente de las formulaciones de polvo seco descrito en la presente memoria no produce eficacia profiláctica y/o terapéutica. Preferiblemente, el efecto profiláctico y/o terapéutico es una actividad biológica seleccionada de actividad antibacteriana, actividad antiviral, actividad antiinflamatoria, aclaramiento mucociliar y combinaciones de las mismas. Si un catión de metal, por sí solo, tiene dicho efecto profiláctico y/o terapéutico, se puede evaluar usando uno o más modelos in vivo descritos en la presente memoria o bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, como se usa en la presente memoria, un catión de metal divalente no tiene actividad antibacteriana cuando produce una reducción de menos de 50% en las unidades formadoras de colonias recuperadas del pulmón en el modelo de ratón de neumonía bacteriana (modelo de ratón de neumonía in vivo). Como se usa en la presente memoria, un catión de metal divalente no tiene actividad antiviral cuando da como resultado una reducción de menos de 50% en el título de virus del lavado nasal en un modelo de hurón de infección gripal (modelo de hurón de gripe in vivo). Como se usa en la presente memoria, un catión de metal divalente no tiene actividad antiinflamatoria cuando da como resultado una reducción de menos de 15% en los neutrófilos recuperados del pulmón en el modelo de EPOC de ratón con humo de tabaco (modelo de ratón con neumonía in vivo). Como se usa en la presente memoria, un catión de metal divalente no tiene actividad de aclaramiento mucociliar (MCC) cuando una formulación administrada a una oveja da como resultado menos de 12% de moco en el tiempo de una hora en comparación con las mediciones de referencia. Los modelos y ensayos se llevan a cabo sustancialmente como se describe en la presente memoria o se conoce en la técnica.

Modelo de ratón de neumonía in vivo

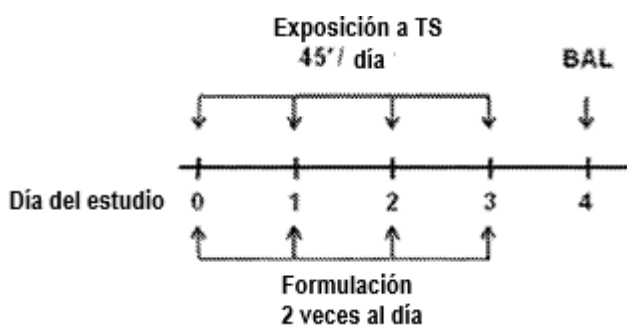
S. pneumoniae se puede preparar desarrollando cultivos en placas de sangre de agar de soja triptico (TSA) durante la noche a 37°C más 5% de CO₂. Las colonias individuales se resuspenden a una DO₆₀₀ ~0,3 en PBS estéril y posteriormente se diluyen 1:4 en PBS estéril (~2x10⁷ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml). Los ratones se pueden infectar con 50 µl de suspensión bacteriana (~1x10⁶ UFC) por instilación intratraqueal bajo anestesia. Los ratones (p. ej., C57BL6) se pueden exponer a formulaciones líquidas aerosolizadas en un sistema de exposición de todo el cuerpo, p. ej., usando un nebulizador de alta capacidad o nebulizador Pari LC Sprint conectado a una jaula con compartimentos que alberga individualmente hasta 11 animales. Los ratones se pueden tratar con las formulaciones de polvo seco descritas en la presente memoria antes de la infección con *S. pneumoniae*. Como control, los animales se pueden exponer a una cantidad similar de placebo (p. ej., 100% de polvo de leucina). Veinticuatro horas después de la infección, los ratones se sacrifican, p. ej., mediante inyección de pentobarbital y se recogen los pulmones y se homogeneizan en PBS estéril. Las muestras de homogeneizado de pulmón se diluyen de forma seriada en PBS estéril y se ponen en placas de agar de sangre TSA. Las UFC se cuentan al día siguiente.

Modelo de ratón de EPOC in vivo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad progresiva asociada con el deterioro de la función pulmonar y se produce principalmente como resultado de fumar cigarrillos. Los sujetos con EPOC son más susceptibles a las exacerbaciones que a menudo están asociadas con un agente infeccioso y una inflamación aguda. Estas exacerbaciones conducen a una mayor disminución de la función pulmonar, que a su vez impulsa el aumento de la frecuencia y la gravedad de las posteriores exacerbaciones. Se han desarrollado modelos animales para la EPOC, p. ej., un modelo de exposición al humo del tabaco (TS) que conduce a una inflamación aguda de las vías respiratorias. (Churg, A. et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294(4):L612-631, 2008; Churg, A. y J.L. Wright, *Proc Am Thorac Soc* 6(6):550-552, 2009; Fox, J.C. y Fitzgerald M.R., *Curr Opin Pharmacol* 9(3):231-242, 2009). La inflamación característica del modelo está marcada por aumentos de macrófagos y neutrófilos, con aumentos modestos observados en linfocitos y células epiteliales.

Por ejemplo, se puede usar un modelo de exposición a TS de 4 días como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1. Protocolo de modelo de exposición a TS



Ratones (p. ej., C57BL6/J) se exponen a TS durante hasta 45 minutos al día en cuatro días sucesivos por exposición de todo el cuerpo. Cada día de exposición a TS, los ratones se pueden tratar con formulaciones de polvo seco descritas en la presente memoria, 1 hora antes y 6 horas después de la exposición a TS o con control de placebo (p. ej., 100% de leucina). La dosificación se puede realizar usando un sistema de exposición de todo el cuerpo y un sistema de suministro basado en cápsula. Se puede usar un inhibidor de la quinasa p38 MAP ADS110836 como agente de referencia (control positivo) (véase, publicación PCT. N° WO2009/098612) que se puede administrar por vía intranasal. Los animales se pueden sacrificar por sobredosis anestésica de barbitúricos intraperitoneales 24 horas después de la exposición final a aire (simulado) o TS el día 5. Se puede llevar a cabo un lavado broncoalveolar (BAL) usando 0,4 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células recuperadas del BAL se cuentan y los recuentos celulares diferenciales se llevan a cabo usando portaobjetos preparados con Cytospin. Se determinan los recuentos de células inflamatorias en el líquido de BAL de los animales expuestos a TS durante 4 días. La dosificación se puede calcular recogiendo muestras del sistema de jaula con compartimentos en un filtro de fibra de vidrio a 1 LPM. El aerosol recogido sobre el filtro se recupera y se determina la concentración de cationes por HPLC para determinar la concentración de cationes en el aerosol (E_c). El nivel de dosis estimado (DL) viene dado por la ecuación: $DL = E_c \cdot RMV \cdot T/BW$, donde RMV es el volumen respiratorio por minuto del animal (0,21 LPM), T es el tiempo de exposición y BW es el peso corporal del animal en kg. La dosis estimada resultante después se ajusta para la fracción respirable del aerosol, que se determina basándose la fracción de partículas finas (FPF; % en masa inferior a 5,6 μm).

Modelo de hurón de gripe in vivo

Los hurones infectados con gripe típicamente muestran aumentos de la temperatura corporal en el espacio de 2 días de la infección, disminuyen el peso corporal durante el transcurso del estudio y muestran signos clínicos de infección como letargo y estornudos. Estos cambios coinciden con un aumento en los títulos de virus de la gripe que se desprenden de la cavidad nasal y el aumento de la inflamación nasal. Las formulaciones de polvo seco descritas en la presente memoria y los polvos de control de placebo son aerosolizados, p. ej., usando un dispersador de partículas sólidas Palas Rotating Brush Generator 1000 (RBG, Palas GmbH, Karlsruhe, Alemania). Los hurones se exponen a las formulaciones de polvo seco descritas en la presente memoria y se evalúa la gravedad de la infección a lo largo del tiempo. Se puede dispersar cada formulación en un sistema de exposición de solo la nariz, 1 hora antes de la infección, 4 horas después de la infección y después 2 veces al día durante 4 días (d1-4). El estudio se puede terminar el día 10. Las temperaturas corporales se determinan, por ejemplo, dos veces al día, empezando el día 0 del estudio. El día de estudio -4, se puede implantar en los hurones un microchip por vía subcutánea, p. ej., en el flanco posterior derecho y otro en el hombro para redundancia. El chip transpondedor (p. ej., transpondedor de identificación y temperatura programable implantable IPTT-300; Bio Medic Data Systems, Inc, Seaford, Delaware 19973) permite la identificación del hurón y proporciona datos de temperatura corporal subcutánea a lo largo del estudio usando, p. ej., un lápiz lector de proximidad electrónica BMDS (WRS-6007; Biomedic Data Systems Inc, Seaford, Delaware). Las temperaturas corporales subcutáneas tomadas el día -3 a -1 se usan como temperaturas iniciales y se usan para calcular el cambio desde el valor inicial para cada animal a lo largo del estudio.

Modelo de oveja de aclaramiento mucociliar (MCC) in vivo

El aclaramiento mucociliar (MCC) se puede evaluar en ovejas sanas por medición del aclaramiento pulmonar de aerosoles coloidales de azufre marcados con Tc99m que se suministran por inhalación. Inmediatamente después de la exposición a la formulación de ensayo (la formulación que se ensaya para determinar su actividad), el aerosol coloidal de azufre radiomarcado se suministra a la oveja mediante el mismo sistema de suministro de aerosol y se determina el MCC recogiendo imágenes en serie. El modelo de aclaramiento mucociliar de oveja es un modelo bien establecido con aclaramiento de vehículo que típicamente mide aproximadamente 5-10% a los 60 minutos después del suministro del aerosol radiactivo (ver, por ejemplo, Coote et al., 2009, *JEPT* 329: 769-774). Se sabe en la técnica que las mediciones de aclaramiento promedio mayores de aproximadamente 10% a los 60 minutos posteriores al valor inicial indican mayor aclaramiento en el modelo.

Por ejemplo, se puede usar un sistema de exposición al nebulizador de chorro Pari LC para suministrar la formulación de ensayo. El nebulizador está conectado a un sistema de dosímetro que consiste en una válvula solenoide y una fuente de aire comprimido (1,4 kg/cm² (20 psi)). La salida del nebulizador está conectada a una

pieza en T, con un extremo conectado a un respirador (Harvard Apparatus Inc., Holliston, MA). El sistema se activa durante 1 segundo al inicio del ciclo inspiratorio del respirador, que se configura en una relación inspiratoria/espíratória de 1:1 y una frecuencia de 20 respiraciones/minuto. Se usa un volumen tidal de 300 ml para suministrar la formulación nebulizada. El nebulizador se cargó con la formulación de ensayo y se llevó a sequedad.

5 Alternativamente, la formulación de ensayo se puede suministrar con un generador de cepillo giratorio (RBG1000, Palas) en lugar del nebulizador para generar el aerosol de polvo seco. El coloide de azufre marcado con tecnecio aerosolizado (99mTC-SC) se suministra inmediatamente después de la formulación de ensayo. Los animales están conscientes, mantenidos con una restricción móvil, intubados con un tubo endotraqueal con manguito y mantenidos conscientes durante la duración del estudio.

10 Después de la nebulización del 99mTC-SC, los animales se extuban inmediatamente y se colocan en su posición vertical natural debajo de una cámara gamma (Dyna Cam, Picker Corp., Nothford, CT) de modo que el campo de la imagen sea perpendicular a la médula espinal de los animales. Después de la adquisición de una imagen inicial, se obtienen imágenes en serie en intervalos de 5 minutos durante la primera hora. Todas las imágenes son obtenidas y almacenadas en el ordenador para el análisis. Se traza un área de interés sobre la imagen correspondiente al pulmón derecho de los animales y se registra el recuento. El pulmón izquierdo se excluye del análisis porque su imagen correspondiente está superpuesta sobre el estómago y los recuentos podrían estar afectados por el moco radiomarcado ingerido. Los recuentos se corrigen para la descomposición y el aclaramiento expresados como el porcentaje de reducción de la radioactividad presente desde la imagen inicial.

20 La dosis suministrada para las formulaciones de ensayo se mide in vitro con un sistema simulador de respiración que extrae el flujo inspiratorio a través de muestras de filtro recogidas en el extremo distal de un tubo traqueal. Por ejemplo, se analiza en 10 muestras de filtro de 1,5 minutos cada una el catión de metal divalente depositado por HPLC y se determinó la tasa promedio de deposición del catión de metal divalente. A partir de esto se calcula la dosis suministrada en 15 minutos a una oveja de 50 kg. Estas dosis medidas corresponden a la dosis suministrada desde el extremo distal del tubo traqueal a la oveja durante el tratamiento.

25 Los polvos secos respirables y las partículas secas respirables de la presente invención son para administrar en el tracto respiratorio. La administración en el tracto respiratorio puede ser para la actividad local del agente farmacéuticamente activo suministrado o para la actividad sistémica. Por ejemplo, los polvos secos respirables se pueden administrar a la cavidad nasal o vía respiratoria alta para proporcionar, por ejemplo, actividad antiinflamatoria, antiviral o antibacteriana a la cavidad nasal o vía respiratoria alta. Los polvos secos respirables se pueden administrar al pulmón profundo para proporcionar actividad local en el pulmón o para la absorción en la circulación sistémica. El suministro sistémico de ciertos agentes farmacéuticamente activos a través del pulmón es particularmente ventajoso para los agentes que experimentan metabolismo de primer paso sustancial (p. ej., en el hígado) después de la administración oral.

35 Los polvos secos respirables y partículas secas respirables de la presente invención también se pueden administrar a la cavidad bucal. La administración a la cavidad bucal puede ser para la actividad local del agente farmacéuticamente activo suministrado o para la actividad sistémica. Por ejemplo, los polvos secos respirables se pueden administrar a la cavidad bucal para proporcionar, por ejemplo, actividad antiinflamatoria, antiviral o antibacteriana a la cavidad bucal.

40 Los polvos secos y partículas secas de la invención se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para el suministro sistémico de un agente farmacéuticamente activo, tal como para tratar una enfermedad infecciosa o enfermedad metabólica.

45 Los polvos secos y partículas secas de la invención se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para el tratamiento de enfermedades respiratorias (p. ej., pulmonares), tales como infección por virus sincitial respiratorio, fibrosis idiopática, deficiencia de alfa-1 antitripsina, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasia, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y similares, y para el tratamiento y/o prevención de exacerbaciones agudas de estas enfermedades crónicas, tales como exacerbaciones causadas por infecciones virales (p. ej., virus de la gripe, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus coxsackie, echovirus, coronavirus, herpesvirus, citomegalovirus y similares), infecciones bacterianas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, que comúnmente se conoce como neumococo), *Staphylococcus aureus*, *Burkholderis ssp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamyidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis*, y similares), infecciones fúngicas (p. ej., *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Coccidioides immitis* y similares) o infecciones parasitarias (p. ej., *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, y similares) o alérgenos e irritantes ambientales (p. ej., aeroalérgenos, que incluyen polen y caspa de gato, partículas llevadas por el aire, y similares).

60 Los polvos secos y partículas secas de la invención se pueden administrar a un sujeto que lo necesite para el tratamiento y/o prevención y/o reducción del contagio de enfermedades infecciosas del tracto respiratorio, tales como neumonía (incluyendo la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía nosocomial (neumonía adquirida en el hospital, HAP; neumonía asociada a la atención médica, HCAP), neumonía asociada a ventilación mecánica

(VAP), traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (VAT), bronquitis, crup (p. ej., crup después de intubación y crup infecciosa), tuberculosis, gripe, resfriado común e infecciones virales (p. ej., virus de la gripe, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, adenovirus, metapneumovirus, virus coxsackie, echovirus, coronavirus, herpesvirus, citomegalovirus y similares), infecciones bacterianas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, que comúnmente se conoce como neumococo), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis*, y similares), infecciones fúngicas (p. ej., *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Coccidioides immitis*, y similares) o infecciones parasitarias (p. ej., *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, y similares), o alérgenos e irritantes ambientales (p. ej., aeroalérgenos, partículas arrastradas por el aire y similares).

En algunos aspectos, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad pulmonar, tal como asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasia, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y similares, que comprende la administración al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de partículas secas o polvo seco respirables, como se describe en la presente memoria.

En otros aspectos, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de exacerbaciones agudas de una enfermedad pulmonar crónica, tal como asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasia, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y similares, que comprenden administrar al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de partículas secas o polvo seco respirables, como se describe en la presente memoria.

En otros aspectos, la invención proporciona un método para tratar, prevenir y/o reducir el contagio de una enfermedad infecciosa del tracto respiratorio, que comprende administrar al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de partículas secas o polvo seco respirables, como se describe en la presente memoria.

También se describe un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, trastornos autoinmunitarios, rechazos de trasplantes, trastornos autoinmunitarios, asma relacionada con alergias, infecciones y cáncer. Por ejemplo, la invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), hemoglobinuria paroxística nocturna, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple y degeneración macular. Por ejemplo, los polvos secos o partículas secas de la invención se coformulan o se combinan con anticuerpos terapéuticos como se describe en la presente memoria. Los polvos secos coformulados o combinados se pueden administrar a un sujeto que necesite terapia o prevención.

También se describe un método para el tratamiento o la prevención del cáncer, tal como la leucemia mieloide aguda, leucemia de células B, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama (p. ej., con sobreexpresión de HER2/neu), glioma, carcinomas de células escamosas, carcinoma colorrectal, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, leucemia mielógena aguda (AML), melanoma y leucemia linfocítica crónica (CLL). Alternativamente o además, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención del cáncer mediante terapia para el cáncer antiangiogénica. Por ejemplo, los polvos secos o partículas secas de la invención se coformulan o combinan con anticuerpos terapéuticos como se describe en la presente memoria. Los anticuerpos terapéuticos pueden ser anticuerpos específicos contra el cáncer, tal como un anticuerpo monoclonal humanizado, p. ej., gemtuzumab, alemtuzumab, trastuzumab, nimotuzumab, bevacizumab, o un anticuerpo monoclonal quimérico, p. ej., rituximab y cetuximab. Los polvos secos coformulados o combinados se pueden administrar a un sujeto que necesite terapia o prevención.

También se describe un método para el tratamiento o prevención de la inflamación, tal como la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo agudo de trasplantes de riñón, asma alérgica de moderada a grave. Por ejemplo, los polvos secos o partículas secas de la invención se coformulan o combinan con anticuerpos terapéuticos como se describe en la presente memoria. Los anticuerpos terapéuticos pueden ser anticuerpos específicos de la inflamación, tales como anticuerpos monoclonales quiméricos, p. ej., infliximab, basiliximab, anticuerpos monoclonales humanizados, p. ej., daclizumab, omalizumab o anticuerpos humanos, p. ej., adalimumab. Los polvos secos coformulados o combinados se pueden administrar a un sujeto que necesite terapia o prevención.

En ciertos aspectos, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de infecciones por RSV en niños. Por ejemplo, los polvos secos o partículas secas de la invención se coformulan o combinan con anticuerpos terapéuticos como se describe en la presente memoria. Los anticuerpos terapéuticos pueden ser anticuerpos específicos para la infección por el RSV, tales como el anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab que inhibe una proteína de fusión (F) del RSV. Los polvos secos coformulados o combinados se pueden administrar entonces a un sujeto que necesite terapia o prevención de la infección por RSV.

También se describe un método para el tratamiento o prevención de la diabetes. Por ejemplo, los polvos secos o partículas secas de la invención se coformulan o combinan con insulina como se describe en la presente memoria.

Los polvos secos coformulados o combinados se pueden administrar entonces a un sujeto que necesite terapia de insulina o prevención.

Las partículas secas y polvos secos respirables se pueden administrar al tracto respiratorio de un sujeto que lo necesite usando cualquier método adecuado, tal como técnicas de instilación y/o un dispositivo de inhalación, tal como un inhalador de polvo seco (DPI) o un inhalador de dosis medida (MDI). Están disponibles una serie de DPI tales como los inhaladores descritos en las patentes de EE.UU. nº 4.995.385 y 4.069.819, Spinhaler® (Fisons, Loughborough, Reino Unido), Rotahalers®, Diskhaler® y Diskus® (GlaxoSmithKline, Research Triangle Technology Park, Carolina del Norte), FlowCapss® (Hovione, Loures, Portugal), Inhalators® (Boehringer-Ingelheim, Alemania), Aerolizer® (Novartis, Suiza), RS-01 (Plastiap, Italia) y otros conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los dispositivos de inhalación (p. ej., DPI) son capaces de suministrar una cantidad máxima de polvo seco o partículas secas en una sola inhalación, lo cual está relacionado con la capacidad de los blíster, cápsulas (p. ej., tamaño 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 y 4, con las capacidades volumétricas respectivas de 1,37 ml, 950 µl, 770 µl, 680 µl, 480 µl, 360 µl, 270 µl y 200 µl) u otros medios que contengan las partículas secas o polvos secos dentro del inhalador. Por consiguiente, el suministro de una dosis deseada o cantidad eficaz puede requerir dos o más inhalaciones. Preferiblemente, cada dosis que se administra a un sujeto que lo necesita contiene una cantidad eficaz de partículas secas o polvo seco respirables y se administra usando no más de aproximadamente 4 inhalaciones. Por ejemplo, cada dosis de partículas secas o polvo seco respirables se puede administrar en una sola inhalación o 2, 3 o 4 inhalaciones. Las partículas secas y polvos secos respirables se administran preferiblemente en una sola etapa activada por la respiración, usando un DPI activado por respiración. Cuando se usa este tipo de dispositivo, la energía de la inhalación del sujeto dispersa las partículas secas respirables y las atrae al tracto respiratorio.

Las partículas secas o polvos secos respirables se pueden suministrar por inhalación a una zona deseada dentro del tracto respiratorio, según se desee. Es bien sabido que las partículas con un diámetro aerodinámico de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 3 micrómetros, se pueden suministrar al pulmón profundo. Los diámetros aerodinámicos mayores, por ejemplo, de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros se pueden suministrar a las vías respiratorias centrales y altas.

Para los inhaladores de polvo seco, la deposición en la cavidad oral está dominada por el impacto inercial y se caracteriza por el número de Stokes del aerosol (DeHaan et al. *Journal of Aerosol Science*, 35 (3), 309-331, 2003). Para una geometría del inhalador, patrón de respiración y geometría de la cavidad bucal equivalentes, el número de Stokes y, por lo tanto, la deposición en la cavidad oral, está afectado principalmente por el tamaño aerodinámico del polvo inhalado. Por lo tanto, los factores que contribuyen a la deposición oral de un polvo incluyen la distribución de tamaños de las partículas individuales y la dispersabilidad del polvo. Si el MMAD de las partículas individuales es demasiado grande, p. ej., por encima de 5 µm, entonces un porcentaje creciente de polvo se depositará en la cavidad oral. Del mismo modo, si un polvo tiene poca dispersabilidad, es una indicación de que las partículas saldrán del inhalador de polvo seco y entrarán en la cavidad oral como aglomerados. El polvo aglomerado se comportará aerodinámicamente como una partícula individual tan grande como el aglomerado, por lo tanto, incluso si las partículas individuales son pequeñas (p. ej., MMAD de 5 micrómetros o menos), la distribución de tamaños del polvo inhalado puede tener un MMAD de más de 5 µm, conduciendo a una mayor deposición en la cavidad oral.

Por lo tanto, es deseable tener un polvo en el que las partículas sean pequeñas (p. ej., MMAD de 5 micrómetros o menos, p. ej., entre 1 a 5 micrómetros), y sean muy dispersables (p. ej., relación 1/4 bar o alternativamente, 0,5/4 bar de 2,0, y preferiblemente menos de 1,5). Más preferiblemente, el polvo seco respirable está compuesto de partículas secas respirables con un MMAD entre 1 a 4 micrómetros o 1 a 3 micrómetros, y tiene una relación 1/4 bar menor que 1,4, o menor que 1,3, y más preferiblemente menor que 1,2.

El diámetro geométrico absoluto de las partículas medido a 1 bar usando el sistema HELOS no es crítico, siempre que la densidad de envoltente de la partícula sea suficiente de modo que el MMAD esté en uno de los intervalos mencionados antes, en donde el MMAD es VMGD por la raíz cuadrada de la densidad de envoltente ($MMAD = VMGD \cdot \sqrt{\text{densidad de envoltente}}$). Si se desea suministrar una dosis unitaria alta de sal usando un recipiente de dosificación de volumen fijo, entonces se desean partículas de mayor densidad de envoltente. La alta densidad de envoltente permite contener más masa de polvo dentro del recipiente de dosificación de volumen fijo. Las densidades de envoltente preferibles son mayores que 0,1 g/cc, mayores que 0,25 g/cc, mayores que 0,4 g/cc, mayores que 0,5 g/cc, y mayores que 0,6 g/cc.

Los polvos y partículas secas respirables de la invención se pueden usar en composiciones adecuadas para el suministro de fármacos a través del sistema respiratorio. Por ejemplo, dichas composiciones pueden incluir mezclas de las partículas secas respirables de la invención y una o más de otras partículas o polvos secos, tales como partículas secas o polvos que contienen un agente activo, o que consisten en o consisten esencialmente en uno o más productos excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los polvos secos y partículas secas respirables adecuados para usar en los métodos de la invención pueden viajar a través de las vías respiratorias altas (es decir, orofaringe y laringe), las vías respiratorias bajas, que incluyen la tráquea seguida de bifurcaciones en los bronquios y bronquiolos, y a través de los bronquiolos terminales que a su vez se dividen en bronquiolos respiratorios que después conducen a la zona respiratoria final, los alvéolos o el

pulmón profundo. En una realización de la invención, la mayor parte de la masa de polvos o partículas secas respirables se deposita en el pulmón profundo. En otra realización de la invención, el suministro es principalmente a las vías respiratorias centrales. En otra realización, el suministro es a las vías respiratorias altas.

Las partículas secas o polvos secos respirables de la invención se pueden suministrar por inhalación en varias partes del ciclo de respiración (p. ej., flujo laminar a la mitad de la respiración). Una ventaja de la alta dispersabilidad de los polvos secos y partículas secas de la invención es la capacidad de dirigir la deposición en el tracto respiratorio. Por ejemplo, el suministro controlado por la respiración de soluciones nebulizadas es un desarrollo reciente en el suministro de aerosol líquido (Dalby et al. en *Inhalation Aerosols*, editado por Hickey 2007, p. 437). En este caso, las pequeñas gotas nebulizadas se liberan solo durante ciertas partes del ciclo respiratorio. Para el suministro pulmonar profundo, las pequeñas gotas se liberan al comienzo del ciclo de inhalación, mientras que para la deposición en las vías respiratorias centrales, se liberan más tarde en la inhalación.

Los polvos muy dispersables de la invención pueden proporcionar ventajas para dirigirlos en el momento de suministro del fármaco en el ciclo respiratorio y también en la localización en el pulmón humano. Debido a que los polvos secos respirables de la invención se pueden dispersar rápidamente, tal como en una fracción de una maniobra de inhalación típica, el momento de la dispersión de polvo se puede controlar para suministrar un aerosol en momentos específicos dentro de la inhalación.

Con un polvo muy dispersable, la dosis completa de aerosol se puede dispersar en la parte inicial de la inhalación. Aunque el caudal de inhalación del paciente aumenta hasta el caudal inspiratorio máximo, un polvo muy dispersable comenzará a dispersarse ya al inicio del ascenso y podría dispersar completamente una dosis en la primera parte de la inhalación. Como el aire que se inhala al comienzo de la inhalación se ventilará más profundamente en los pulmones, es preferible dispersar la mayor cantidad de aerosol en la primera parte de la inhalación para la deposición en el pulmón profundo. De manera similar, para la deposición central, la dispersión del aerosol en una alta concentración en el aire que ventilará las vías respiratorias centrales se puede lograr mediante una rápida dispersión de la dosis cerca de la mitad hasta el final de la inhalación. Esto se puede lograr mediante una serie de medios mecánicos y de otro tipo tal como un interruptor accionado por tiempo, presión o caudal que desvía el aire inhalado por el paciente al polvo que se va a dispersar solo tras cumplir las condiciones del conmutador.

Las dosis de aerosol, formulaciones y sistemas de suministro se pueden seleccionar para una aplicación terapéutica particular, como se describe, por ejemplo, en Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract," en *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6: 273-313 (1990); y en Moren, "Aerosol Dosage Forms and Formulations," en *Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, et al., Eds., Elsevier, Amsterdam (1985).

La dosis adecuada para proporcionar el efecto terapéutico deseado la puede determinar un médico basándose en la gravedad de la afección (p. ej., infección), el bienestar general del sujeto y la tolerancia del sujeto a las partículas secas y polvos secos respirables y otras consideraciones. Basándose en estas y otras consideraciones, un médico puede determinar las dosis adecuadas y los intervalos entre dosis. En general, las partículas secas y polvos secos respirables se administran una, dos o tres veces al día, según sea necesario.

Si se desea o se indica, las partículas secas y polvos secos respirables descritos en la presente memoria se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos. Los otros agentes terapéuticos se pueden administrar por cualquier vía adecuada, tal como vía oral, parenteral (p. ej., inyección intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea), vía tópica, por inhalación (p. ej., inhalación intrabronquial, intranasal u oral, gotas intranasales), rectal, vaginal y similares. Las partículas secas y polvos secos respirables se pueden administrar antes, sustancialmente de forma simultánea o posterior a la administración del otro agente terapéutico. Preferiblemente, las partículas secas y polvos secos respirables y el otro agente terapéutico se administran para proporcionar una superposición sustancial de sus actividades farmacológicas.

Otra ventaja proporcionada por los polvos secos respirables y partículas secas respirables descritos en la presente memoria, es que la eficacia de la dosificación puede aumentar como resultado del crecimiento higroscópico de partículas dentro de los pulmones, debido al crecimiento de humedad de las partículas. La tendencia de las composiciones parcialmente amorfas de la invención a absorber agua a humedades elevadas también puede ser ventajosa con respecto a sus perfiles de deposición in vivo. Debido a su rápida absorción de agua con humedades altas, estas formulaciones en polvo pueden experimentar un crecimiento higroscópico debido a la absorción de agua del aire húmedo en el tracto respiratorio a medida que pasan a los pulmones. Esto puede dar como resultado un aumento de sus diámetros aerodinámicos efectivos durante el paso hacia los pulmones, lo que facilitará más su deposición en las vías respiratorias.

Ejemplificación

Métodos:

Diámetro geométrico o volumétrico. El diámetro mediano en volumen (x50), que también se puede denominar el diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD), se determinó usando una técnica de difracción láser. El equipo consistía en un difractómetro HELOS y un dispersor de polvo seco RODOS (Sympatec, Inc., Princeton, NJ). El

dispersor RODOS aplica una fuerza de cizalladura a una muestra de partículas, controlada por la presión del regulador (en general ajustada a 1,0 bar con la presión máxima del anillo de orificio) del aire seco comprimido que entra. Los ajustes de presión pueden variar para variar la cantidad de energía usada para dispersar el polvo. Por ejemplo, la presión del regulador puede variar de 0,2 bar a 4,0 bar. La muestra de polvo se dispensa desde una microespátula al embudo de RODOS. Las partículas dispersas viajan a través de un haz láser donde se recoge el patrón de luz difractada resultante producido, típicamente usando una lente R1, mediante una serie de detectores. El patrón de difracción conjunto después se traduce en una distribución de tamaños de partículas basada en volumen usando el modelo de difracción Fraunhofer, basándose en que las partículas más pequeñas difractan la luz en ángulos más grandes. Usando este método, también se determinó la desviación estándar geométrica (GSD) para el diámetro geométrico medio en volumen.

Fracción de partículas finas. Las propiedades aerodinámicas de los polvos dispersados de un dispositivo inhalador se evaluaron con un impactador de cascada Andersen Mk-II 1 ACFM (Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido). El instrumento se usó en condiciones ambientales controladas de 18 a 25°C y humedad relativa (HR) entre 25 y 35%. El instrumento consiste en ocho etapas que separan las partículas de aerosol en función del impacto inercial. En cada etapa, la corriente de aerosol pasa a través de un conjunto de boquillas y choca con una placa de impacto correspondiente. Las partículas que tienen una inercia suficientemente pequeña continuarán con la corriente de aerosol a la siguiente etapa, mientras que las partículas restantes impactarán sobre la placa. En cada etapa sucesiva, el aerosol pasa a través de boquillas a una velocidad más alta y se recogen partículas aerodinámicamente más pequeñas en la placa. Después de que el aerosol pase por la etapa final, un filtro recoge las partículas más pequeñas que quedan. Después se puede realizar un análisis gravimétrico o analítico para determinar la distribución de tamaños de partículas.

La técnica de impacto usada permitió recoger ocho fracciones de polvo separadas. Las cápsulas (Capsugel, Greenwood, SC) se llenaron hasta la mitad con aproximadamente 20 o 50 mg de polvo y se colocaron en un dispositivo inhalador de polvo seco manual activado por la respiración (DPI), el DPI RS-01 de alta resistencia (Plastiap, Osnago, Italia). En algunos casos, las cápsulas se llenaron tanto como fuera necesario para ajustar la masa deseada de polvo en la cápsula. La cápsula se perforó y el polvo se extrajo a través del impactador en cascada operado con un caudal de 60,0 l/min durante 2,0 s. Con este caudal, los diámetros de corte de exclusión calibrados para las ocho etapas son 8,6, 6,5, 4,4, 3,3, 2,0, 1,1, 0,5 y 0,3 micrómetros. Las fracciones se recogieron colocando filtros en el aparato y determinando la cantidad de polvo que impactaba en ellos mediante mediciones gravimétricas. La fracción de partículas finas de la dosis total de polvo (FPF_{TD}) menor o igual que un diámetro aerodinámico de corte de exclusión efectivo, se calculó dividiendo la masa de polvo recuperada de las etapas deseadas del impactador entre la masa de partículas total en la cápsula. Los resultados se dan como la fracción de partículas finas de menos de 4,4 micrómetros (FPF <4,4 micrómetros), así como el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) y GSD calculados a partir de la tendencia FPF a través de las etapas. La fracción de partículas finas se puede calcular alternativamente con respecto a la dosis de polvo recuperada o emitida dividiendo la masa de polvo recuperada de las etapas deseadas del impactador entre la masa de polvo total recuperada.

Densidad de compactación. La densidad de compactación se midió usando un método modificado que requiere cantidades de polvo más pequeñas, siguiendo la USP <616> con la sustitución de un tubo de microcentrífuga de 1,5 cc (Eppendorf AG, Hamburgo, Alemania) o una sección de 0,3 cc de una micropipeta serológica de poliestireno desechable (Grenier Bio-Uno, Monroe, NC) con tapones de polietileno (Kimble Chase, Vineland, NJ) para tapar ambos extremos y mantener el polvo. Los instrumentos para medir la densidad de compactación, conocidos por los expertos en la técnica, incluyen, pero no se limitan al dispositivo Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester (Vankel, Cary, NC) o un analizador de la densidad de compactación SOTAX modelo TD2 (Horsham, PA). La densidad de compactación es una medida estándar de la densidad de masa de la envuelta. La densidad de masa de la envuelta de una partícula isotrópica se define como la masa de la partícula dividida entre el volumen de la envuelta esférica mínima dentro de la cual se puede encerrar.

Densidad aparente. La densidad aparente se calculó antes de la medición de la densidad de compactación dividiendo el peso del polvo entre el volumen del polvo, calculado usando el dispositivo de medición volumétrica.

Ejemplo 1. Producción y caracterización de polvos de cationes divalentes.

Se produjeron varios polvos por secado por atomización de partículas homogéneas. La composición de estos polvos se muestra en la tabla 1. Las composiciones I y III-X son composiciones de referencia.

Tabla 1. Composición de polvos secos de cationes divalentes.

Form.	Sal	% de carga de sal (p/p)	Excipiente	% de carga de excipiente (p/p)	Componente adicional (p. ej., fármaco, 2ª sal)	% de carga de componentes adicional (p/p)
I	Sulfato de magnesio	5	N/A	0	albuterol	95
II	Sulfato de calcio	7	Maltodextrina	43	ciprofloxacina	50
III	Sulfato de magnesio	15	Maltodextrina	35	tobramicina	50
IV	Sulfato de calcio	40	Maltodextrina	10	ciprofloxacina	50
V	Lactato de magnesio	58,3	Leucina	37,5	Cloruro de sodio	4,2
VI	Lactato de magnesio	9	Maltodextrina	90,9	Bromuro de tiotropio (TioB)	0,113
VII	Lactato de magnesio	10	Manitol	90	N/A	N/A
VIII	Lactato de magnesio	10	Maltodextrina	90	N/A	N/A
IX	Sulfato de magnesio	10	Leucina	90	N/A	N/A
X	Lactato de magnesio	10	Leucina	90	N/A	N/A

Los materiales usados en los siguientes ejemplos y sus fuentes se mencionan a continuación. El dihidrato de sulfato de calcio, lactato de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de sodio, L-leucina, maltodextrina, sulfato de albuterol, hidrocloreto de ciprofloxacina y tobramicina se obtuvieron de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO) o Spectrum Chemicals (Gardena, CA). El agua ultrapura era de un sistema de purificación de agua (Millipore Corp., Billerica, MA).

El secado por atomización de partículas homogéneas requiere que los ingredientes de interés se solubilizan en solución o se suspendan en una suspensión uniforme y estable. La mayoría de los materiales mencionados antes son suficientemente solubles en agua para preparar soluciones de secado por atomización adecuadas (véase la tabla 2). Sin embargo, el sulfato de calcio dihidrato tiene una baja solubilidad en agua. Como resultado de esta baja solubilidad, fue necesario trabajo de desarrollo de formulación de la materia prima para preparar soluciones o suspensiones que pudieran secarse por atomización. Estas soluciones o suspensiones incluían combinaciones de sales y antibióticos, esteroides o beta agonistas en un disolvente adecuado, típicamente agua.

Tabla 2. Solubilidades de sales de cationes mono y divalentes.

Sal	Solubilidad en agua a 20-30°C, 1 bar
Carbonato de magnesio	4,5 en 100 partes ²
Hidróxido carbonato de magnesio	Soluble en 3300 partes de agua exenta de CO ₂ ¹
Cloruro de magnesio	Hexahidrato, 1 g/0,6 ml ¹
Citrato de magnesio	Parcialmente soluble en agua fría ³
Sulfato de magnesio	Heptahidrato, 71g/100 ml ¹
Cloruro de potasio	1 g/2,8 ml ¹
Citrato de potasio	Monohidrato, 1 g/0,65 ml ¹
Ascorbato de sodio	62 g/100 ml ¹
Bicarbonato de sodio	Soluble en 10 partes ¹
Carbonato de sodio	Soluble en 3,5 partes ¹
Cloruro de sodio	1 g/2,8 ml ¹
Citrato de sodio	Dihidrato, soluble en 1,3 partes ¹
Lactato de sodio	Disponibile en el mercado como 70-80% en agua ¹
Fosfato de sodio dibásico	Soluble en ~8 partes ¹
Propionato de sodio	1 g/~1 ml ¹
Sulfato de sodio	Soluble en 3,6 partes ¹

¹ O'Neil, Maryadele J. *The Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14ª ed. Whitehouse Station, N.J.: Merck, 2006.

Para el procedimiento de secado por atomización, las sales, excipientes y otros fármacos se disolvieron o suspendieron en un disolvente (p. ej., agua). La concentración de sólidos (p/v) se eligió dependiendo de la

solubilidad de los diferentes componentes. Para la formulación de sulfato de calcio, era adecuada una concentración de 4 mg/ml, dada la solubilidad limitada del sulfato de calcio: 2 mg/ml. Además, al preparar soluciones de secado por atomización, se debe tener en cuenta el peso de agua del material de partida hidratado. Las proporciones usadas para las formulaciones se basaron en el peso molecular de las sales anhidras. Para el sulfato de calcio, la forma dihidratada está disponible más fácilmente que la forma anhidra. Esto requería un ajuste en las proporciones originalmente calculadas, usando un multiplicador para correlacionar el peso molecular de la sal anhidra con el peso molecular del hidrato. Por ejemplo, el peso molecular del sulfato de calcio anhidro es 136,14 g/mol y el peso molecular del dihidrato es 172,172 g/mol, de modo que se usará un multiplicador de 1,26 para calcular la cantidad de sulfato de calcio dihidrato pesada. Para una concentración total de sólidos de 5 g, donde 40% es sulfato de calcio, la cantidad pesada anhidra de sulfato de calcio sería 2 g; en cambio usando el multiplicador, se indicó una cantidad pesada de 2,529 g.

Los polvos secos se prepararon por secado por atomización en un secador de atomización Büchi B-290 Mini (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Suiza) con recolección de polvo de un ciclón estándar o de alta capacidad. El sistema usaba el deshumidificador Büchi B-296 para asegurar una temperatura y humedad estables del aire usado para el secado por atomización. Además, cuando la humedad relativa en la habitación superaba 30% de HR, se hacía funcionar constantemente un deshumidificador externo LG (modelo 49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ). La atomización de la alimentación líquida usaba una boquilla de dos fluidos Büchi con un diámetro de 1,5 mm. La temperatura de entrada del gas de proceso puede variar de 100°C a 220°C y la temperatura de salida de 80°C a 120°C con un caudal de materia prima líquida de 3 ml/min a 10 ml/min. Las temperaturas de salida pueden variar de 50°C a 80°C. El gas de atomización de dos fluidos varía de 25 mm a 45 mm (355 LPH a 831 LPH) y la velocidad del aspirador varía de 70% a 100% (28 m³/h a 38 m³/h).

La materia prima se preparó como un lote disolviendo la sal específica en agua ultrapura, después el excipiente y finalmente el componente del fármaco. La solución se mantuvo agitada durante todo el proceso hasta que los materiales se disolvieron completamente en el agua a temperatura ambiente.

Los polvos secos de la formulación I se produjeron por secado por atomización en el secador de atomización Büchi B-290 Mini (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Suiza) con recolección de polvo en un recipiente de vidrio de 60 ml de un ciclón de alta capacidad. El sistema usaba el deshumidificador Büchi B-296 y se hacía funcionar constantemente un deshumidificador externo LG (modelo 49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ). La atomización de la alimentación líquida usaba una boquilla de dos fluidos Büchi con un diámetro de 1,5 mm. El gas de atomización de dos fluidos se ajustó a 40 mm. La tasa del aspirador varió entre 80% y 90% (32 y 35 m³/h). El aire de la habitación se usó como gas de secado. La temperatura de entrada del gas de proceso era de 180°C y la temperatura de salida de 85°C con un caudal de materia prima líquida de 6 ml/min a 7 ml/min. La concentración de sólidos era de 4,2 g/l en agua ultrapura.

La formulación II se produjo usando el mismo equipo y ajustes. La temperatura de entrada del gas de proceso era de 180°C y la temperatura de salida de 85°C a 86°C con un caudal de materia prima líquida de 6 ml/min a 7 ml/min. La tasa del aspirador era de 90% (35 m³/h). La concentración de sólidos fue de 5 g/l en agua ultrapura.

La formulación III se produjo usando el mismo equipo y ajustes. La temperatura de entrada del gas de proceso era de 180°C y la temperatura de salida de 83°C a 84°C con un caudal de materia prima líquida de 6 ml/min a 7 ml/min. La tasa del aspirador era de 90% (35 m³/h). La concentración de sólidos era de 5 g/l en agua ultrapura.

La formulación IV se produjo usando el mismo equipo y ajustes. La temperatura de entrada del gas de proceso era de 180°C y la temperatura de salida de 83°C a 84°C con un caudal de materia prima líquida de 5 ml/min a 6 ml/min. La tasa del aspirador era de 90% (35 m³/h). La concentración de sólidos era de 4 g/l en agua ultrapura.

La formulación V se produjo usando el mismo equipo y ajustes. La temperatura de entrada del gas de proceso era de 180°C y la temperatura de salida de 76°C a 77°C con un caudal de materia prima líquida de 6 ml/min. La tasa del aspirador era de 90% (35 m³/h). La concentración de sólidos era de 10 g/l en agua ultrapura.

Los polvos producidos se caracterizaron con respecto a la densidad y la relación de dispersabilidad. Las densidades aparente y de compactación se determinaron usando un analizador de la densidad de compactación SOTAX modelo TD1 (Horsham, PA). Para cualquier experimento dado, toda la muestra se introdujo en una sección tarada de 0,3 cc de una micropipeta serológica de poliestireno desechable (Grenier Bio-One, Monroe, NC) usando un embudo hecho con papel de pesaje (VWR International, West Chester, PA) y la sección de la pipeta se tapó con tapones de polietileno (Kimble Chase, Vineland, NJ) para contener el polvo. La masa de polvo y el volumen inicial (V_0) se registraron y la pipeta se unió al yunque y se ejecutó de acuerdo con el método de la USP I. Para la primera pasada, la pipeta se golpeó usando el Tap Count 1 (500 golpes) y se registró el volumen resultante V_a . Para la segunda pasada, se usó el Tap Count 2 (750 golpes), lo que dio como resultado el nuevo volumen V_{b1} . Si $V_{b1} > 98\%$ de V_a , la prueba se había completado, de lo contrario se usaba el Tap Count 3 (1250 golpes) de forma iterativa hasta que $V_{bn} > 98\%$ de V_{bn-1} . La densidad aparente se calculó antes de la medición de la densidad de compactación dividiendo el peso del polvo entre el volumen del polvo, calculado usando el dispositivo de medición volumétrica. Se hicieron los cálculos para determinar la densidad aparente del polvo (d_B), la densidad de compactación (d_T) y la relación de Hausner (H), que es la densidad de compactación dividida entre la densidad aparente.

El diámetro mediano en volumen se determinó usando un difractorómetro láser HELOS y un dispersor de polvo seco RODOS (Sympatec, Inc., Princeton, NJ). Se introdujo una microespátula de material (aproximadamente 5 miligramos) en el embudo RODOS, donde se aplica una fuerza de cizalladura a una muestra de partículas controlada por la presión del regulador del aire seco comprimido entrante. Los ajustes de presión se variaron para usar diferentes cantidades de energía para dispersar el polvo. La presión del regulador se ajustó a 0,2 bar, 0,5 bar, 1,0 bar, 2,0 bar y 4,0 bar, con la presión máxima del anillo de orificio a cada presión. Las partículas dispersas viajaban a través de un haz láser donde se recoge el patrón de luz difractada resultante producido, usando una lente R1 o R3, mediante una serie de detectores. El patrón de difracción conjunto después se traduce en una distribución de tamaños de partículas basada en volumen usando el modelo de difracción Fraunhofer, basado en que las partículas más pequeñas difractan la luz en ángulos más grandes. Se obtuvieron relaciones de 1/4 bar, 0,5/4 bar, 0,2/4 bar dividiendo los valores del diámetro mediano en volumen promedio obtenidos en cada una de 0,2 bar, 0,5 bar y 1,0 bar entre el valor del diámetro mediano en volumen obtenido a 4,0 bar.

Los resultados para los ensayos de densidad para las formulaciones I, II, III, IV y V se muestran en la tabla 3. Las densidades de compactación para todas las formulaciones son relativamente altas, especialmente para la formulación V. Las densidades aparentes son tales que las proporciones de Hausner son bastante altas para todas las formulaciones, en particular la formulación II y la formulación V. Los cinco de los polvos ensayados tienen relaciones de Hausner que se describen en la técnica como características de polvos con propiedades de flujo extremadamente malas (véase, por ejemplo, USP <1174>). La USP <1174> señala que los polvos secos con una relación de Hausner mayor a 1,35 son polvos que fluyen mal. Las propiedades de flujo y dispersabilidad se ven ambas afectadas negativamente por la aglomeración o agregación de partículas. Por lo tanto, es inesperado que los polvos con relaciones de Hausner de 1,4 a 2,8 sean muy dispersables. Esto refuerza la idea contraria a la intuición de que estas formulaciones son muy dispersables y tienen buenas propiedades de aerosolización. En particular, la formulación V tiene una alta densidad de compactación (0,78 g/cc) y una alta relación de Hausner (2,79).

Tabla 3. Características del polvo seco de catión divalente.

Formulación	Densidad			HELOS/RODOS		
	Densidad aparente (g/cc)	Densidad de compactación (g/cc)	Relación de Hausner	1/4 bar	0,5/4 bar	0,2/4 bar
I MgSul:Albu	0,34±0,06	0,47±0,03	1,38	1,00	1,09	1,10
II CaSul:Malto:Cipro	0,22±0,02	0,46±0,01	2,09	1,04	1,11	1,28
III MgSul:Malto:Tobra	0,34±0,09	0,52±0,02	1,53	1,05	1,10	1,20
IV CaSul:Malto:Cipro	0,30±0,10	0,58±0,03	1,93	1,09	1,17	1,29
V MgLact:Leu	0,28±0,00	0,78±0,02	2,79	1,00	1,00	1,06

La tabla 3 también muestra que las cinco formulaciones tienen una relación de dispersabilidad de HELOS/RODOS a 1/4 bar entre 1,00 y 1,09, a 0,5/4 bar entre 1,00 y 1,17, y a 0,2/4 bar entre 1,06 y 1,29. Los valores que son cercanos a 1,0, como lo son estos valores, se consideran indicativos de que los polvos son muy dispersables. En particular, las formulaciones I y V presentaban un comportamiento muy dispersable con todas las relaciones de presión dispersiva inferiores a 1,1. Específicamente, la formulación I contenía una carga muy alta de fármaco (95 por ciento en peso) con una cantidad relativamente pequeña de sal divalente (5 por ciento en peso de sulfato de magnesio o 1 por ciento en peso de ion de magnesio).

Ejemplo de referencia 2. Dispersabilidad de polvos secos de cationes divalentes.

Este ejemplo demuestra la dispersabilidad de las formulaciones de polvo seco cuando se suministran desde un inhalador de polvo seco a lo largo de un intervalo de caudales y volúmenes de inhalación.

La dispersabilidad de varias formulaciones de polvo se investigó midiendo la distribución geométrica de tamaños de partículas y el porcentaje de polvo emitido desde las cápsulas al inhalar en un inhalador de polvo seco con caudales representativos del uso por el paciente. La distribución de tamaños de partículas y el cambio de peso de las cápsulas cargadas se midieron para múltiples formulaciones de polvos en función del caudal y el volumen inhalado en un inhalador de polvo seco pasivo.

Las formulaciones en polvo se cargaron en cápsulas de HPMC de tamaño 3 (V-Caps, Capsugel) manualmente con el peso de carga medido gravimétricamente usando una balanza analítica (Mettler Toledo XS205). Se cargaron pesos de carga de 20 mg para las formulaciones I y V. Se usó un inhalador de polvo seco pasivo basado en cápsula (RS-01 Modelo 7, Alta resistencia, Plastiap SpA) que tenía una resistencia específica de $0,036 \text{ kPa}^{1/2} \text{LPM}^{-1}$. El caudal y el volumen inhalado se ajustaron usando una válvula solenoide controlada por temporizador y una válvula de control de flujo con un medidor de flujo de masa en línea (modelo TSI 3063). Las cápsulas se colocaron en el

inhalador de polvo seco, se perforaron y el inhalador se selló dentro de un cilindro, que exponía el chorro de aire que sale del DPI al medidor de partículas de difracción láser (Spraytec, Malvern) en su configuración de gatillo abierto. La caudal de aire constante a través del sistema se inició usando la válvula solenoide y se midió la distribución de tamaños de partículas mediante el Spraytec a 1 kHz durante la maniobra de una inhalación con un mínimo de 2 segundos. Los parámetros de distribución de tamaños de partículas calculados incluían el diámetro mediano en volumen (Dv50) y la desviación estándar geométrica (GSD). Al finalizar la duración de la inhalación, se abrió el inhalador de polvo seco, se extrajo la cápsula y se volvió a pesar para calcular la masa de polvo que se había emitido desde la cápsula durante la inhalación. Se usaron cuatro condiciones de inhalación para cada polvo, que incluían 60 LPM y 2 l para las condiciones de energía de inhalación más altas; 30 LPM y 1 l; 20 LPM y 1 l; y 15 LPM y 1 l para las condiciones de energía de inhalación más bajas. En cada una de las condiciones de ensayo, se midieron 5 cápsulas repetidas y se promediaron los resultados de Dv50, GSD y la masa de polvo emitida de la cápsula (CEPM).

Con el fin de relacionar la dispersión de polvos a diferentes caudales, volúmenes y de inhaladores de diferentes resistencias, se calculó la energía requerida para realizar la maniobra de inhalación. La energía de inhalación se calculó como $E = R^2 Q^2 V$ donde E es la energía de inhalación en julios, R es la resistencia del inhalador en $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$, Q es el caudal constante en L/min y V es el volumen de aire inhalado en l. Para el ejemplo descrito aquí, la energía de inhalación para el caso de 60 LPM y 2 l era de 9,2 julios, mientras que para el caso más bajo de 15 LPM y 1 l, la energía de inhalación era de 0,29 julios.

La tabla 4 muestra la dosis emitida desde una cápsula (CEPM) y los parámetros de distribución de tamaños de partículas de la potencia emitida (Dv50 y GSD) para las formulaciones I y V con un peso de carga de la cápsula de 20 mg usando el inhalador de polvo seco RS-01 de alta resistencia. Para la formulación V, la CEPM se mantuvo principalmente sin cambios en función de la energía de inhalación reducida, mientras que Dv50 aumentó solo ligeramente de 2,33 a 3,24 micrómetros, lo que demuestra una excelente independencia del caudal tanto de la cantidad de salida de polvo como del tamaño del polvo que salía del DPI. Para la Formulación I, mientras que la CEPM disminuyó con la disminución de la energía de inhalación, al menos el 25% de la dosis cargada puede ser emitida incluso hasta las muy bajas energías de inhalación ensayadas. Dv50 aumentó al disminuir la energía de inhalación, pero Dv50 se mantuvo por debajo de 6 micrómetros para todas las condiciones ensayadas.

Tabla 4. Dispersabilidad de polvos secos de cationes divalentes.

	Caudal: (LPM)	60	30	20	15
Formulación I MgSul:Albu	Dv(50) (μm):	1,48±0,06	1,77±0,06	2,35±0,32	5,31±2,62
	GSD (μm):	3,71±0,46	4,27±1,07	5,19±1,82	7,63±1,00
	CEPM (%):	73%	44%	25%	33%
Formulación V MgLact:Leu	Dv(50) (μm):	2,33±0,17	2,14±0,15	2,69±0,15	3,24±0,12
	GSD (μm):	6,26±0,40	4,28±0,65	3,53±0,57	2,55±0,41
	CEPM (%):	94%	93%	80%	93%

Ejemplo 3: Tamaño aerodinámico de partículas.

Este ejemplo demuestra que la distribución aerodinámica de tamaños de las formulaciones de polvo seco compuestas en parte de sales de cationes divalentes, cuando se administran desde un inhalador de polvo seco, está en un intervalo adecuado para la deposición en el tracto respiratorio.

Las distribuciones aerodinámicas de tamaños de partículas de cinco formulaciones de polvos se midieron caracterizando los polvos con un impactador en cascada Anderson de ocho etapas (ACI). Las formulaciones de polvos se cargaron en cápsulas de HPMC de tamaño 3 (V-Caps, Capsugel) de forma manual con el peso de carga medido gravimétricamente usando una balanza analítica (Mettler Toledo XS205). Se cargaron los pesos de carga de 20 mg para las formulaciones I y V, y pesos de carga de 50 mg para las formulaciones II, III y IV. Se usó un inhalador de polvo seco pasivo basado en cápsula, recargable (RS-01 Modelo 7, Alta resistencia, Plastiapae, Osnago, Italia) para dispersar el polvo en el impactador en cascada. Se usó una cápsula para cada medición, con dos accionamientos de 2 litros de aire a 60 LPM extraídos a través del inhalador de polvo seco (DPI). El caudal y el volumen inhalado se ajustaron usando una válvula solenoide controlada por temporizador con válvula de control de flujo (TPK2000, Copley Scientific). Se realizaron tres mediciones de ACI repetidas para cada formulación. Las placas de las etapas del impactador se invirtieron y se pusieron sobre las mismas filtros de fibra de vidrio de 81 mm previamente pesados (1820-6537, Whatman). Después de la maniobra de inhalación, el impactador se desmontó y los filtros de fibra de vidrio se pesaron para determinar la masa de polvo depositada en cada etapa y en el filtro final. La distribución de tamaños del polvo emitido se promedió a lo largo de las repeticiones y la masa promedio de polvo suministrada a cada una de las etapas (-1, -0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y F) se muestra para cada formulación en las figuras 1A a 1E con barras de error que dan la desviación estándar de las 3 repeticiones. El diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD), la desviación estándar geométrica (GSD) y la dosis de partículas finas (FPD <4,4 μm) del polvo emitido se calcularon y promediaron a lo largo de las repeticiones y la tabulación se muestra en la tabla 5.

Se encontró que las cinco formulaciones tienen distribuciones de tamaños repetibles, como lo ilustran las bajas

desviaciones estándar para todas las etapas y valores calculados. Las cinco formulaciones tenían distribuciones de tamaños respirables teniendo las cinco formulaciones MMAD de menos de 5 micrómetros. Con una GSD máxima de 1,88 para las cinco formulaciones, la polidispersidad de las distribuciones de tamaños era relativamente pequeña en comparación con las formulaciones de polvo seco para inhalación típicas. La dosis de partículas finas mostrada en la

5

Tabla 5. Tamaño de partículas aerodinámico de polvos secos de cationes divalentes.

Número de formulación	aPSD (ACI-8)		
	MMAD (μm)	GSD (μm)	FPD <4,4 μm (mg)
I MgSul:Albu	2,52 $\pm$ 0,16	1,83 $\pm$ 0,04	8,9 $\pm$ 2,1
II CaSul:Malto:Cipro	2,80 $\pm$ 0,10	1,88 $\pm$ 0,01	16,3 $\pm$ 5,7
III MgSul:Malto:Tobra	2,96 $\pm$ 0,07	1,84 $\pm$ 0,01	23,9 $\pm$ 0,7
IV CaSul:Malto:Cipro	2,75 $\pm$ 0,07	1,87 $\pm$ 0,01	19,3 $\pm$ 0,3
V MgLact:Leu	3,56 $\pm$ 0,02	1,82 $\pm$ 0,01	10,1 $\pm$ 0,2

La tabla 6 cita múltiples sales de calcio y magnesio. La tabla muestra su fórmula química, los pesos moleculares (MW) de cada sal y el porcentaje relativo del catión divalente (p. ej., Ca^{2+} , Mg^{2+}) en la sal. El catión divalente puede comprender un gran porcentaje relativo del peso de la sal, ya sea por el peso relativo del catión divalente en comparación con los otros componentes de la sal, p. ej., cloruro de calcio o magnesio y/o la sal contiene varios de los cationes divalentes, p. ej., citrato de calcio o magnesio.

15

Tabla 6. Porcentaje de peso de Ca^{2+} en moléculas de sal

% en peso del ion de calcio en la molécula de sal			
Sal	Fórmula	MW (g/mol)	% en peso de Ca^{2+} en la molécula
Carbonato de calcio	CaCO_3	100,09	40,0
Cloruro de calcio	CaCl_2	110,98	36,0
Fosfato de calcio dibásico	CaHPO_4	136,06	29,4
Sulfato de calcio	CaSO_4	136,14	29,4
Acetato de calcio	$\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$	158,17	25,3
Citrato de calcio	$\text{Ca}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	498,46	24,1
Lactato de calcio	$\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$	218,218	18,3
Sorbato de calcio	$\text{CaC}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$	262,33	15,2
Gluconato de calcio	$\text{CaC}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}$	430,373	9,3
Estearato de calcio	$\text{CaC}_{36}\text{H}_{70}\text{O}_4$	607,02	6,6
Alginato de calcio	$[\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6)_2]_n$	NA	NA
% en peso del ion de magnesio en la molécula de sal			
Sal	Fórmula	MW (g/mol)	% en peso de Mg^{2+} en la molécula
Carbonato de magnesio	MgCO_3	84,31	28,8
Hidróxido carbonato de magnesio	$(\text{MgCO}_3)_4 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2$	395,61	30,7
Cloruro de magnesio	MgCl_2	95,21	25,5
Citrato de magnesio tribásico	$\text{Mg}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$	451,11	16,2
Lactato de magnesio	$\text{Mg}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2$	202,45	12,0
Sulfato de magnesio	MgSO_4	120,37	20,2

% en peso del ion monovalente en la molécula de sal			
Sal	Fórmula molecular	MW (g/mol)	% en peso del catión en la molécula
Cloruro de potasio	KCl	74,55	52,4
Citrato de potasio	C ₆ H ₅ K ₃ O ₇	306,39	38,3
Ascorbato de sodio	C ₆ H ₇ NaO ₆	198,11	11,6
Bicarbonato de sodio	CHNaO ₃	84,01	27,4
Carbonato de sodio	CNa ₂ O ₃	105,99	43,4
Cloruro de sodio	NaCl	58,44	39,3
Citrato de sodio	C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇	258,07	26,7
Lactato de sodio	C ₃ H ₅ NaO ₃	112,06	20,5
Fosfato de sodio dibásico	HNa ₂ O ₄ P	141,96	32,4
Propionato de sodio	C ₃ H ₅ NaO ₂	96,06	23,9
Sulfato de sodio	Na ₂ O ₄ S	142,04	32,4

Ejemplo de referencia 4. Polvos secos que contienen sal de magnesio, combinados opcionalmente con agentes farmacéuticos activos

5 A. Preparación del polvo.

Se prepararon soluciones de materia prima con el fin de fabricar polvos secos compuestos de partículas secas que contenían una sal de magnesio, un excipiente que no es sal y, opcionalmente, al menos un agente farmacéutico activo. La tabla 7 cita los componentes de las formulaciones de materia prima usadas en la preparación de los polvos secos compuestos de partículas secas. Los porcentajes en peso se dan en base seca.

10 Tabla 7. Composiciones de materia prima de sal de magnesio con excipiente y, opcionalmente, con un agente farmacéuticamente activo.

Formulación	sal	% de carga de sal (p/p)	Excipiente	% de carga de excipiente (p/p)	Fármaco	% de carga de fármaco (p/p)
VI	Lactato de magnesio	9	Maltodextrina	90,9	Bromuro de Tiotropio (TioB)	0,113
VII	Lactato de magnesio	10	Manitol	90	N/A	N/A
VIII	Lactato de magnesio	10	Maltodextrina	90	N/A	N/A
IX	Sulfato de magnesio	10	Leucina	90	N/A	N/A
X	Lactato de magnesio	10	Leucina	90	N/A	N/A

N/A = No se aplica

Las soluciones de materia prima se hicieron de acuerdo con los parámetros en la tabla 8.

Tabla 8. Condiciones de formulación

Formulación:	VI	VII	VIII	IX	X
Sólidos totales (g)	4	3	3	3	3
Volumen total de agua (l)	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
Concentración total de sólidos (g/l)	10	10	10	10	10
Cantidad de lactato de magnesio en 1 l (g)	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Cantidad de sulfato de magnesio en 1 l (g)	0	0	0	0	0
Cantidad de maltodextrina en 1 l (g)	9,09	0	9,0	0	0
Cantidad de manitol en 1 l (g)	0	9,0	0	0	0
Cantidad de leucina en 1 l (g)	0	0	0	9,0	9,0
Cantidad TioB en 1 l (g)	0,0113	0	0	0	0

15 Para todas las formulaciones, la materia prima líquida se mezcló por lotes.

Los polvos secos de las formulaciones VI a X se produjeron por secado por atomización en el secador de atomización Büchi B-290 Mini (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, Suiza) con recolección de polvo de un ciclón de alta capacidad en un recipiente de vidrio de 60 ml. El sistema usaba el deshumidificador Büchi B-296 y se hizo funcional constantemente un deshumidificador externo de LG (modelo 49007903, LG Electronics, Englewood Cliffs, NJ). La atomización de la alimentación líquida usaba una boquilla de dos fluidos Büchi con un diámetro de 1,5 mm. El gas de atomización de dos fluidos se ajustó a 40 mm (667 LPH) y la tasa del aspirador a 80% (32 metros cúbicos por

20

hora). Se usó aire como el gas de secado y el gas de atomización. La tabla 9 a continuación incluye detalles sobre las condiciones de secado por atomización.

Tabla 9. Condiciones del proceso de secado por atomización

Parámetros del proceso	Formulación				
	VI	VII	VIII	IX	X
Concentración de sólidos de la materia prima líquida (g/l)	10	10	10	10	10
Temperatura de entrada del gas de proceso (°C)	100	100	100	115	115
Temperatura de salida del gas de proceso (°C)	54-59	55-56	56-60	63-66	65
Caudal del gas de proceso (litros/h, LPH)	667	667	667	667	667
Caudal del gas de atomización (metros ³ /h)	32	32	32	32	32
Caudal de materia prima líquida (ml/min)	2,8	2,6	2,6	2,5	2,6

5 B. Caracterización del polvo.

Las propiedades físicas y de aerosol del polvo se resumen en las tablas 10 a 14 a continuación. Los valores con $\pm$ indican la desviación estándar del valor dado. Los resultados de ACI-2 de dos etapas se dan en la tabla 10 para FPF_{TD} <3,4 μ m y FPF_{TD} <5,6 μ m. Las formulaciones VI, VIII, IX y X tenían todas una FPF_{TD} <3,4 μ m mayor que 20%. Las formulaciones VIII, IX y X tenían una FPF_{TD} <3,4 μ m mayor al 30%. Las formulaciones VI, VIII, IX y X tenían una FPF_{TD} <5,6 μ m mayor que 35%. Las formulaciones VIII, IX y X tenían una FPF_{TD} <5,6 μ m mayor al 55%.

Tabla 10. Propiedades aerodinámicas.

Formulación	ACI-2					
	FPF _{TD} <3,4 μ m			FPF _{TD} <5,6 μ m		
	%			%		
VI	22,99%	$\pm$	0,12%	37,99%	$\pm$	2,00%
VII	14,05%	$\pm$	0,88%	26,72%	$\pm$	1,32%
VIII	33,67%	$\pm$	5,83%	57,57%	$\pm$	5,31%
IX	40,46%	$\pm$	3,54%	69,63%	$\pm$	4,02%
X	46,45%	$\pm$	0,99%	71,99%	$\pm$	0,90%

Las mediciones relacionadas con la densidad se dan en la tabla 11. Las formulaciones VI, VII y VIII tenían una densidad de compactación mayor a 0,60 g/cc. Todas las formulaciones tenían una relación de Hausner mayor de 1,4. Las formulaciones VII, VIII, IX y X tenían relaciones de Hausner mayores de 2,2.

Tabla 11. Propiedades de densidad de las sales de magnesio.

Formulación	Densidad						
	Aparente			de compactación			Proporción de Hausner
	g/cc			g/cc			
VI	0,44	±	0,04	0,64	±	0,01	1,46
VII	0,32	±	0,04	0,79	±	0,09	2,47
VIII	0,30	±	0,01	0,75	±	0,11	2,52
IX	0,11	±	0,00	0,35	±	0,03	3,17
X	0,14	±	0,04	0,33	±	0,06	2,34

La tabla 12 muestra que las formulaciones VIII, IX y X tenían diámetros geométricos (Dv50) de menos de 2,2 micrómetros cuando se emitían desde un inhalador de polvo seco con un caudal de 60 LPM. Las formulaciones IX y X tenían un Dv50 justo por debajo de 2,0 micrómetros. Las formulaciones VIII, IX y X tenían un Dv50 de menos de 6,5 micrómetros a 15 LPM. La Formulación VIII tenía un Dv50 a 15 LPM de 2,47 micrómetros.

Tabla 12. Diámetros geométricos

Formulación	Dispersabilidad - Spraytec											
	a 60 LPM						a 15 LPM					
	Dv50 (μ m)			GSD			Dv50 (μ m)			GSD		
VII	6,83	$\pm$	0,63	3,47	$\pm$	0,11	17,32	$\pm$	6,99	4,63	$\pm$	0,50
VIII	2,17	$\pm$	0,05	5,91	$\pm$	0,16	2,47	$\pm$	0,14	3,10	$\pm$	0,64
IX	1,98	$\pm$	0,06	3,62	$\pm$	0,06	5,64	$\pm$	0,36	3,04	$\pm$	0,13
X	1,99	$\pm$	0,09	3,66	$\pm$	0,20	6,05	$\pm$	0,15	3,05	$\pm$	0,16

La tabla 13 muestra que todas las formulaciones tenían una masa de partículas emitidas de la cápsula (CEPM) mayor de 97% a 60 LPM. Todas las formulaciones tenían una CEPM mayor de 80% a 15 LPM. Las formulaciones XXI, XXII y XXIII tenían cada una, una CEPM mayor de 92% a 15 LPM. Las formulaciones XXII y XXIII tenían cada una, una CEPM mayor de 97% a 15 LPM. La formulación VI no se ensayó respecto a Dv50 o CEPM a lo largo de diferentes caudales de flujo inspiratorio.

Tabla 13. Propiedades de dispersabilidad

Formulación	Dispersabilidad - CEPM					
	a 60 LPM CEPM			a 15 LPM CEPM		
VII	99,13%	±	0,29%	87,79%	±	17,84%
VIII	97,54%	±	0,56%	94,33%	±	0,34%
IX	100,24%	±	0,19%	98,97%	±	0,32%
X	99,22%	±	0,32%	98,33%	±	0,24%

La Tabla 14 muestra que todas las formulaciones tenían un Dv50 de aproximadamente 3,0 micrómetros o menos usando el RODOS en el ajuste de 1,0 bar. Las formulaciones VI, VIII, IX y X tenían cada una un Dv50 de menos de 2,4 micrómetros. Las formulaciones IX y X tenían cada una un Dv50 de aproximadamente 2,0 micrómetros o menos. Todas las formulaciones medidas tenían una relación por RODOS para 0,5 bar/4 bar de menos de 1,1. Todas las formulaciones medidas tenían una relación por RODOS para 1 bar/4 bar de menos de 1,05, dando la formulación VII un resultado singular de menos de 1.

Tabla 14. Propiedades de dispersabilidad (diámetro geométrico usando RODOS)

Form.	RODOS							
	0,5 bar		1,0 bar		4,0 bar		0,5/4 bar	1/4 bar
	Dv50 (µm)	GSD	Dv50 (µm)	GSD	Dv50 (µm)	GSD		
VI	2,16	2,09	2,13	2,09	2,08	2,11	1,04	1,02
VII	3,67	2,74	3,02	2,60	3,59	2,61	1,02	0,84
VIII	2,41	2,08	2,37	2,09	2,36	2,08	1,02	1,00
IX	2,09	1,85	1,97	1,81	1,91	1,80	1,09	1,03
X	1,85	1,64	1,79	1,67	1,74	1,65	1,06	1,03

Ejemplo de referencia 5. Efecto de una formulación de polvo seco basada en catión de metal divalente que contiene bromuro de tiotropio sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias en un modelo de ratón de asma alérgica con ovoalbúmina.

Se estableció un modelo de ratón de asma alérgica usando ovoalbúmina (OVA). Los ratones Balb-c se sensibilizaron a la ovoalbúmina (OVA) durante un período de dos semanas y posteriormente se estimularon mediante aerosol con OVA como se indica en el Esquema 2 a continuación. Las sensibilizaciones se llevaron a cabo por inyección intraperitoneal de OVA más Alum. Las estimulaciones se llevaron a cabo por exposición de todo el cuerpo a una solución de OVA al 1% nebulizada durante 20 minutos. Como se presenta en la tabla 15 a continuación, los ratones se trataron con un polvo seco compuesto de 90,9% de maltodextrina, 9% de lactato de magnesio, 0,113% de bromuro de tiotropio (Formulación VI) o un polvo seco de placebo de 98% de leucina, 2% de cloruro de sodio, p/p en una base seca (Placebo-B). 1 hora antes del ensayo de función pulmonar el día 30. Los tratamientos se realizaron en una cámara de exposición de todo el cuerpo usando un sistema de inhalador de polvo seco basado en cápsula. Se sabía por la bibliografía que el bromuro de tiotropio (TioB) mejora la función pulmonar, dando como resultado valores más bajos de sRaw, para los animales y seres humanos expuestos a cloruro de metacolina (MCh) en cloruro de sodio al 0,9% para inhalación. Los datos representan la media ± EEM de 5 ratones por grupo. Los datos se analizaron mediante la prueba t de Student y los asteriscos presentados en las figuras 3A y 3B representan un valor de $p < 0,05$. (Ohta, S. et al. (2010), "Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodeling in a mouse model of asthma", *Clinical and Experimental Allergy* 40:1266-1275).

Esquema 2: Procedimiento de sensibilización a OVA, estimulación, tratamiento y ensayo.

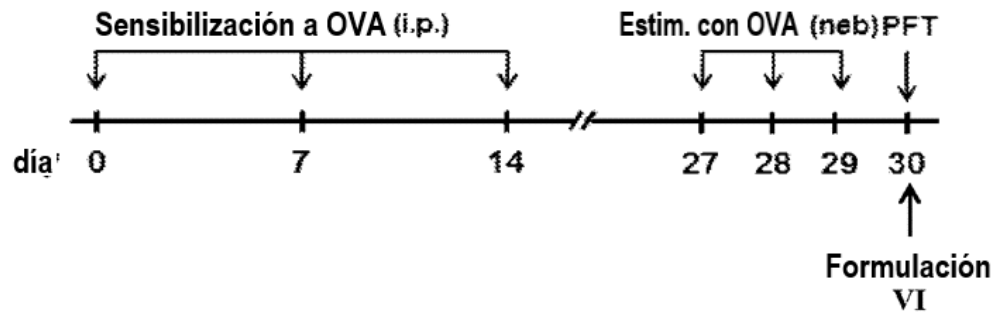


Tabla 15. Formulación de polvo seco de tiotropio basada en sal de catión de metal divalente

Formulación	sal	% de carga de sal (p/p)	Excipiente	% De carga de excipiente (p/p)	Fármaco	% de carga de drogas (p/p)
Placebo-B	Cloruro de sodio	2	Leucina	98	N/A	N/A
VI	Lactato de magnesio	9	Maltodextrina	90,9	Bromuro de Tiotropio (TioB)	0,113

- 5 Aunque los efectos de TioB en sRaw se conocían de la bibliografía, el efecto de la coformulación de la formulación de TioB con una sal de magnesio era desconocido. El efecto de la formulación VI se ensayó y se comparó con el Placebo-B. Los resultados de los ensayos de función pulmonar se muestran en la figura XYZ. Estos datos muestran que la formulación VI reducía significativamente la sRaw durante la estimulación con MCh en comparación con el Placebo-B ($p < 0,00001$).

REIVINDICACIONES

1. Un polvo seco respirable que comprende partículas secas respirables secadas por atomización que comprenden

a) una sal de calcio que tiene una solubilidad de $\geq 0,5$ g/l en agua; en donde la sal de calcio proporciona ion de calcio en una cantidad entre 0,1% y 2,9% en peso de la partícula seca, y

b) un agente farmacéuticamente activo,

en donde el polvo seco respirable no contiene un fosfolípido, y en donde las partículas secas respirables se secan por atomización, tienen un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) de 10 micrómetros (micrones) o menos y una relación de dispersabilidad (1 bar/4 bar) de menos de 1,5 medida en los ajustes de dispersión de 1 bar y 4 bar por difracción láser (sistema RODOS/HELOS) como se mide en el párrafo [0274], y en donde las partículas secas respirables tienen una densidad de compactación mayor que 0,4 g/ml (g/cc), medido en el párrafo [0273] por un analizador de la densidad de compactación SOTAX.

2. El polvo seco respirable de la reivindicación 1, en donde

(i) el polvo seco respirable tiene un diámetro geométrico mediano en volumen (VMGD) de 5,0 micrómetros (micrones) o menos, o

(ii) el polvo seco respirable tiene una fracción de partículas finas (FPF) de menos de 5,6 micrómetros (micrones) de al menos 45%, como se mide en los párrafos [0258-259], o

(iii) el polvo seco respirable tiene un diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de 5 micrómetros (micrones) como se mide en el párrafo [0247], o

(iv) la relación de peso molecular del ion de calcio a la sal de calcio es mayor que 0,1.

3. El polvo seco respirable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho polvo seco consiste en partículas secas respirables secadas por atomización.

4. El polvo seco respirable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polvo seco respirable comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de $\leq 50\%$ en peso, o en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de $\leq 50\%$ en peso y comprende leucina, o donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de $\leq 50\%$ en peso y comprende maltodextrina o manitol.

5. El polvo seco respirable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

(i) el agente farmacéuticamente activo es un antibiótico, un agonista beta 2 de acción prolongada (LABA), un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un corticosteroide o cualquiera de sus combinaciones, o

(ii) el agente farmacéuticamente activo es una macromolécula, o

(iii) el agente farmacéuticamente activo es un anticuerpo.

6. El polvo seco respirable de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas secas respirables se caracterizan además por una masa de polvo emitida de la cápsula (CEPM) de al menos el 70% cuando se emite desde un inhalador de polvo seco en las siguientes condiciones: una energía de inhalación total de menos de 0,28 julios usando una cápsula que consiste en 50 mg de polvo seco respirable.

7. El polvo seco respirable de cualquier reivindicación precedente, en donde la sal de calcio es lactato de calcio.

8. Un polvo seco respirable de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en terapia.

9. Una cantidad eficaz de un polvo seco respirable de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en donde la enfermedad respiratoria es asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasia, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística.

10. Una cantidad eficaz de un polvo seco respirable de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en el tratamiento o prevención de una exacerbación aguda de una enfermedad respiratoria, en donde la enfermedad respiratoria es asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, alergia alérgica estacional, bronquiectasia, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística.

11. Una cantidad efectiva de un polvo seco respirable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa del tracto respiratorio.

FIG 1A ACI8 gravimétrico a 60LPM (n=3). Formulación I

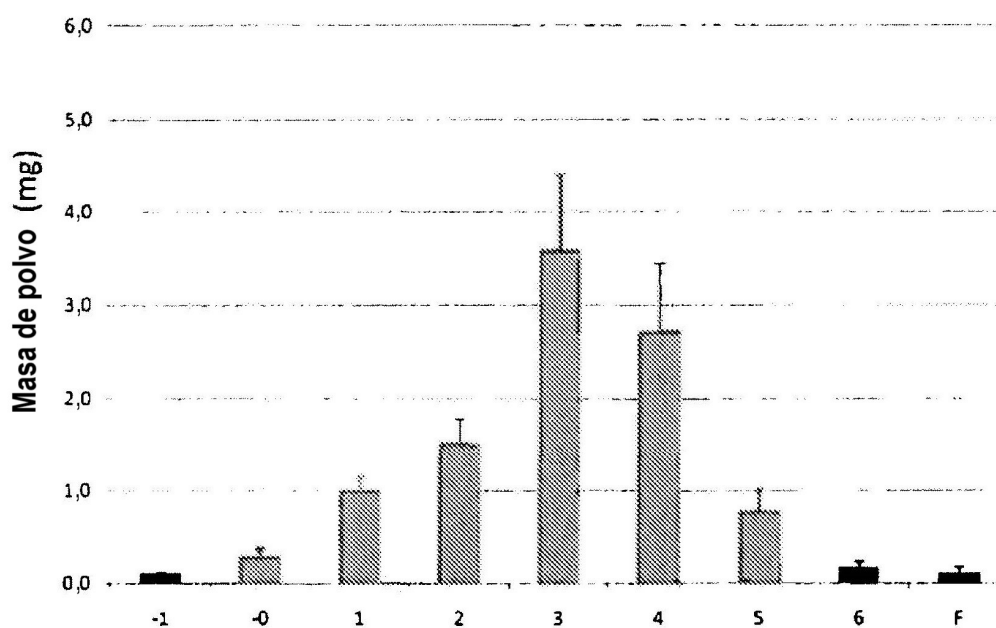


FIG 1B

ACI8 gravimétrico a 60LPM (n=3). Formulación II

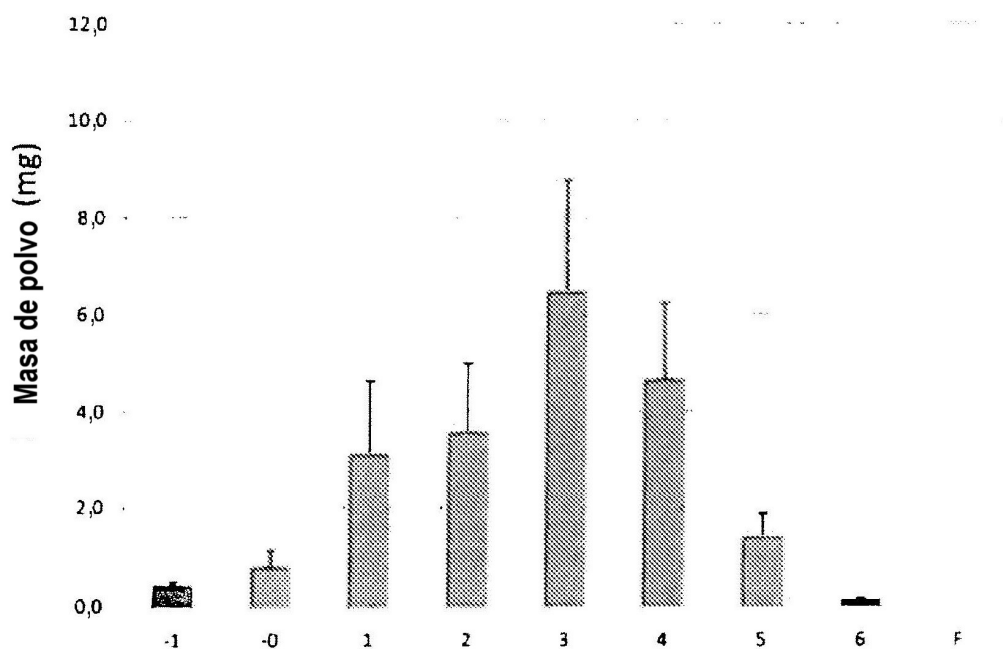


FIG 1C

ACI8 gravimétrico a 60LPM (n=3). Formulación III

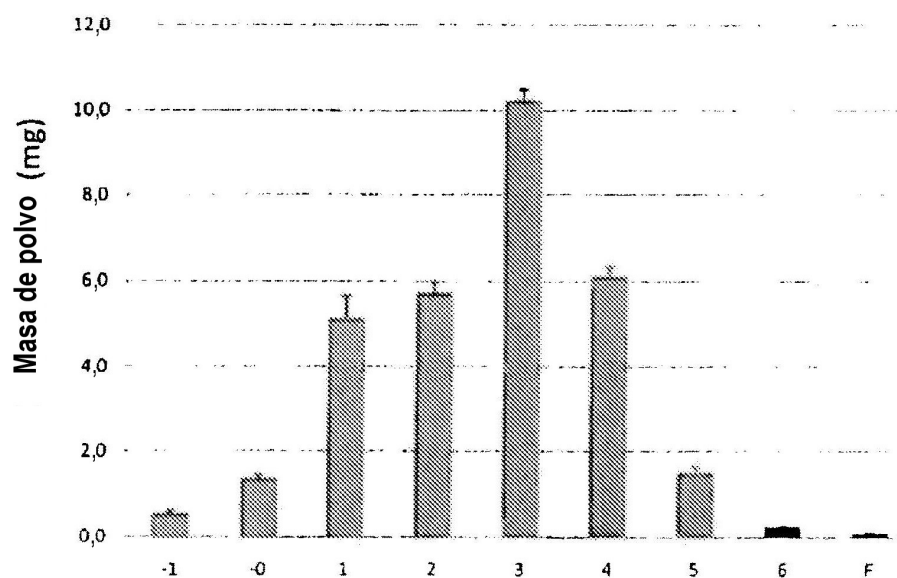
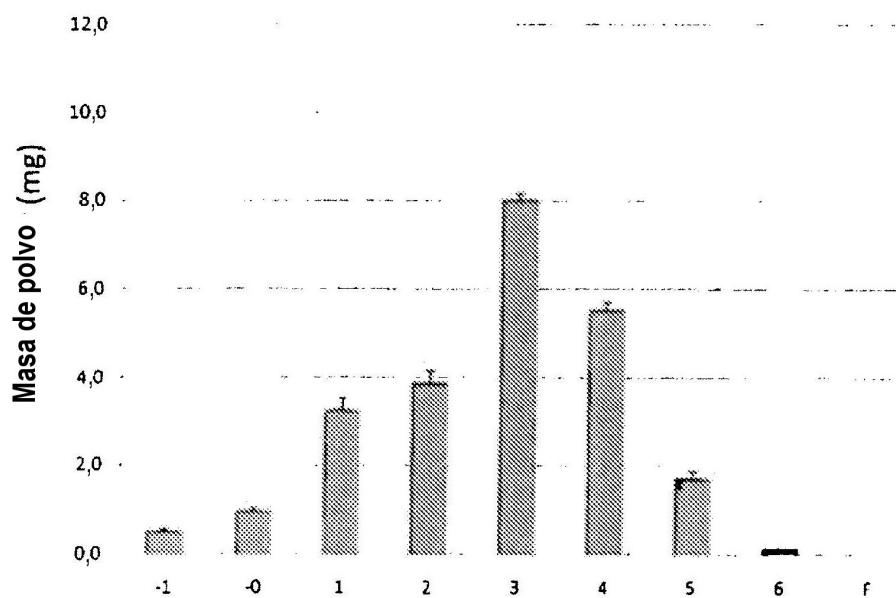


FIG 1D

ACI8 gravimétrico a 60LPM (n=3). Formulación IV



ACI8 gravimétrico a 60LPM (n=3). Formulación V

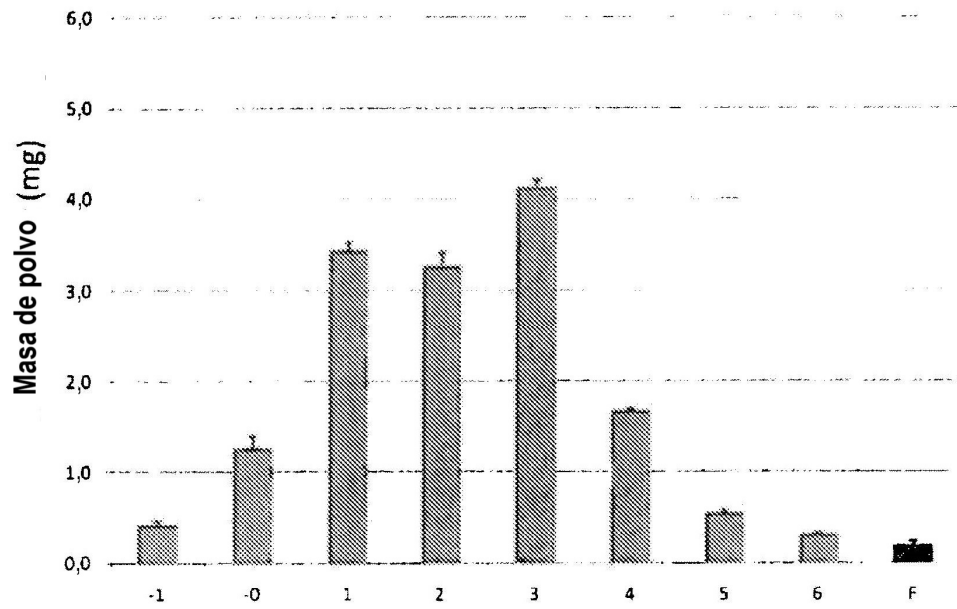


FIG 1E

FIG 2

