

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 401**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)
<b>A61M 15/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2015 PCT/EP2015/072736**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16050933**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2015 E 15774606 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3200762**

54 Título: **Dispositivo de inhalación**

30 Prioridad:  
**03.10.2014 US 201462059748 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2019**

73 Titular/es:  
**XELLIA PHARMACEUTICALS APS (100.0%)  
Dalslandsgade 11  
2300 Copenhagen S, DK**

72 Inventor/es:  
**BENCIC, NENAD**

74 Agente/Representante:  
**SÁEZ MAESO, Ana**

Observaciones:

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

**ES 2 721 401 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

Dispositivo de inhalación

## 5 Campo de la invención

En la presente descripción se describe un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 70 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada, y su uso en terapia para su administración pulmonar en un paciente que la necesite.

10

## Antecedentes

15

La infección bacteriana pulmonar es un problema importante y puede ser potencialmente mortal para los pacientes que sufren trastornos pulmonares crónicos, tal como asma, fibrosis quística (CF), bronquiectasias sin CF y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20

La colistina es un antibiótico de polimixina multicomponente producido por *Bacillus polymyxa var. colistinus* que es útil para el tratamiento de infecciones bacterianas pulmonares graves causadas por bacterias gram negativas, tal como, por ejemplo, *Pseudomonas Aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*. La Polimixina E1 y la Polimixina E2 son los componentes principales de la colistina.

25

Cuando la colistina se sulfometila, puede obtenerse Colistimetato de sodio (CMS). Para convertirse en un agente antimicrobiano efectivo, los grupos sulfometilo del CMS necesitan hidrolizarse, liberando de esta manera los grupos amino libres. Por lo tanto, el CMS se considera un profármaco de la colistina. El consenso aceptado es que en soluciones acuosas, el CMS se hidroliza espontáneamente y forma una mezcla compleja de derivados de colistina sulfometilada y posiblemente colistina. Se acepta ampliamente que un producto farmacológico CMS no debe contener una cantidad de colistina que se considere eficaz in vivo porque la administración de colistina produce toxicidades notables.

30

*Coly-Mycin® M Parenteral* es un fármaco que contiene CMS aprobado para inyección. La etiqueta indica que *"los productos de fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Si se observan estas condiciones, el producto no debe usarse. [...]Cualquier solución de infusión intravenosa final que contiene colistimetato de sodio debe prepararse recientemente y usarse durante no más de 24 horas."*

35

Promixin es un fármaco que contiene CMS aprobado para inhalación. La etiqueta indica que *"las soluciones deben usarse inmediatamente después de la reconstitución (ver sección 4.2). Cualquier solución no usada que quede en el nebulizador debe desecharse después del tratamiento."*

40

Una alerta de la FDA publicada en 2007 después de la muerte de un paciente con CF relacionado con la inhalación de una solución de CMS antigua indica que *"La premezcla de colistimetato en una solución acuosa y su almacenamiento durante más de 24 horas produce un aumento de las concentraciones de colistina en la solución, lo que aumenta el potencial de toxicidad pulmonar. [...]En solución acuosa, el colistimetato se somete a hidrólisis espontánea para formar colistina."*

45

Ahora se ha descubierto que una solución acuosa que comprende una alta concentración de una polimixina sulfometilada exhibe propiedades fisicoquímicas adecuadas para la estabilidad a largo plazo, incluso a temperatura ambiente. Por lo tanto, puede usarse en un dispositivo de administración pulmonar, que puede usarse en las aplicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente en seres humanos.

50

El documento WO2008025560 describe aerosoles farmacéuticos adecuados para inhalación. Los aerosoles comprenden un ingrediente activo soluble en agua que presenta un mal sabor y al menos un excipiente que enmascara el sabor.

55

La patente US2008066739 describe sistemas y métodos para administrar un fármaco al sistema respiratorio de un paciente donde el fármaco se suministra a una presión positiva con relación a la presión atmosférica.

60

KAMIN W Y OTROS: "Inhalation solutions - which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers", JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS, ELSEVIER, NL, vol. 5, no. 4, 1 de diciembre de 2006 (2006-12-01), páginas 205-213, revisar la literatura sobre la compatibilidad fisicoquímica de aditivos de soluciones/suspensiones de fármacos en nebulizadores, entre otros colistina.

65

DAVID C. YOUNG Y OTROS: "Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. colistimethate sodium", PEDIATRIC PULMONOLOGY., vol. 48, no. 1, 1 de enero de 2013 (2013-01-01), páginas 1-7, tiene como objetivo proporcionar una revisión de la evidencia basado en el resumen de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD), tolerabilidad y estudios de eficacia que utilizan el antibiótico de polimixina intravenosa (IV) colistimetato de sodio (CMS) en el tratamiento de la APE e identificar las áreas donde se justifican estudios adicionales.

J. LI Y OTROS: "Defining the Dosage Units for Colistin Methanesulfonate: Urgent Need for International Harmonization", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, vol. 50, no. 12, 1 de diciembre de 2006 (2006-12-01), páginas 4231-4232, describe información adicional sobre las dosis de CMS.

5 Resumen

En la presente descripción se describe un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 70 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada y su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de infecciones bacterianas en el sistema pulmonar mediante administración pulmonar.

Descripción detallada

Breve descripción de las Figuras

15

Figura 1. Gráfico de intervalo del diámetro de masa mediana aerodinámico ( $\mu\text{m}$ ) de la composición del Ejemplo 4.

Figura 2. Cantidad en masa de la composición del Ejemplo 4 suministrada por etapa, incluido el puerto de inducción universal ("UIP").

20

Figura 3. Gráfico de dispersión de la masa acumulada (%) vs diámetro aerodinámico para la composición del Ejemplo 4.

Figura 4. Gráfico de intervalo del diámetro de masa mediana aerodinámico ( $\mu\text{m}$ ) de la composición del Ejemplo 5 a dos presiones diferentes.

25

Figura 5. Un gráfico de intervalo de la UIP (%) para dos presiones separadas para la composición del Ejemplo 5 a dos presiones diferentes.

Figura 6. Gráfico de dispersión de la masa acumulada (%) vs. diámetro aerodinámico para la composición del Ejemplo 5 a dos presiones diferentes.

30

Figura 7. Gráfico de dispersión de la masa acumulada (%) vs. diámetro aerodinámico para la composición del Ejemplo 5 a dos presiones diferentes.

35

Figura 8. Gráfico de intervalo del diámetro de masa mediana aerodinámico ( $\mu\text{m}$ ) de la composición del Ejemplo 6 a dos presiones diferentes.

Figura 9. Gráfico de series de tiempo del tiempo de actuación para el dispositivo núm. 4 durante 10 activaciones, seguido de su almacenamiento durante 17 horas a temperatura ambiente y luego otras 10 activaciones. Los datos se recogieron del experimento descrito en el Ejemplo 7.

40

Figura 10 Gráfico de Valor Individual de MMAD para el dispositivo núm. 3 y el dispositivo núm. 4 antes y después del almacenamiento durante 17 horas a temperatura ambiente. Los datos se recogieron del experimento descrito en el Ejemplo 7.

45

Figura 11. Gráfico de Valor Individual de la fracción de partículas Finas (FPF) 11 micras para el dispositivo núm. 3 y el dispositivo núm. 4 antes y después del almacenamiento durante 17 horas a temperatura ambiente. Los datos se recogieron del experimento descrito en el Ejemplo 7.

50

Figura 12. Distribución de masa por etapa para el dispositivo núm. 3 y el dispositivo núm. 4 antes y después del almacenamiento durante 17 horas a temperatura ambiente. Los datos se recogieron del experimento descrito en el Ejemplo 7.

Definiciones

55

La frase "un" o "una" entidad como se usa en la presente descripción se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos a un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente descripción.

60

Se entiende que los números usados en la presente descripción que se refieren a una propiedad fisicoquímica, tiempo, temperatura, concentración, tamaño de partícula, y similares, representan valores medidos y, como tal, no deben interpretarse estrictamente como absolutos, sino que deben interpretarse de modo que cuenta por error experimental y redondeo. Por ejemplo, se entenderá que un valor de temperatura de 2 °C tiene un cierto grado de variación en función del instrumento usado para medir la temperatura, por ejemplo, un termómetro de vidrio, un termómetro digital, etc. Además, una temperatura medida de 1,6 °C, cuando se redondea, sería equivalente a un valor de temperatura de 2 °C.

65

El término "perfil cromatográfico", como se usa en la presente descripción, significa un cromatograma HPLC obtenido por un método capaz de separar o mostrar al menos 50 picos presentes en el CMS. Tal método puede encontrarse en el documento WO 2014/195405.

5 El término "sin cambio significativo en el perfil cromatográfico" pretende incluir cromatogramas en los que la intensidad relativa del pico es relativamente estable, por ejemplo, varía menos del 5%, o con mayor preferencia, menos del 2%.

10 El término "propiedad fisicoquímica", como se usa en la presente descripción, significa un parámetro que es una medida de una propiedad fisicoquímica, como por ejemplo, partículas subvisibles, número de partículas visibles, color, claridad, pH, osmolalidad, turbidez, o viscosidad.

15 La relación aproximada entre la actividad base de colistina por volumen y la actividad antibacteriana resultante de la solución medida en Unidades Internacionales por mL (IU/mL) se muestra en la Tabla 1 más abajo. La actividad de CMS depende de la potencia medida y del contenido de agua.

Tabla 1.

Actividad base de colistina por ml (mg A/mL)	Millones de Unidades Internacionales por ml (MIU/ml)
0,4	0,0125
37,5	1,125
75	2,25
112,5	3,375
150	4,5

30 El término "actividad base de colistina" se refiere alternativamente en la presente descripción como "A".

De acuerdo con la etiqueta Coly-Mycin M aprobada por la FDA desde enero de 2013, el colistimetato de sodio se suministra en viales que contienen 150 mg de actividad base de colistina. Los viales deben reconstituirse con 2 mL de agua estéril para inyección para proporcionar colistimetato de sodio en una concentración equivalente a 75 mg/mL de actividad base de colistina. En la presente descripción, consideramos que tales soluciones contienen 75 mg A/mL de CMS. Disolver 3,0 MIU de CMS en 1,0 ml de agua proporcionará 100 mg A/mL de CMS. Disolver 2,8 MIU de CMS en 1,0 ml de agua proporcionará 94 mg A/mL de CMS.

40 El término "solución acuosa", como se usa en la presente descripción significa una solución en donde el agua es el principal (o mayoría) solvente. Las soluciones acuosas adecuadas para las polimixinas sulfometiladas incluyen, pero sin limitarse, agua para inyección (WFI), agua ultrapura, solución salina al 0,9% y solución salina al 0,45%.

45 El término "CMS" como se describe en la presente descripción se refiere a una composición que comprende polimixina E1 sulfometilada y polimixina E2 sulfometilada. El Chemical Abstracts Registry (CAS) ha asignado a dicha composición el número 8068-28-8 para CMS. En general, se considera que el CMS es la mezcla de colistina sulfometilada.

50 El término "colistina" como se describe en la presente descripción se refiere a una composición que comprende polimixina E1 y polimixina E2. Los Chemical abstracts han asignado el número 1066-17-7 para la colistina. De acuerdo con la European Pharmacopoeia, la colistina debe comprender más del 77% de la Polimixina E1, E2, E3, E1i y E1-7MOA, pero menos del 10% de cada uno de los componentes minoritarios de la Polimixina E3, E1-i y E1-MOA. El término "Polimixina E" como se describe en la presente descripción se usa indistintamente con "colistina".

El término "Polimixina E1" como se describe en la presente descripción, se refiere al compuesto que tiene el CAS núm. 7722-44-3. La Polimixina E1 se usa indistintamente con la colistina A.

55 El término "Polimixina E2", como se describe en la presente descripción, se refiere al compuesto que tiene el CAS no 7239-48-7. La Polimixina E2 se usa indistintamente con la colistina B.

60 El término "Polimixina B", como se usa en la presente descripción, se refiere al compuesto que tiene el CAS núm. 1405-20-5.

65 El término "polimixina sulfometilada" como se usa en la presente descripción se refiere a una polimixina que comprende al menos un grupo sulfometilo (-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>) unido a un grupo γ-amino en un residuo de L-DAB (o L-DBU), cuyo radical R<sup>3</sup> puede ser H o M, donde M es un catión monovalente, que se refiere a una especie catiónica que contiene una sola carga positiva, cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sub>m</sub>N(C<sub>1-4</sub>alquilo)<sub>n</sub><sup>+</sup>, donde m es 0-4 y n es 0-4 con la condición de que m+n = 4.

El término "DAB" como se describe en la presente descripción, se refiere al radical derivado del ácido 2,4-diaminobutanoico, en donde el átomo de carbono adyacente al carbono carbonilo (es decir, el carbono  $\alpha$ ) tiene una estereoquímica designada como la configuración-L. La L-DAB se menciona alternativamente en la literatura como L-DBU.

5 La polimixina sulfometilada más común se llama CMS, pero existen otras polimixinas sulfometiladas, por ejemplo, la Polimixina B sulfometilada, la Polimixina E1 sulfometilada, la Polimixina E2 sulfometilada, etc. Las polimixinas sulfometiladas también se describen en la solicitud publicada PCT WO 2014/108469 (Xellia), cuyo tema se incorpora como referencia en su totalidad. Las polimixinas adicionales se describen en la solicitud PCT publicada WO 2012/168820, que corresponde a US 2012/0316105, cuyo objeto se incorpora por referencia en su totalidad.

10 El término "cartucho", como se usa en la presente descripción, significa una embarcación adecuada para el almacenamiento de soluciones acuosas que comprenden polimixinas sulfometiladas.

15 El término "mOsm/kg", en relación con la osmolalidad, como se usa en la presente descripción, significa miliosmol por kg.

El término "NTU", en relación con la turbidez, como se usa en la presente descripción, significa unidades de turbidez nefelométricas.

20 El término "USP <No.>," como se usa en la presente descripción se refiere a una monografía específicamente numerada, como se describe en The United States Pharmacopeia (USP 35, 1 de mayo de 2012).

El término "Ph. Eur." seguido de un código numérico designado, como se usa en la presente descripción, se refiere a la European Pharmacopoeia, Octava Edición, Volumen 1, 2013.

25 El término "volumen nominal", como se usa en la presente descripción, se refiere al volumen especificado por un fabricante de cartuchos.

30 "pH" es la unidad de medida convencional para la actividad del ion hidrógeno en una solución a 25 °C, a menos que se especifique otra temperatura. El intervalo de pH adecuado para las soluciones acuosas de CMS en los cartuchos de acuerdo con la presente invención es 6-9, tal como 6,5-8,5. El intervalo de pH más preferido para las soluciones acuosas de CMS en los cartuchos de acuerdo con la presente invención es de 6,0-7,0.

35 Una primera modalidad está dirigida a un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada.

En un primer aspecto de la primera modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 80 a 150 mg A/mL.

40 En un segundo aspecto de la primera modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 85 a 150 mg A/mL.

En un tercer aspecto de la primera modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 90 a 150 mg A/mL.

45 En un cuarto aspecto de la primera modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 100 a 120 mg A/mL.

50 En un quinto aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.

En un sexto aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.

55 En un séptimo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.

En un octavo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.

60 En un noveno aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.

65 En un 10mo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.

## ES 2 721 401 T3

- En un 11mo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 5 En un 12mo aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- En un 13ro aspecto de la primera modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 mL.
- 10 En un 14to aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- En un 15to aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la primera modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 15 En un 17mo aspecto de la primera modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.
- Una segunda modalidad está dirigida a un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de colistimetato de sodio
- 20 En un primer aspecto de la segunda modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 200 mg A/mL.
- En un segundo aspecto de la segunda modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 120 mg A/mL.
- 25 En un tercer aspecto de la segunda modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 85 a 113 mg A/mL.
- En un cuarto aspecto de la segunda modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 100 a 120 mg A/mL.
- 30 En un quinto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, tal como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.
- En un sexto aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.
- 35 En un séptimo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.
- 40 En un octavo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.
- En un noveno aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 45 En un 10mo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 50 En un 11mo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- En un 12mo aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- 55 En un 13ro aspecto de la segunda modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 mL.
- En un 14to aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- 60 En un 15to aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la segunda modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 65 En un 17mo aspecto de la segunda modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.

Un inhalador de dosis medida acuoso (aMDI) es un dispositivo que administra una cantidad específica de fármaco a los pulmones, en forma de una pequeña ráfaga de gotas de fármaco que el paciente inhala.

5 Los inhaladores de dosis medida (MDI) adecuados de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción, se coordinan con el accionamiento del inhalador. Por lo tanto, la administración comprende una inhalación para cada actuación del dispositivo. La activación del dispositivo puede ser activada por varios medios conocidos en el campo, por ejemplo, manualmente o por "sensores de respiración". Cuando un inhalador de dosis medida se activa mediante el uso de sensores de respiración y, por lo tanto, solo por inhalación, la composición se administra por "inhalación activada por respiración".

10 Cuando un inhalador de dosis medida se activa manualmente al mismo tiempo que los pacientes realizan una inhalación, la composición se administra por "inhalación coordinada".

15 El tiempo de administración típico para una inhalación con un aMDI es de unos segundos. Esta maniobra puede repetirse varias veces para obtener la dosis deseada. Los aMDI más preferidos para usar en la presente invención producen partículas monodispersas con un diámetro de masa mediana aerodinámico (MMAD) de 4 a 8  $\mu\text{m}$ , o un promedio de 6  $\mu\text{m}$ .

20 Un aMDI adecuado para la administración de una composición de acuerdo con la presente invención es capaz de formar gotitas de aerosol distintas y uniformes de un diámetro medio de entre 4 a 8 micras de una solución acuosa que comprende polimixinas sulfometiladas. Solicitud publicada PCT WO 95/13860 (que corresponde a US 5,753,014, incorporada por referencia) describe filtros de membrana proporcionados de poros que tienen un tamaño de los poros típicamente entre 5 nm y 50  $\mu\text{m}$ . Las membranas descritas en la presente descripción que tienen poros de un tamaño que proporcionan aerosoles que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 4-8  $\mu\text{m}$  pueden usarse preferentemente en una unidad de boquilla de pulverización colocada en un inhalador de dosis medida, tal como, por ejemplo, un inhalador de dosis medida descrito en el documento WO 2011/043712 (que corresponde a US2012/0216805), para administrar una composición de CMS altamente concentrada de acuerdo con la presente invención.

30 Una tercera modalidad está dirigida a una composición acuosa y/o una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de la infección bacteriana en el sistema pulmonar, en donde la solución es para administración pulmonar.

35 Por aerosolización de la composición acuosa de la primera modalidad o de la segunda modalidad, también se ha proporcionado un método para la administración pulmonar. Todas las modalidades y aspectos relativos al método para la administración pulmonar de la presente invención son igualmente aplicables para la composición y/o solución acuosa para uso médico de acuerdo con la tercera modalidad.

40 Una cuarta modalidad se dirige a una solución acuosa para su uso en donde la administración comprende: activar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada; y administrar la solución acuosa a un paciente en forma de gotitas que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 4 a 8  $\mu\text{m}$ .

En un primer aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 80 a 200 mg A/mL.

45 En un segundo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 80 a 120 mg A/mL.

En un tercer aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 85 a 113 mg A/mL.

50 En un cuarto aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 100 a 120 mg A/mL.

55 En un quinto aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, tal como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL.

En un sexto aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.

60 En un séptimo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.

65 En un octavo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.

## ES 2 721 401 T3

- En un noveno aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 5 En un 10mo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 10 En un 11mo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- En un 12mo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- 15 En un 13ro aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 mL.
- En un 14to aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- 20 En un 15to aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 25 En un 17mo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la polimixina sulfometilada es colistimetato de sodio.
- En un 18vo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización proporciona gotitas por ruptura de Rayleigh.
- 30 En un 19no aspecto de la tercera y cuarta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización tiene orificios con un diámetro de 1,5 a 2,2 µm.
- Todas las modalidades y aspectos relacionados con el método para la administración pulmonar en un paciente específico se definen igualmente como un grupo de pacientes en las modalidades y aspectos relacionados con la composición y/o solución acuosa para uso médico.
- 35 En un 20mo aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa.
- 40 En un 21ro aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 45 En un 22do aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico y está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 50 En un 23ro aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico seleccionado de entre: asma, fibrosis quística (FQ), bronquiectasias sin FQ, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o una de sus combinaciones, y el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- En un 24to aspecto de la tercera y cuarta modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.
- 55 Una quinta modalidad está dirigida a una solución acuosa para su uso en donde la administración comprende: accionar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de colistimetato de sodio; y administrar la solución acuosa al paciente en forma de gotitas que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 4 a 8 µm.
- 60 En un primer aspecto de la quinta modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 200 mg A/mL.
- En un segundo aspecto de la quinta modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 120 mg A/mL.
- En un tercer aspecto de la quinta modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 85 a 113 mg A/mL.
- 65 En un cuarto aspecto de la quinta modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 100 a 120 mg A/mL.

## ES 2 721 401 T3

- En un quinto aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.
- 5 En un sexto aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.
- En un séptimo aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.
- 10 En un octavo aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.
- En un noveno aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 15 En un 10mo aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 20 En un 11mo aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 25 En un 12mo aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- En un 13ro aspecto de la quinta modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 ml.
- En un 14to aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- 30 En un 15to aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la quinta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 35 En un 17mo aspecto de la quinta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización proporciona gotitas mediante la ruptura de Rayleigh.
- En un 18vo aspecto de la quinta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización tiene orificios con un diámetro de 1,5 a 2,2 µm.
- 40 En un 19no aspecto de la quinta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa.
- En un 20mo aspecto de la quinta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 45 En un 21ro aspecto de la quinta modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico y está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 50 En un 22do aspecto de la quinta modalidad, el paciente sufre un trastorno pulmonar crónico seleccionado de entre: asma, fibrosis quística (FQ), bronquiectasias sin FQ, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o una de sus combinaciones, y el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 55 En un 23ro aspecto de la quinta modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.
- Una sexta modalidad está dirigida a una solución acuosa para uso en donde la administración comprende: accionar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada; y administrar la solución acuosa al paciente en forma de gotitas que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 5,5 a 7,5 µm.
- 60 En un primer aspecto de la sexta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 80 a 150 mg A/mL.
- 65 En un segundo aspecto de la sexta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 85 a 150 mg A/mL.

## ES 2 721 401 T3

- En un tercer aspecto de la sexta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 90 a 150 mg A/mL.
- En un cuarto aspecto de la sexta modalidad, la concentración de la polimixina sulfometilada varía de 100 a 120 mg A/mL.
- 5 En un quinto aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, tal como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.
- 10 En un sexto aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.
- En un séptimo aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.
- 15 En un octavo aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.
- En un noveno aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 20 En un 10mo aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 25 En un 11mo aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 30 En un 12mo aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- En un 13ro aspecto de la sexta modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 ml.
- En un 14to aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- 35 En un 15to aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la sexta modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 40 En un 17mo aspecto de la sexta modalidad, la polimixina sulfometilada es colistimetato de sodio.
- En un 18vo aspecto de la sexta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización proporciona gotitas por ruptura de Rayleigh.
- 45 En un 19no aspecto de la sexta modalidad, la unidad de boquilla de pulverización tiene un orificio con un diámetro de 1,5 a 2,2 µm.
- En un 20mo aspecto de la sexta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa.
- 50 En un 21ro aspecto de la sexta modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- En un 22do aspecto de la sexta modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico y está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 55 En un 23ro aspecto de la sexta modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico seleccionado de entre: asma, fibrosis quística (FQ), bronquiectasias sin FQ, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o una de sus combinaciones, y el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 60 En un 24to aspecto de la sexta modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.
- 65 Una séptima modalidad está dirigida a una solución acuosa para su uso en donde la administración comprende: accionar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que

## ES 2 721 401 T3

- comprende de 80 a 400 mg A/mL de colistimetato de sodio; y administrar el acuoso al paciente en forma de gotitas que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 5,5 a 7,5  $\mu\text{m}$ .
- 5 En un primer aspecto de la séptima modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 200 mg A/mL.
- En un segundo aspecto de la séptima modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 80 a 120 mg A/mL.
- En un tercer aspecto de la séptima modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 85 a 113 mg A/mL.
- 10 En un cuarto aspecto de la séptima modalidad, la concentración de colistimetato de sodio varía de 100 a 120 mg A/mL.
- En un quinto aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa comprende de 90 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio, y todas las concentraciones incluidas en dicho intervalo, tal como 90 mg A/mL, 94 mg A/mL, 95 mg A/mL, 100 mg A/mL, 110 mg A/mL, 112,5 mg A/mL, 115 mg A/mL y 120 mg A/mL.
- 15 En un sexto aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa contiene una cantidad aceptable de materia extraña según lo determinado por USP <1>.
- 20 En un séptimo aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>.
- En un octavo aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>.
- 25 En un noveno aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- En un 10mo aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una cantidad aceptable de materia extraña, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 30 En un 11mo aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>; tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.
- 35 En un 12mo aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene un pH de 6 a 8.
- En un 13ro aspecto de la séptima modalidad, el cartucho tiene un volumen nominal de 1,0 o 0,5 ml.
- 40 En un 14to aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 500 mOsm/kg a 1300 mOsm/kg.
- En un 15to aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 700 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- En un 16to aspecto de la séptima modalidad, la solución acuosa tiene una osmolalidad de 900 mOsm/kg a 1200 mOsm/kg.
- 45 En un 17mo aspecto de la séptima modalidad, la unidad de boquilla de pulverización proporciona gotitas por ruptura de Rayleigh.
- 50 En un 18vo aspecto de la séptima modalidad, la unidad de boquilla de pulverización tiene orificios con un diámetro de 1,5 a 2,2  $\mu\text{m}$ .
- En un 19no aspecto de la séptima modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa.
- 55 En un 20mo aspecto de la séptima modalidad, el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- En un 21ro aspecto de la séptima modalidad, el paciente padece un trastorno pulmonar crónico y está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 60 En un 22do aspecto de la séptima modalidad, el paciente sufre un trastorno pulmonar crónico seleccionado de entre: asma, fibrosis quística (CF), bronquiectasias sin CF, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o una de sus combinaciones, y el paciente está infectado con una bacteria gram negativa y la bacteria gram negativa es *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 65

En un 23ro aspecto de la séptima modalidad, el dispositivo comprende además un contenedor presurizado.

En relación con las modalidades cuarta, quinta, sexta y séptima, y al menos uno de los aspectos de estas modalidades, la activación puede efectuarse (i) mediante el uso de sensores de respiración y, por lo tanto, mediante "inhalación activada por respiración" o (ii) actuado manualmente al mismo tiempo que los pacientes realizan una inhalación y, por lo tanto, mediante "inhalación coordinada".

Puede introducirse un tamiz para aliviar o evitar la obstrucción de la boquilla. Por ejemplo, un tamiz de 1 µm evitaría que las partículas presentes en la solución acuosa de polimixina sulfometilada o en la solución de colistimetato de sodio reduzcan el rendimiento del inhalador con el tiempo. La temperatura reducida también puede reducir la obstrucción durante el uso. Si el dispositivo de acuerdo con la primera o la segunda modalidad se almacena entre las dosis administradas, por ejemplo, entre una dosis matutina y una dosis vespertina, la temperatura de almacenamiento sería preferentemente inferior a 20 °C. Con respecto a los problemas de obstrucción, la temperatura de almacenamiento a 2-8 °C puede ser más preferida.

Una solución técnica separada para el problema con la degradación del CMS en solución acuosa se dirige a un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho de dos cámaras que contienen polvo de sodio de colistimetato y un diluyente acuoso que, al mezclar, proporciona una solución acuosa que comprende de 20 a 75 mg A/mL de colistimetato de sodio. Tales cartuchos de dos cámaras podrían fabricarse como se describe en los documentos US5549561 o US2011/0094188.

### EJEMPLOS

#### Ejemplo 1

Tres soluciones acuosas que comprenden colistimetato de sodio (CMS) en tres concentraciones diferentes (37,5 mg A/mL, 75 mg A/mL y 112,5 mg A/mL) se almacenaron en contenedores herméticos durante un período de 1 semana.

El perfil cromatográfico de HPLC (datos no mostrados) mostró una degradación en una composición acuosa que comprendía 37,5 mg A/mL de CMS, pero no una degradación significativa en una solución acuosa que comprendía 75 mg A/mL de CMS o 112,5 mg A/mL de CMS.

Se observaron varios parámetros de las composiciones mencionadas anteriormente durante el período de tiempo establecido a temperaturas de (5 °C (datos no mostrados), 25 °C, 30 °C y 40 °C), que incluyen, entre otros: apariencia, materia extraña (USP <1>, la presencia de partículas visibles ("VP" no se cumple), claridad de la solución (USP <1>, falta de claridad en el incumplimiento), número de partículas subvisibles (tanto ≤ 10µm como ≤ 25µm, USP <788>, pH (USP <791>), osmolalidad (USP <785>), y turbidez (Ph. Eur. 2.2.1). Los resultados de estas observaciones se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2.

Parámetro	37,5 mg A/mL			75 mg A/mL			112,5 mg A/mL		
	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C	25 °C	30 °C	40 °C
Apariencia <sup>a</sup>	SYS <sup>h</sup>								
Materia extraña <sup>b</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>
Claridad <sup>c</sup>	NC <sup>k</sup>	NC <sup>k</sup>	NC <sup>k</sup>	C <sup>j</sup>	NC <sup>k</sup>	NC <sup>k</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>
PN <sup>d</sup> ≤ 10 µm <sup>e</sup>	217	185	275	469	129	176	93	74	144
PN <sup>d</sup> ≤ 25 (µm <sup>f</sup>	4	6	3	14	1	6	5	2	4
pH	6,81	6,83	6,88	6,35	6,44	6,46	6,07	6,13	6,17
Osmolaridad (Osm/kg)	0,311	0,306	0,282	0,667	0,667	0,642	1,117	1,160	1,143
Turbidez <sup>g</sup>	3,60	6,26	1,32	1,96	0,68	0,50	0,50	0,64	1,03

#### Especificación y Leyenda de Notas

<sup>a</sup>Solución incolora ligeramente amarilla, <sup>b</sup>Libre de partículas visibles, <sup>c</sup>La solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un contenedor similar y examinada de manera similar. Número de partículas subvisibles (PN), <sup>e</sup>No más de ("NMT") 3000/mL, <sup>f</sup>NMT 300/mL, <sup>g</sup>NMT 3NTU, <sup>h</sup>Solución ligeramente amarilla (SYS), <sup>i</sup>Partículas Visibles (VP), <sup>j</sup>Cumple (C), <sup>k</sup>No está claro (NC).

A partir de estos datos, puede observarse que una solución acuosa con una concentración inferior a 80 mg A/mL CMS exhibió una cantidad inaceptable de materia extraña, claridad y/o turbidez, y por lo tanto, puede no ser adecuada para el almacenamiento a largo plazo como una composición lista para usar, según se relaciona, con, por ejemplo, una solución parenteral, una solución nasal, y una solución para inhalación. Esto debe contrastarse con una solución acuosa que tiene una concentración mayor o igual a 80 mg A/mL CMS, que exhibió una cantidad aceptable de materia extraña, claridad, y turbidez. Los estudios de estabilidad se extendieron por un período de 3 meses. Los resultados de estos estudios (25 °C) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Parámetro	37,5 mg A/mL			75 mg A/mL			112,5 mg A/mL		
	1 semana	1 mes	3 meses	1 semana	1 mes	3 meses	1 semana	1 mes	3 meses
Apariencia <sup>a</sup>	SYS <sup>h</sup>								
Materia extraña <sup>b</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	VP <sup>i</sup>	VP <sup>i</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j,l</sup>
Claridad <sup>c</sup>	NC <sup>k</sup>	C <sup>j</sup>	NC <sup>k</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>	NC <sup>k</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>	C <sup>j</sup>
PN <sup>d</sup> ≤ 10 μm <sup>e</sup>	217	50	54	469	50	68	93	23	55
PN <sup>d</sup> ≤ 25 μm <sup>f</sup>	4	5	2	14	3	1	5	2	2
pH	6,81	6,82	6,90	6,35	6,34	6,43	6,07	6,03	6,13
Osmolaridad (Osm/kg)	0,311	0,308	0,299	0,667	0,678	0,649	1,177	1,162	1,130
Turbidez <sup>g</sup>	3,60	3,69	1,42	1,96	1,97	0,38	0,50	0,46	0,46

## Especificación y Leyenda de Notas

<sup>a</sup>Solución incolora ligeramente amarilla, <sup>b</sup>Libre de partículas visibles, <sup>c</sup>La solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un contenedor similar y examinada de manera similar. <sup>d</sup>Número de partículas subdivisibles (PN) menores o iguales al valor declarado, <sup>e</sup>No más de ("NMT") 3000/mL, <sup>f</sup>NMT 300/mL, <sup>g</sup>NMT 3 NTU, <sup>h</sup>Solución ligeramente amarilla (SYS), <sup>i</sup>Partículas Visibles (VP), <sup>j</sup>Cumple (C), <sup>k</sup>No está claro (NC), <sup>l</sup>3 de 5 viales no mostraron partículas, y los 2 viales mostraron lo que parecía ser un crecimiento microbiano.

Los resultados en esta tabla confirman que una solución acuosa con una concentración menor a 75 mg A/mL CMS puede no ser adecuada para el almacenamiento a largo plazo como una composición lista para usar, pero que una solución acuosa con una concentración mayor a 80 mg A/mL CMS puede ser adecuada para el almacenamiento a largo plazo como una composición lista para usar, y por lo tanto, puede usarse en un cartucho adecuado para aplicación parenteral, nasal, inhalación.

Como se indicó anteriormente, el prospecto del producto farmacológico parenteral Coly-Mycin® M establece que "los productos farmacéuticos [p]arentales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan," y que "[s]i se observan estas condiciones, el producto no debe usarse."

En consecuencia, un resultado inesperado y sorprendente de las modalidades descritas en la presente descripción es que la solución acuosa está libre de partículas visibles, según lo determinado por USP <1>, tiene una claridad aceptable, según lo determinado por USP <1>; y tiene una turbidez de no más de 3 NTU, según lo determinado por Ph. Eur. 2.2.1.

## Ejemplo 2

Las soluciones acuosas que comprendían 94 mg de A/mL de colistimetato de sodio (CMS) se almacenaron en contenedores herméticos durante 1 mes a diferentes temperaturas (5 °C, 25 °C, 30 °C, y 40 °C). El perfil cromatográfico HPLC (datos no mostrados) no mostró cambios significativos. Varios parámetros de la composición mencionada anteriormente se observaron durante el período de 1 mes, los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4.

Parámetro	Inicial	5 °C	25 °C	30 °C	40 °C
Apariencia <sup>a</sup>	SYS <sup>h</sup>				
Materia Extraña <sup>b</sup>	C <sup>j</sup>				
Claridad <sup>c</sup>	C <sup>j</sup>				

	PN <sup>d</sup> ≤ 10 µm <sup>e</sup>	102	11	34	33	59
	PN <sup>d</sup> ≤ 25 µm <sup>f</sup>	2	0	2	3	1
5	pH	6,21	5,98	6,09	6,11	6,13
	Osmolaridad (Osm/kg)	0,928	0,916	0,925	0,908	0,929
	Turbidez <sup>g</sup>	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4

10

Especificación y Leyenda de Notas

15

<sup>a</sup>Solución incolora ligeramente amarilla, <sup>b</sup>Libre de partículas visibles, <sup>c</sup>La solución no es significativamente menos clara que un volumen igual de agua purificada contenida en un contenedor similar y examinada de manera similar. <sup>d</sup>Número de partículas subdivisibles (PN), <sup>e</sup>No más de ("NMT") 3000/mL, <sup>f</sup>NMT 300/mL, <sup>g</sup>NMT 3NTU, <sup>h</sup>Solución ligeramente amarilla (SYS), <sup>i</sup>Partículas Visibles (VP), <sup>j</sup>Cumple (C), <sup>k</sup>No está claro (NC).

20

Los resultados en esta tabla confirman que una composición que tiene una concentración mayor o igual a 80 mg A/mL CMS puede ser adecuada para el almacenamiento a largo plazo como una composición lista para usar. Las observaciones para soluciones acuosas que comprenden 112 mg A/mL de colistimetato de sodio (CMS) (datos no mostrados) confirman que una composición que tenga una concentración superior a 80 mg A/mL CMS puede ser adecuada para el almacenamiento a largo plazo como una composición lista para usar.

25

Ejemplo 3

Los valores de viscosidad para composiciones que comprenden CMS a diversas concentraciones se midieron a 25 °C y los resultados se resumen en la Tabla 5.

30

Tabla 5.

Muestra	Concentración (mg A/mL)	Viscosidad (cSt)
Agua	0,0	0,94
1	37,5	1,25
2	75,0	1,89
3	94,0	2,24
4	112,5	3,05

35

40

Los valores de viscosidad ( $\eta$ ) que se representan en función de la concentración (c) mostraron una relación cuadrática ( $\eta = Ac^2 + Bc + C$ ) con un buen acuerdo ( $R^2 = 0,9901$ ), en donde  $A = 0,0002$ ,  $B = 0,0003$ , y  $C = 0,9642$ .

45

En vista de la relación funcional presentada anteriormente, un aspecto adicional de las modalidades primera y segunda es una composición que comprende una polimixina sulfometilada que tiene valores de viscosidad determinados por la expresión cuadrática mencionada anteriormente.

50

Los Ejemplos 4 y 5 demuestran cómo se probaron dos composiciones de CMS en un Next Generation Impactor (NGI). Uno era 20% p/v CMS (85 mg A/mL) y el otro era 26,4 p/v CMS (112,5 mg A/mL). Ambos suministraron buena pulverización y serían útiles en el tratamiento por inhalación de infecciones relacionadas con los pulmones. El flujo de aire usado en la evaluación fue de 15 L/min. El MMAD varió de aproximadamente 6,5 a 8 micras y la masa de partículas finas es de aproximadamente alrededor de 4 a 6 mg de CMS por inhalación (50 microlitros). Se considera que FPM es la fracción del aerosol que potencialmente puede llegar a los pulmones. Esta es la fracción que puede depositarse en los pulmones; por lo general en la etapa 2-7. Un tratamiento puede consistir de 1 a 10 inhalaciones, 1 a 2 veces al día. La evaluación de NGI muestra claramente que el inhalador de dosis medida acuoso es un dispositivo de inhalación preferido y el único tipo de dispositivo capaz de utilizar el contenedor preferido para las soluciones de CMS altamente concentradas. El beneficio potencial del uso de una solución es una mejor tolerancia de la solución inhalada en comparación con la inhalación de polvos secos que normalmente provoca la tos.

60

Se empleó una prueba de aceptación de función (FAT) usando un puerto de inducción universal (UPI) que simula la garganta en el estándar en las mediciones de NGI.

65

El NGI tiene siete etapas más un colector micro orificio (MOC). A un régimen de flujo volumétrico de 60 L/min, los puntos de corte para las etapas 1 a 7 son 8,06, 4,46, 2,82, 1,66, 0,94, 0,55 y 0,34 micras, respectivamente. A 15 litros por minuto es ligeramente diferente.

Ejemplo 4

Una solución acuosa que comprende 20% p/v (85 mg A/mL) de colistimetato de sodio (CMS) se aerosolizó mediante un inhalador acuoso de dosis medida que comprende una unidad de boquilla de pulverización que tiene un diámetro de orificio de 1,8 µm y un paquete de energía de 35 bar. El flujo de aire fue de 15 L/min.

La gráfica de intervalo de la composición del Ejemplo 4 se representa en la Figura 1. Allí, puede observarse que el MMAD para la composición es de 6,6 µm con una varianza experimental asociada. La cantidad de masa de la composición del Ejemplo 4 suministrada por etapa, incluido el puerto de inducción universal ("UIP") se ilustra en la Figura 2. La cantidad suministrada durante cada etapa se muestra en la siguiente tabla.

Etapa	Masa de CMS por etapa, mg
UIP	0,77
1	0,84
2	1,78
3	2,88
4	1,92
5	0,50
6	0,17
7	0,17
MOC	0,18

A partir de estos datos, puede observarse que la cantidad máxima de CMS se suministra en la tercera etapa. En la Figura 3 se representa un gráfico de dispersión de la masa acumulada (%) frente al diámetro aerodinámico (en µm) para la composición del Ejemplo 4.

Ejemplo 5:

Una solución acuosa que comprende 26% p/v (112,5 mg A/mL) de colistimetato de sodio (CMS) se aerosolizó mediante dos inhaladores de dosis medidas acuosos diferentes que comprendían una unidad de boquilla de pulverización con un diámetro de orificio de aproximadamente 1,9 µm y un paquete de energía de 43,8 bar y un paquete de energía de 34,5 bar respectivamente. El flujo de aire fue de 15 L/min.

En la Figura 4 se representa una gráfica de intervalos de la mediana del diámetro aerodinámico (µm) de la composición del Ejemplo 5 a dos presiones diferentes.

En la Figura 5 se representa una gráfica de intervalo de la UIP (%) para dos presiones separadas para la composición del Ejemplo 5.

La cantidad de masa de la composición del Ejemplo 5, por etapa, para las dos presiones se representa en la Figura 6.

En la Figura 7 se representa un diagrama de dispersión de la masa acumulada (%) vs. el diámetro aerodinámico para la composición del Ejemplo 5, a dos presiones diferentes.

Ejemplo 6:

Dos soluciones acuosas que comprenden 85 mg A/mL y 94 mg A/mL de colistimetato de sodio (CMS) se aerosolizaron mediante un inhalador de dosis medida acuoso que comprende una unidad de boquilla de pulverización que tiene un diámetro de orificio de aproximadamente 1,8 µm, un paquete de energía de 38 bar y un tamiz de 2 µm.

El tiempo de actuación, la deposición de la pieza bocal, la fracción de partículas finas, etc. se midió como se indica en las siguientes tablas:

85 mg A/mL CMS:

Dispositivo	Flujo de aire [L/min]	Tiempo de actuación [s]	Boquilla [%]	OPC Media [%]	Etapa 1-B [mg]	Etapa 2-B [mg]	Etapa 3-B [mg]	FPD 11 µm [mg]
1	15	5,40	8,19%	12,89%	7,4	6,7	5,3	6,3
	20	5,41	10,53%	12,47%	7,2	6,6	4,9	6,3

## ES 2 721 401 T3

2	15	4,72	5,26%	13,15%	7,6	6,7	4,8	6,1
	20	4,77	6,78%	15,27%	7,4	6,6	4,5	6,3
3	15	4,69	6,07%	13,73%	7,3	6,5	4,7	5,9
	20	4,67	6,78%	20,14%	6,5	5,9	4,0	5,6
Promedio	15	4,94	6,51%	13,26%	7,5	6,6	4,9	6,1
	20		8,86%	15,93%	7,0	6,4	4,5	6,1

94 mg A/mL CMS:

Dispositivo	Flujo de aire [L/min]	Tiempo de actuación [s]	Boquilla [%]	OPC Media [%]	Etapa 1-B [mg]	Etapa 2-B [mg]	Etapa 3-B [mg]	FPD 11 $\mu$ m [mg]
1	15	4,72	7,78%	13,99%	7,9	7,1	5,3	6,5
	20	4,81	10,70%	14,56%	7,7	6,9	4,9	6,6
2	15	4,97	8,52%	15,20%	7,9	6,9	4,8	6,2
	20	5,00	7,45%	18,24%	7,7	6,8	4,3	6,4
3	15	4,91	6,00%	16,45%	8,1	7,0	4,9	6,3
	20	4,93	7,82%	19,08%	7,9	7,0	4,4	6,5
Promedio	15	4,89	7,43%	15,21%	8,0	7,0	5,0	6,3
	20		8,82%	17,08%	7,8	6,9	4,6	6,5

En la Figura 8 se representa una gráfica de intervalos de diámetro aerodinámico mediano de masa ( $\mu$ m) de las composiciones del Ejemplo 6 a dos velocidades de flujo diferentes.

Ejemplo 7:

Una solución acuosa que comprendía 94 mg A/mL de colistimetato de sodio (CMS) se aerosolizó mediante un inhalador de dosis medida acuoso que comprendía una unidad de boquilla de pulverización con un diámetro de orificio de aproximadamente 1,9  $\mu$ m, un paquete de energía de aproximadamente 38 bar y un tamiz de 2  $\mu$ m.

El tiempo de actuación, la deposición de la boquilla, la fracción de partículas finas, etc. se midieron después de 10 activaciones seguidas por un almacenamiento de aproximadamente 17 horas antes de las siguientes 10 activaciones, como se indica en la siguiente tabla:

Dispositivo	Flujo de aire [L/min]	Momento	Tiempo de actuación [s]	Boquilla [% , mg]		OPC Medio [% , mg]		Fracción pasada por la garganta [% , mg]		FPD 11 $\mu$ m [% , mg]	
1	15	tarde	4,91	6%	7,1	23%	26,1	71%	80,9	75%	60,7
		mañana siguiente	6,11	7%	7,2	19%	20,1	75%	84,0	78%	65,4
2	15	tarde	4,53	6%	6,8	21%	23,7	73%	82,3	76%	62,2
		mañana siguiente	4,92	5%	5,7	22%	24,2	73%	82,2	76%	62,0
3	20	tarde	4,36	7%	8,4	19%	20,0	74%	84,4	82%	68,8
		mañana siguiente	4,58	7%	8,1	16%	18,8	77%	88,2	84%	74,4
4	20	tarde	4,41	7%	8,1	19%	22,4	74%	85,6	80%	68,5
		mañana siguiente	4,49	8%	9,1	22%	24,4	71%	80,1	80%	63,9

La Figura 9 muestra cómo aumenta el tiempo de actuación del dispositivo núm. 4 durante el uso y después de 17 horas de almacenamiento a temperatura ambiente. La Figura 10 muestra el MMAD durante el uso del dispositivo núm. 3 y 4. La Figura 11 muestra el FPF durante el uso.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de administración pulmonar, que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimixina sulfometilada es colistimetato de sodio.
- 10 3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la concentración de la polimixina sulfometilada está en el intervalo de 80 a 200 mg A/mL.
4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la concentración de colistimetato de sodio está en el intervalo de 80 a 120 mg A/mL.
- 15 5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la concentración de colistimetato de sodio está en el intervalo de 85 a 113 mg A/mL.
- 20 6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2-5, en donde el cartucho tiene un volumen nominal de 0,5-1,5 mL.
7. Una solución acuosa que comprende de 80 a 400 mg A/mL de una polimixina sulfometilada para uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de la infección bacteriana en el sistema pulmonar, en donde la composición/solución es para administración pulmonar.
- 25 8. Una solución para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la polimixina sulfometilada es colistimetato de sodio.
9. Una solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la concentración de la polimixina sulfometilada está en el intervalo de 90 a 150 mg A/mL.
- 30 10. Una solución para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la concentración de colistimetato de sodio está en el intervalo de 90 a 110 mg A/mL.
- 35 11. Una solución para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la concentración de colistimetato de sodio está en el intervalo de 90 a 100 mg A/mL.
12. Una solución para uso de acuerdo con la reivindicación 7-11, en donde el cartucho tiene un volumen nominal de 0,5-1,5 mL.
- 40 13. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 7-12, en donde la administración comprende: accionar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización y un cartucho que contiene la solución acuosa y administrar la solución acuosa a un paciente en forma de gotitas que tienen un diámetro de masa mediana aerodinámico de 4 a 8  $\mu\text{m}$ .
- 45 14. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el diámetro de masa mediana aerodinámico de las gotitas es de 5,5 a 7,5  $\mu\text{m}$ .
- 50 15. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 13-14, en donde la unidad de boquilla de pulverización tiene orificios con un diámetro de 1,5 a 2,2  $\mu\text{m}$ .
16. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 7-14, en donde la infección bacteriana es causada por una bacteria gram negativa.
- 55 17. Solución acuosa para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-8 y 12-16, en donde la solución acuosa comprende de 80 a 120 mg A/mL de colistimetato de sodio.
18. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la solución acuosa comprende de 85 a 113 mg A/mL de colistimetato de sodio.
- 60 19. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde las bacterias gram negativas son *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, o una de sus combinaciones.
- 65 20. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el paciente padece un trastorno pulmonar crónico.

21. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el trastorno pulmonar crónico se selecciona entre asma, fibrosis quística (CF), bronquiectasias sin CF, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o una de sus combinaciones.
- 5 22. Solución acuosa para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la administración comprende:  
accionar un inhalador que comprende una unidad de boquilla de pulverización que tiene un diámetro de orificio de 1,7-2,0  $\mu\text{m}$  y un cartucho que contiene la solución acuosa; y  
administrar la solución acuosa a un paciente en forma de gotitas con un diámetro de masa mediana aerodinámico de 4 a 8  $\mu\text{m}$  con un flujo de aire de 15-20 L/min.

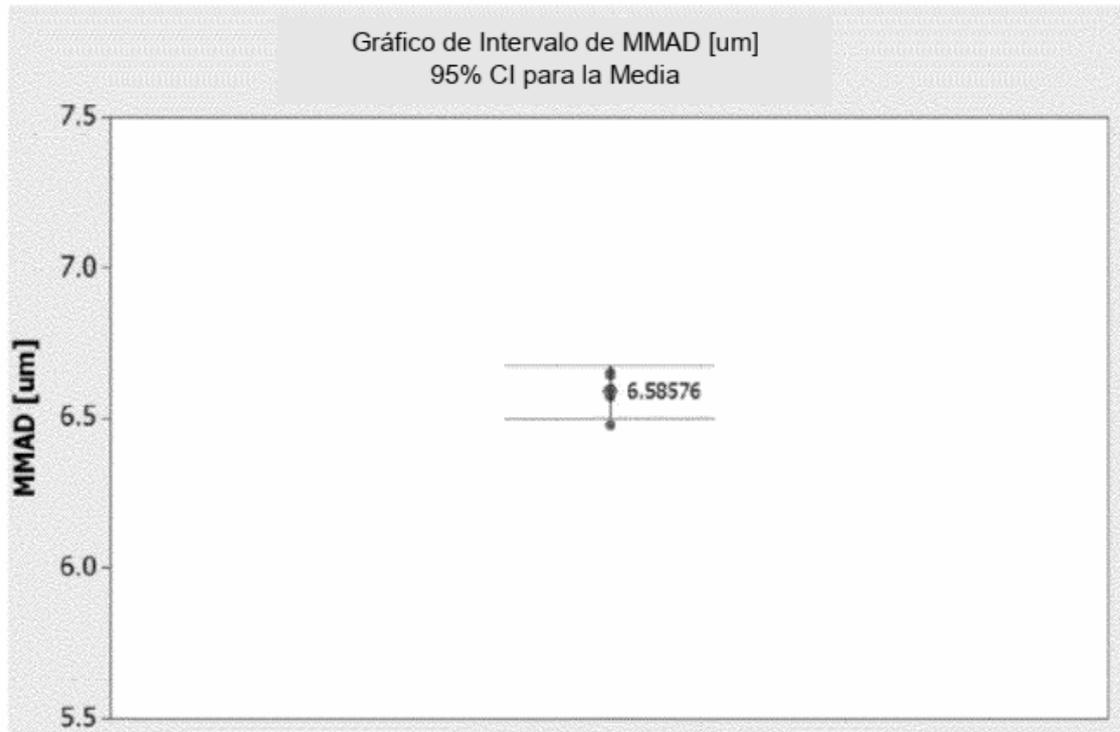


Figura 1

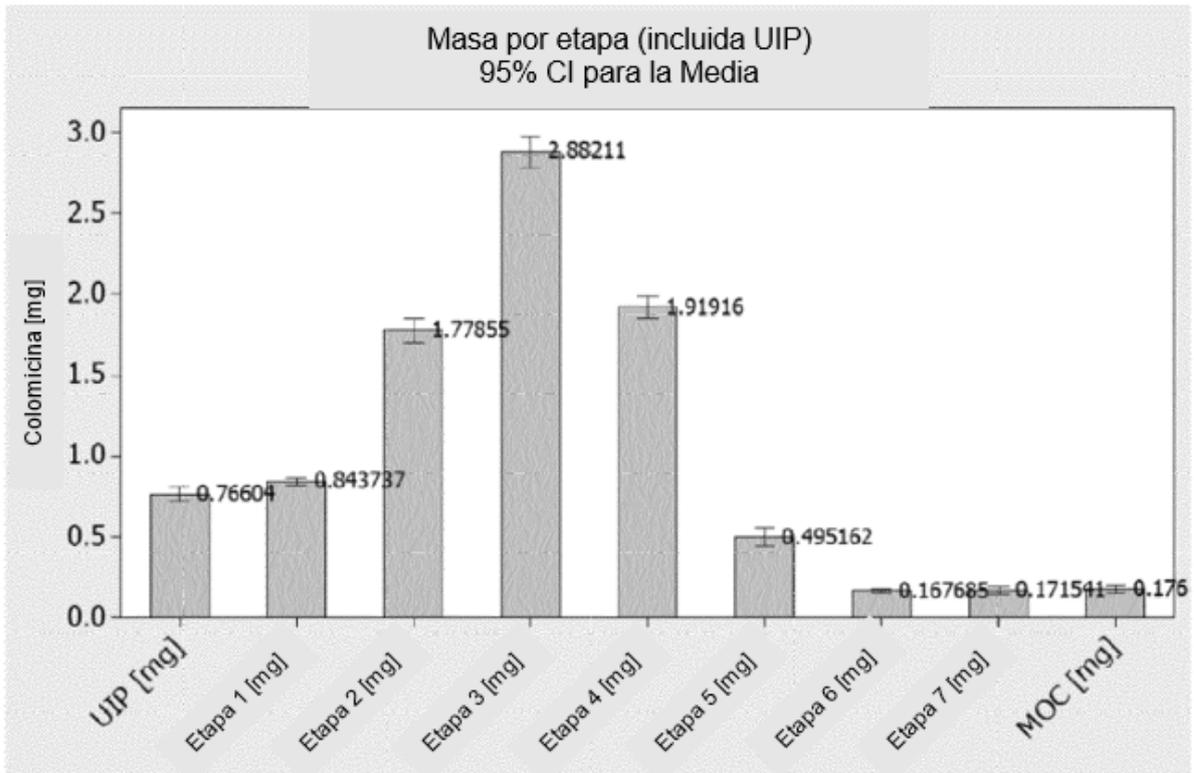


Figura 2

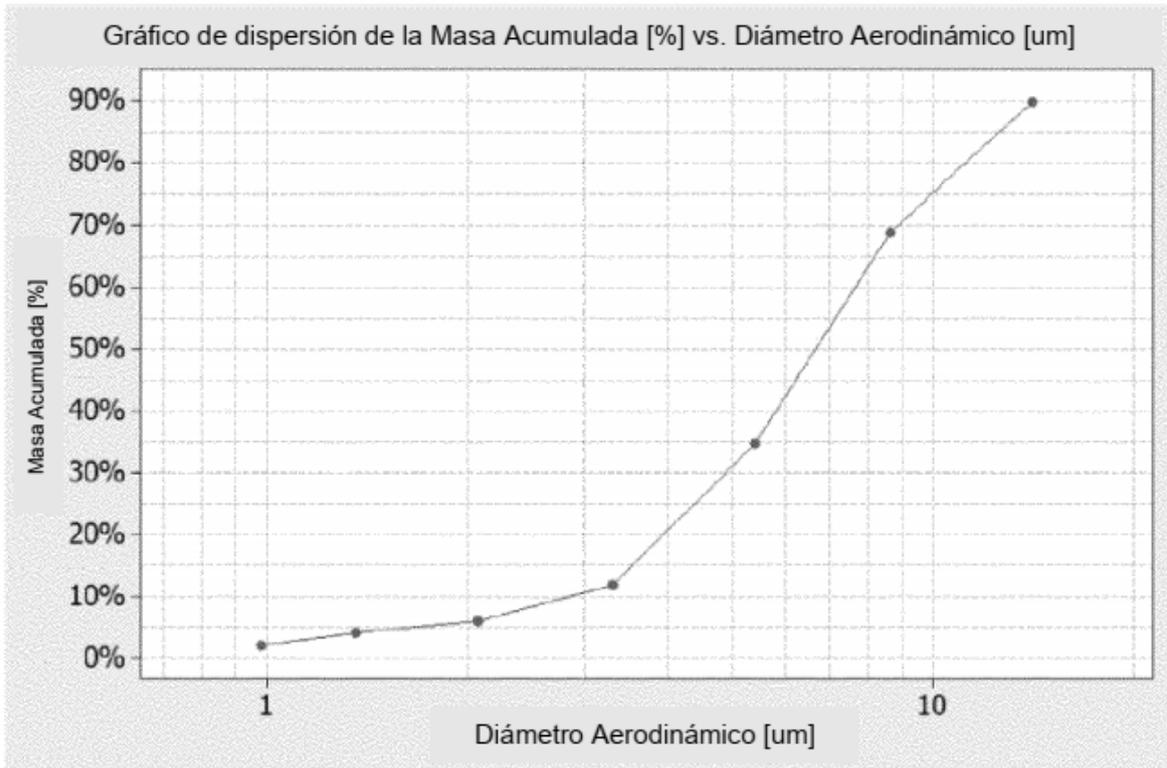


Figura 3

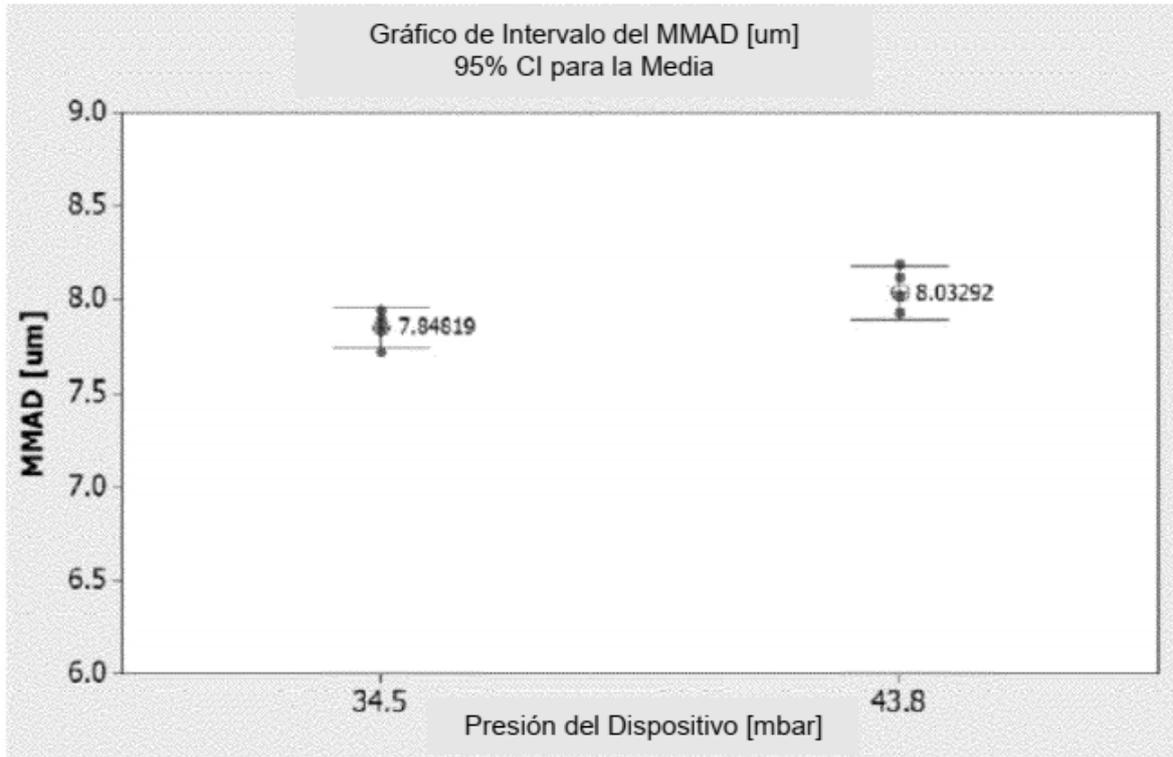


Figura 4

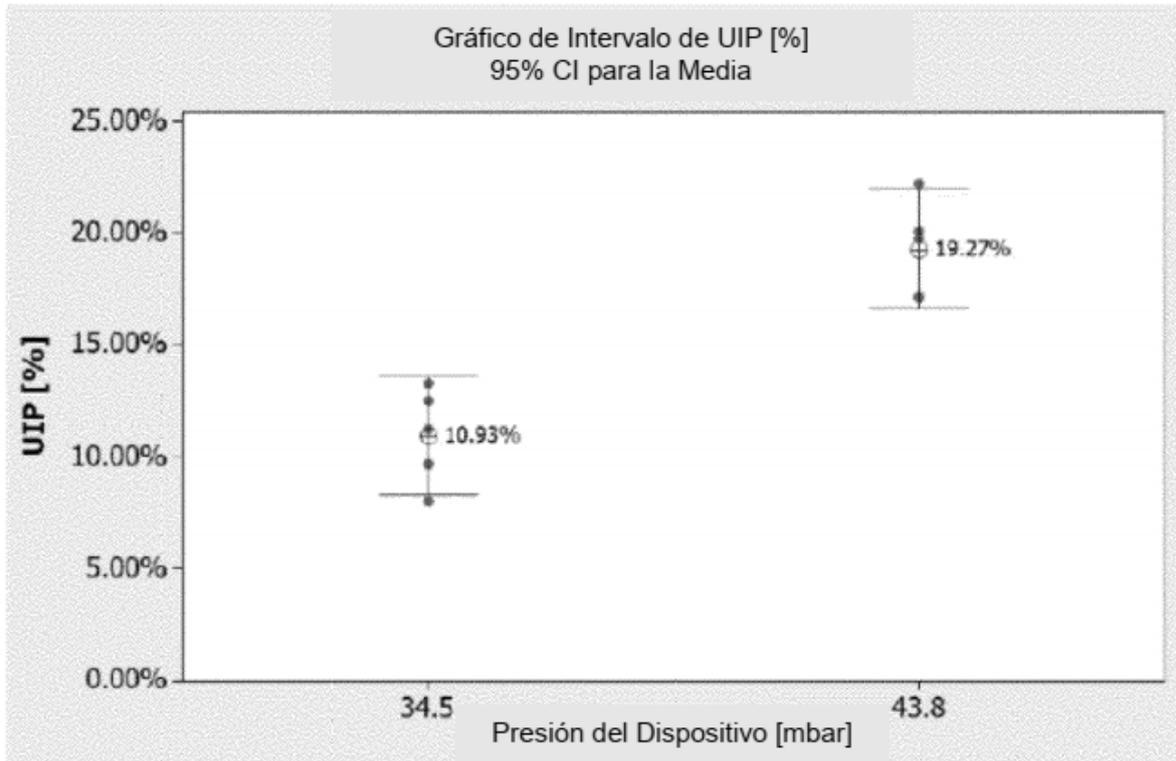


Figura 5

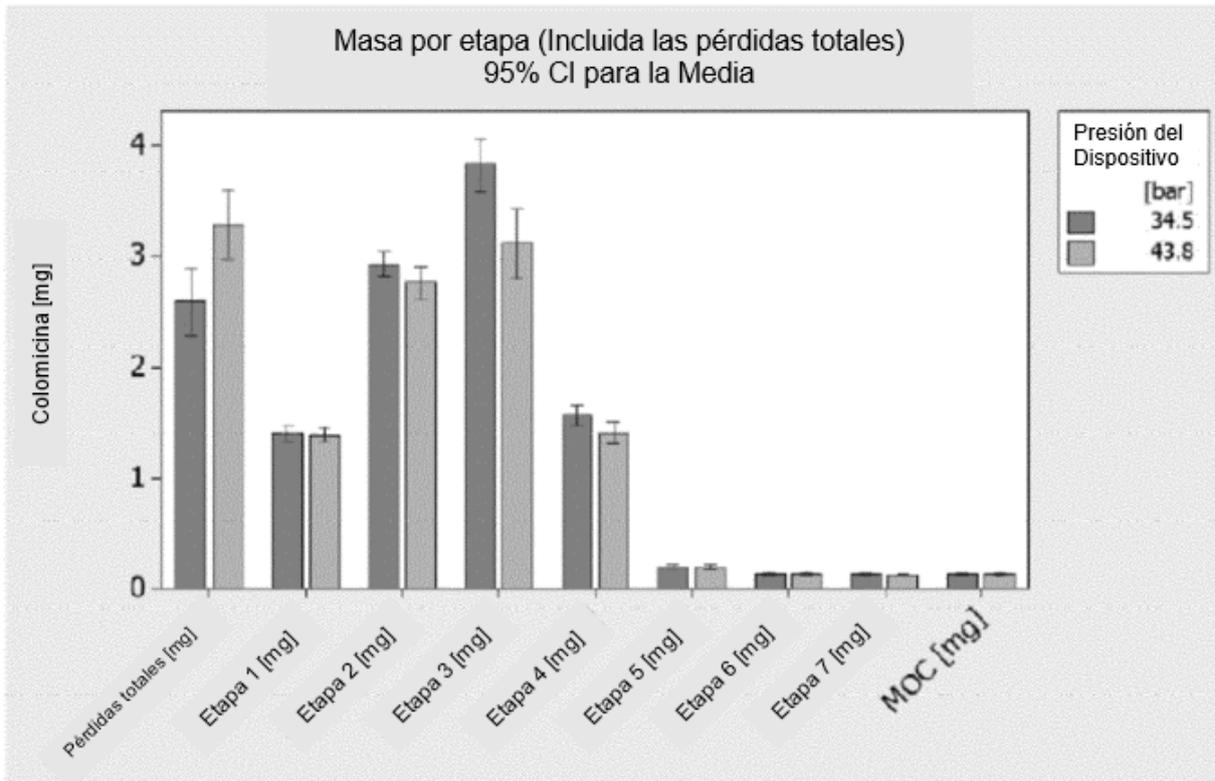


Figura 6

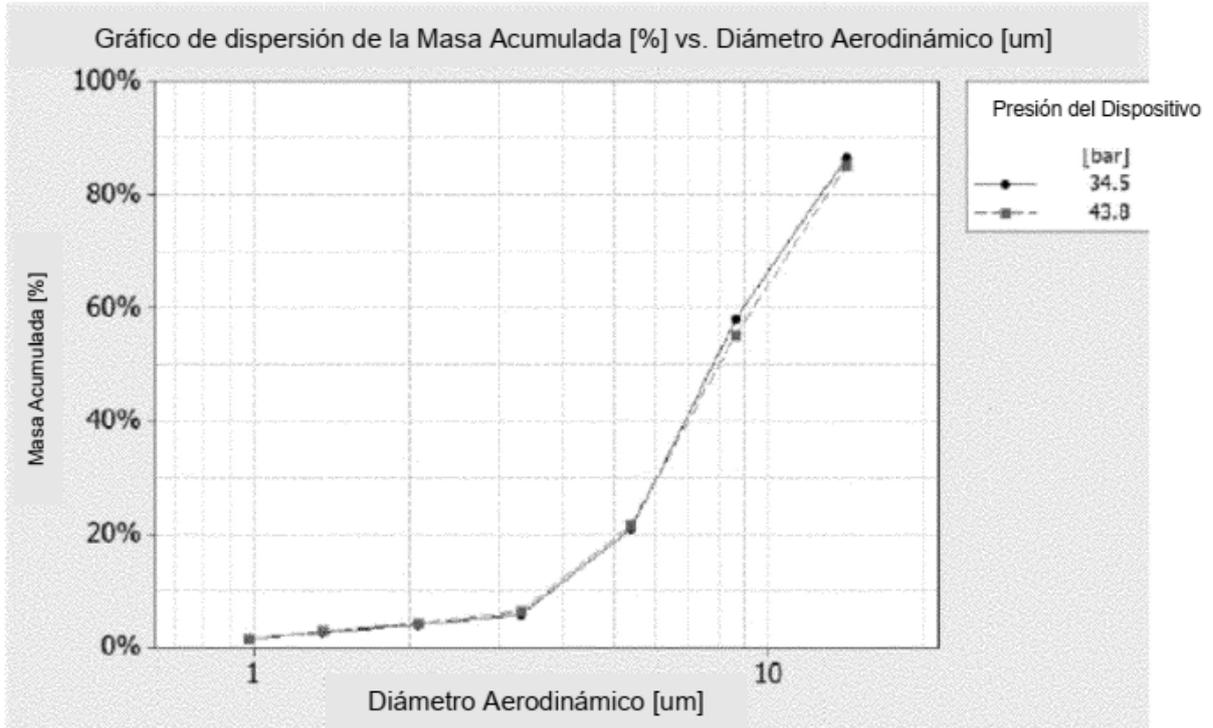


Figura 7

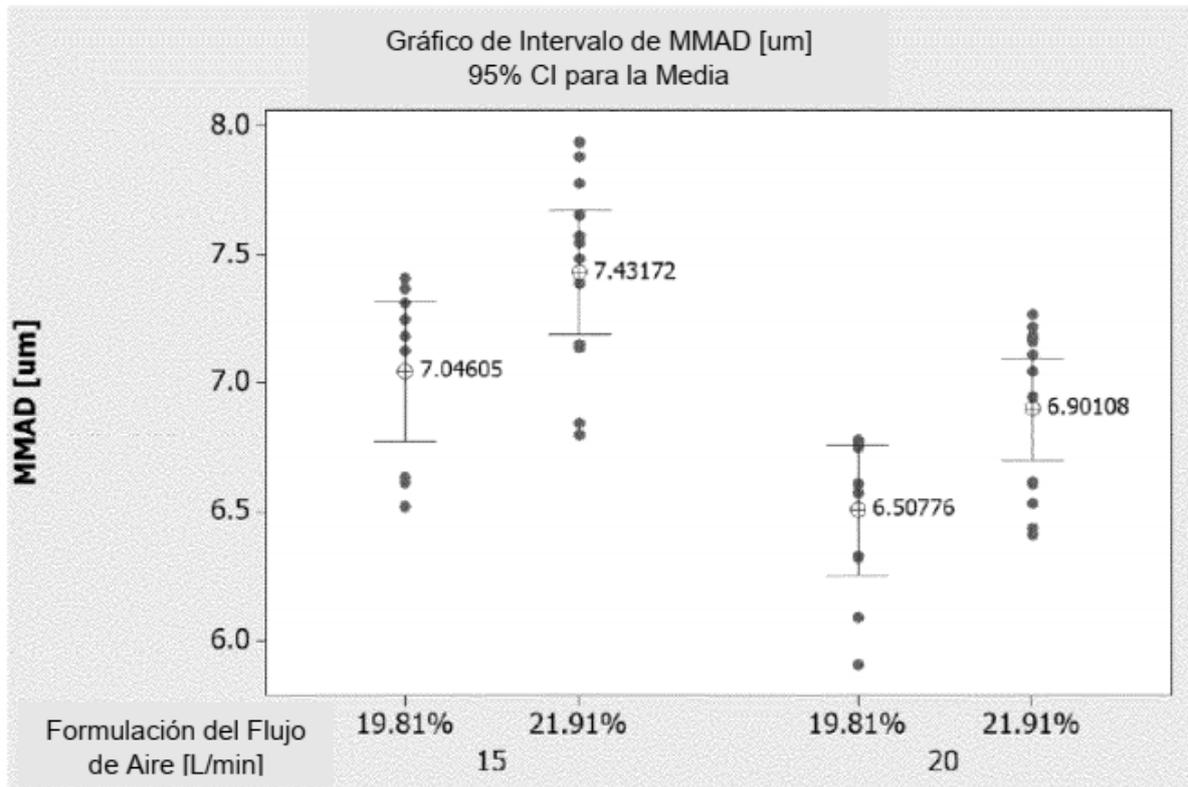


Figura 8

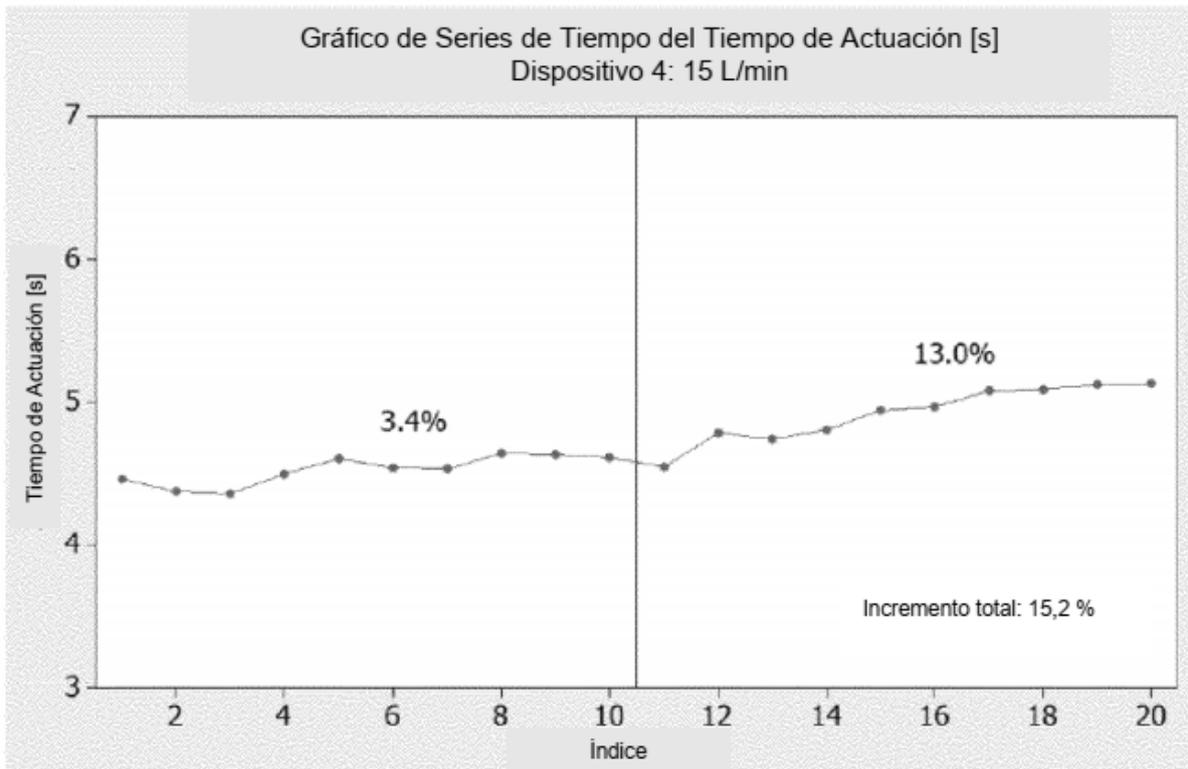


Figura 9

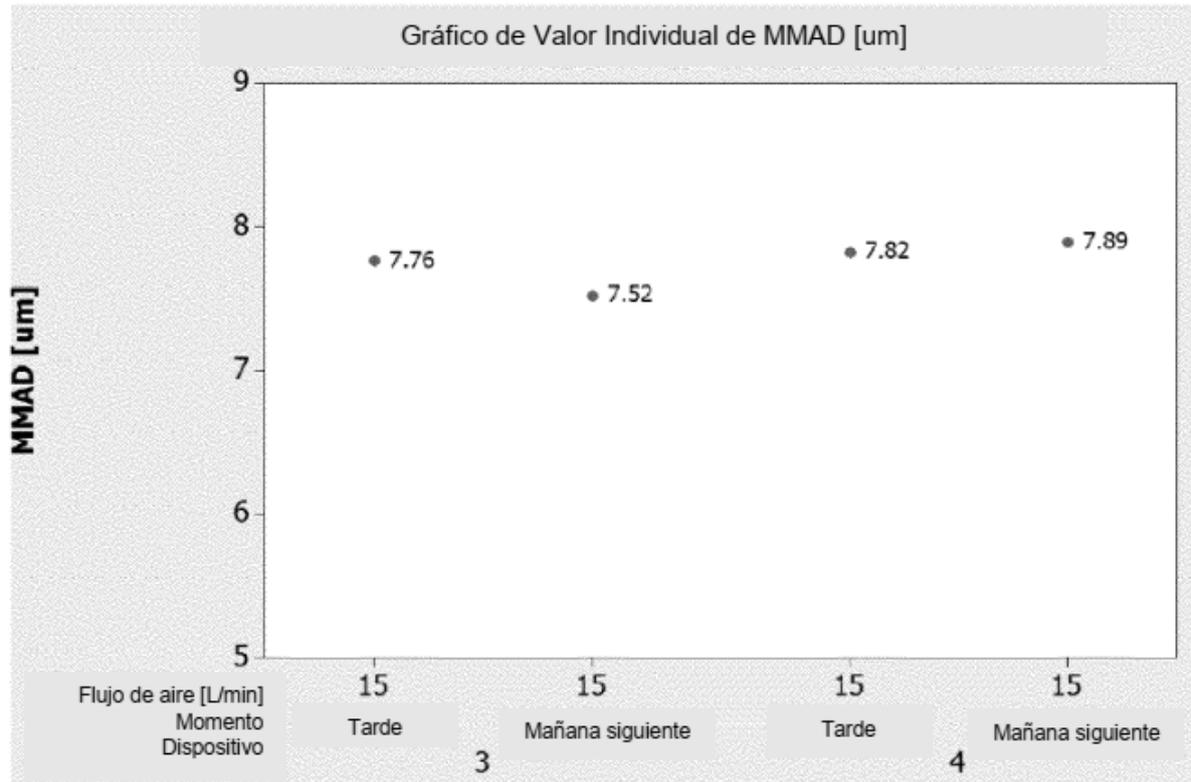


Figura 10

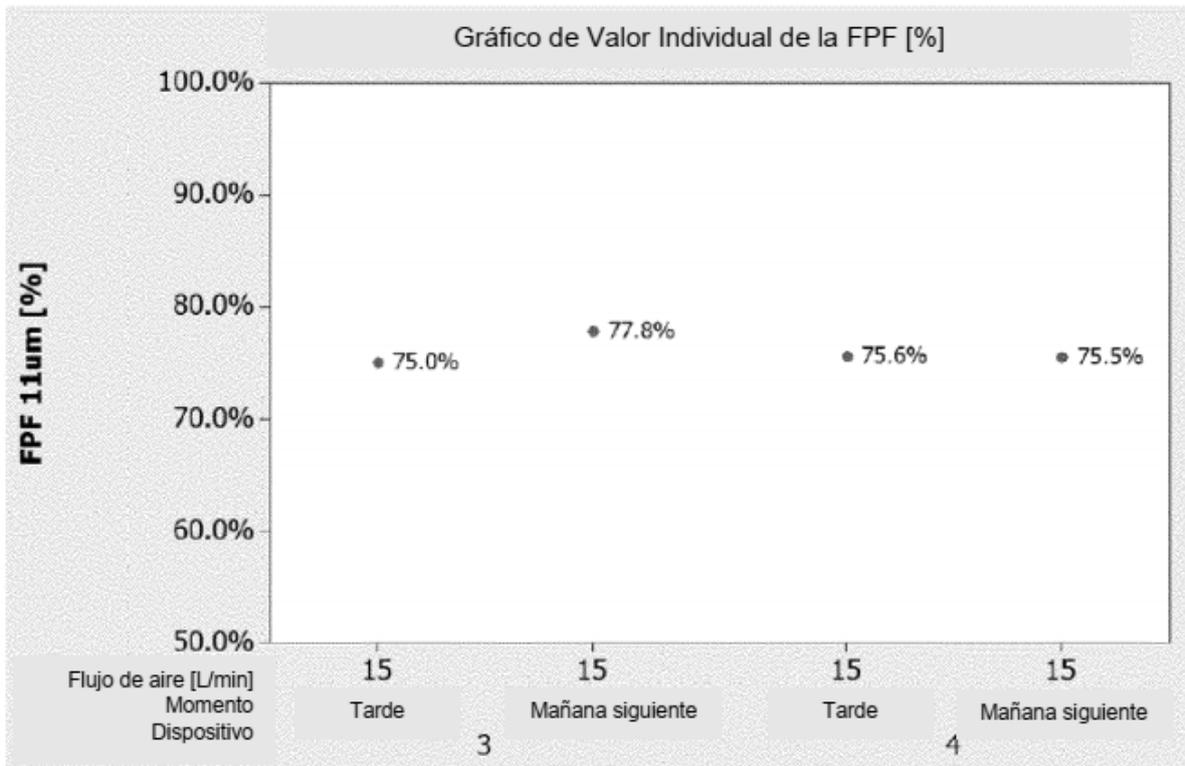


Figura 11

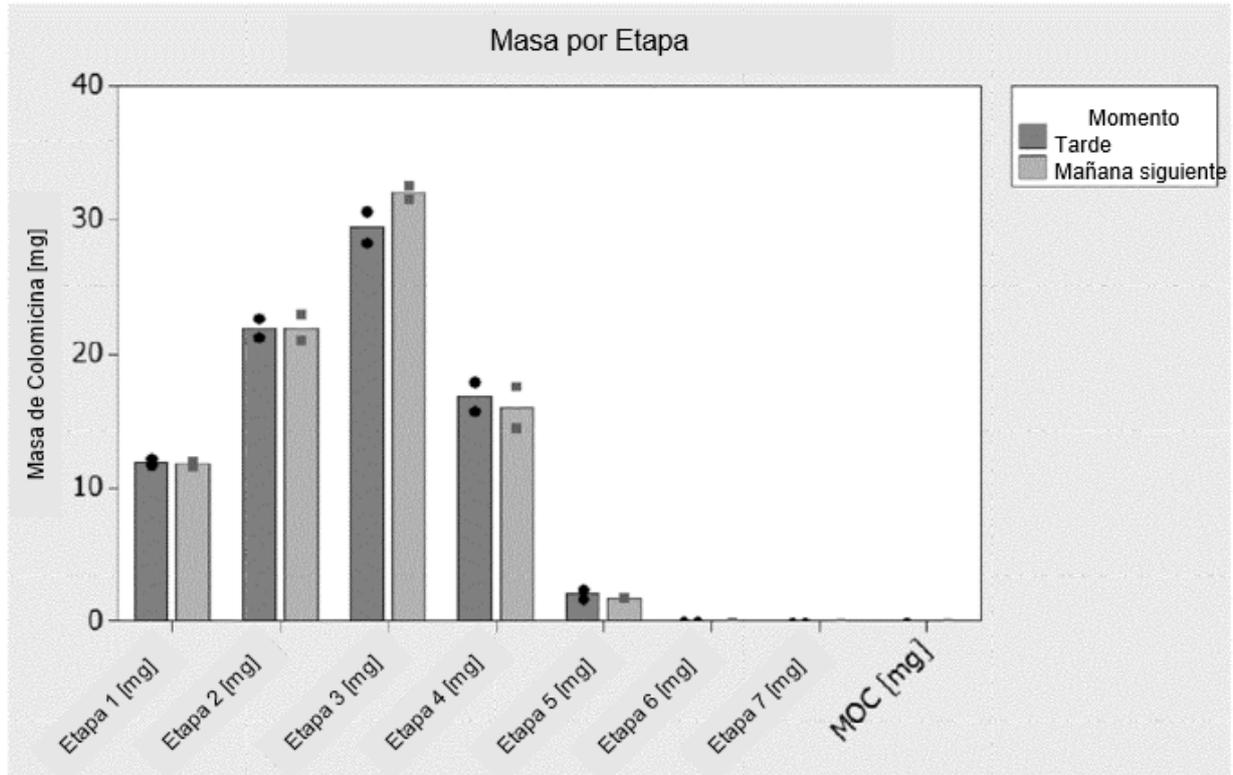


Figura 12