

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 359**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2010 PCT/US2010/027740**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10107964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2010 E 10754091 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2413902**

54 Título: **Dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para tratar afecciones cardíacas mediante administración pulmonar**

30 Prioridad:

**18.03.2009 US 210382 P**

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

**25.03.2020**

73 Titular/es:

**INCARDA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
39899 Balentine Dr.  
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**SCHULER, CARLOS A y  
NARASIMHAN, RANGACHARI**

74 Agente/Representante:

**PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén**

ES 2 750 359 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

Dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para tratar afecciones cardíacas mediante administración pulmonar.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones, dosis unitarias, aerosoles y kits para tratar ciertas afecciones cardíacas mediante administración pulmonar y procedimientos de los mismos.

#### Técnica anterior

10 La arritmia cardíaca (también disritmia) es un término para cualquiera de un grupo grande y heterogéneo de afecciones en las que hay actividad eléctrica anormal en el corazón. El latido del corazón puede ser demasiado rápido o demasiado lento, y puede ser regular o irregular.

La arritmia auricular es un campo con un alto nivel de necesidad clínica insatisfecha. Muchos fármacos usados hoy en día han estado en el mercado desde principios de los años ochenta y noventa y son en su mayoría inadecuados debido a la falta de eficacia o a un perfil de efectos secundarios que se relaciona principalmente con el corazón, lo que necesita una monitorización exhaustiva del paciente.

15 Lo que se necesita para una cardioversión rápida y segura (resolución de la arritmia) es un tratamiento que:

1. tenga poco o ningún riesgo de aceleración de la frecuencia ventricular antes de la cardioversión;
2. retrase la conducción atrio-ventricular (AV) para que haya control de frecuencia y cardioversión al mismo tiempo;
3. tenga poco o ningún efecto en la prolongación del intervalo QRS y debe tener un bajo riesgo de taquicardia ventricular en entorchado; y
- 20 4. tenga poco o ningún efecto inotrópico negativo; debe tener solo un efecto cronotrópico negativo leve, sin el riesgo de bradicardia severa cuando el paciente vuelve al ritmo sinusal.

25 Ninguno de los fármacos aprobados actualmente exhibe estas características. Las altas dosis orales e intravenosas (IV) requeridas para compensar la absorción, el metabolismo y la dilución dan como resultado concentraciones sanguíneas altas en la sangre durante un período prolongado de tiempo que causan eventos cardíacos adversos peligrosos como proarritmias, prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en entorchado. FELDMAN *et al.*, "Analysis of Coronary Response to Various Doses of Intracoronary Nitroglycerin," *Circulation*, 66: 321-327 (1982); y BARBATO *et al.*, "Adrenergic Receptors in Human Atherosclerotic Coronary Arteries," *Circulation*, 111: 288-294 (2005). Las afecciones comórbidas también limitan el uso de fármacos ideales en algunos pacientes, por ejemplo, el caso de adenosina intravenosa. GAGLIONE *et al.*, "Is There Coronary Vasoconstriction after Intracoronary Beta-adrenergic Blockade in Patients with Coronary Artery Disease," *J Am Coll Cardiol*, 10: 299-310 (1987). Los fármacos como las inyecciones de verapamilo y diltiazem son la segunda línea de terapia que requiere una estrecha monitorización de los pacientes. NOGUCHI *et al.*, "Effects of Intracoronary Propranolol on Coronary Blood Flow and Regional Myocardial Function in Dogs," *Eur J Pharmacol.*, 144(2): 201-10 (1987); y ZALEWSKI *et al.*, "Myocardial Protection during Transient Coronary Artery Occlusion in Man: Beneficial Effects of Regional Beta-adrenergic Blockade," *Circulation*, 73: 734-73 (1986).

35 La fibrilación auricular paroxística (FAP) es un subconjunto de la población global de fibrilación auricular (FA) y se estima que es el 25-30 % de la población global con FA. Aproximadamente 2,5 millones de pacientes están afectados por FA en los Estados Unidos. Se estima que la población de pacientes con PAF es de 900.000 a 1,5 millones en todo el mundo.

40 La taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) es una arritmia que afecta a poblaciones más jóvenes y saludables que están activas (p. ej., atletas). Aproximadamente 500.000 a 600.000 pacientes tienen TSVP en los Estados Unidos.

45 Las técnicas de ablación, p. ej., la ablación por RF, a menudo se usan para tratar las arritmias. Pero la ablación es costosa, con un costo que típicamente oscila de aproximadamente 25.000 \$ a 36.000 \$ por procedimiento. A pesar del alto gasto, la ablación puede no corregir completamente la arritmia. A menudo, se requieren múltiples procedimientos de ablación para lograr un resultado satisfactorio.

50 Los medicamentos orales, p. ej., las píldoras, tienden a requerir altas dosis y tiempo para el inicio de la acción. La dosis oral para medicamentos para el corazón generalmente tiende a ser más de 1 mg. Las dosis altas aumentan la probabilidad de efectos secundarios e interacciones farmacológicas, ya que estos pacientes toman típicamente múltiples medicamentos. El tiempo de inicio de los medicamentos orales cardiovasculares tiende a ser de unos 60 minutos. Los medicamentos antiarrítmicos orales se han desarrollado principalmente para la prevención con tratamiento por vía intravenosa.

La inyección intravenosa habitualmente requiere un ambiente hospitalario para administrar una medicina y típicamente implica una visita a la sala de urgencias (SU). Estos gastos generales hacen que esta tratamiento sea costosa en comparación con las terapias en las que los pacientes pueden autoadministrarse sus medicinas. La inyección intravenosa requiere una dosis mayor que la que realmente se necesita en el corazón para compensar la dilución y el metabolismo. El fármaco inyectado por vía intravenosa pasa a través del lado derecho del corazón y luego a los pulmones antes de llegar al lado izquierdo del corazón. Véase la FIG. 1. El fármaco permanece en el torrente sanguíneo a una concentración alta bañando todos los órganos y tejidos con este fármaco a una concentración alta, hasta que el fármaco se excreta a través de los riñones o por otras rutas metabólicas (p. ej., hepáticas). Como resultado, los fármacos intravenosos pueden causar efectos secundarios no deseados. Los fármacos administrados por vía IV se diluyen significativamente en el volumen de sangre venosa y los pulmones antes de llegar a la circulación cardíaca.

Inyectar el corazón directamente es habitualmente el último recurso que toma un cardiólogo como medida para salvar vidas en una urgencia. Las dosis de los fármacos inyectados directamente en el corazón de esta manera son generalmente menores que sus dosis IV y/u orales.

En algunos casos, es necesaria una cirugía no planificada para salvar la vida del paciente. Por supuesto, las cirugías no planificadas son costosas y arriesgadas para el paciente.

Las arritmias cardíacas se asocian con síntomas incapacitantes como opresión en el pecho, palpitaciones, sensación de cansancio y, a veces, dolor en el pecho.

En vista de lo anterior, las arritmias con frecuencia dan como resultado visitas a la sala de urgencias (SU), donde se administran fármacos intravenosos, que a veces necesitan una estancia prolongada en el hospital y en algunos casos también conducen a procedimientos invasivos no planificados. Perspectivas en desarrollo: Antiarrhythmics, Datamonitor (06/2006); and TWISS *et al.*, "Efficacy of Calcium Channel Blockers as Maintenance Therapy for Asthma," British J of Clinical Pharmacology (Nov 2001). El documento WO2008036247 divulga inhibidores de la proteasa aspártica, composiciones farmacéuticas, procedimientos para antagonizar una o más proteasas aspárticas en un sujeto necesitado de ello y procedimientos para tratar un trastorno mediado por la proteasa aspártica. El documento US2006034847 divulga procedimientos para tratar un sujeto por al menos una afección que incluye inflamación, una afección de coagulación sanguínea y disfunción del sistema nervioso autónomo tal como adrenergia. El documento WO2010022259 divulga compuestos de bloqueo de canales de calcio de acción corta y su uso para tratar trastornos cardiovasculares. El documento WO2008072190 divulga solvatos y diversas formas polimórficas de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metil]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidindiona y composiciones farmacéuticas de los mismos. El documento WO2010019914 divulga un modelo animal para simular arritmia cardíaca, procedimientos para descubrir nuevos fármacos antiarrítmicos usando el modelo, agentes antiarrítmicos y composiciones farmacéuticas novedosos. El documento US2007122353 divulga aerosoles de condensación novedosos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones intermitentes o agudas. El documento WO2007050347 se refiere a compuestos que tienen una estructura útil como inhibidores del canal de potasio para tratar arritmias cardíacas, y similares. El documento WO2008134630 divulga procedimientos para tratar afecciones asociadas con la sobrecarga de hierro y calcio que comprenden administrar una cantidad eficaz de dexrazoxano o un compuesto no dexrazoxano de fórmula (IA), (IB) o (IC) o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de composiciones y procedimientos mejorados para tratar afecciones cardíacas. Por consiguiente, también sigue existiendo la necesidad de procedimientos para preparar estas composiciones.

### SUMARIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones, dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para tratar ciertas afecciones cardíacas. Otras características y ventajas de la presente invención se expondrán en la descripción de la invención que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. La invención se realizará y alcanzará mediante las composiciones y procedimientos particularmente señalados en la descripción escrita y las reivindicaciones de la misma.

La presente invención según la reivindicación 1 está dirigida a una composición que comprende una cantidad eficaz de flecainida para su uso en el tratamiento de la arritmia auricular en un paciente necesitado de ello, en la que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación de tal manera que primero la flecainida entra en el corazón a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda, y se suministra a las arterias coronarias, en la que la cantidad diaria de flecainida administrada durante una inhalación única o varias inhalaciones oscila de 0,1 mg a 600 mg, y en la que la cantidad de flecainida alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

Un kit que comprende: un recipiente de dosis unitaria que contiene una composición que comprende flecainida, en el que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación, de modo que la flecainida primero entra en el corazón por la vena pulmonar a la aurícula izquierda, y se suministra a las arterias coronarias, en

la que la cantidad diaria de flecainida administrada durante una inhalación única o varias inhalaciones oscila de 0,1 mg a 600 mg, y en la que la flecainida administrada durante una inhalación única o varias inhalaciones oscila de 0,1 mg a 600 mg, y en la que la cantidad de flecainida alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un nebulizador.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción de los procedimientos de tratamiento se refiere a flecainida, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un procedimiento de tratamiento.

Cualquier referencia en la descripción que menciona el agente farmacéutico antiarrítmico hace referencia a flecainida.

Una primera realización de la presente invención está dirigida a un procedimiento para tratar la arritmia auricular. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, de modo que el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico entre primero en el corazón a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un procedimiento para tratar la arritmia auricular, p. ej., taquicardia. El procedimiento comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que la cantidad del al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de falta de aliento, palpitaciones cardíacas y frecuencia cardíaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad efectiva de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico dentro de las dos horas posteriores al autodiagnóstico.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un procedimiento para tratar la arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a un procedimiento para tratar la arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que una puntuación cardíaca de un monitor que implementa un algoritmo de detección de arritmia muestra una transición de un estado arrítmico a un ritmo sinusal normal en el paciente en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a un procedimiento para tratar la arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que la puntuación de calidad de vida de forma corta 36 del paciente mejora en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una dosis unitaria que comprende un recipiente de dosis unitaria y una composición dentro del recipiente de dosis unitaria. La composición comprende al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad menor o igual a la cantidad del mismo al menos un agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para lograr una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a un aerosol que comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa inferior a 10  $\mu\text{m}$ . Las partículas comprenden al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad menor o igual a una cantidad del mismo al menos un agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para lograr una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención está dirigido a un kit. El kit comprende un recipiente que contiene al menos un agente farmacéutico antiarrítmico y un dispositivo de aerosolización.

## 50 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La presente invención se describe adicionalmente en la descripción de la invención que sigue, en referencia a la señalada pluralidad de dibujos no limitantes, en los que:

La FIG. 1 muestra cómo el fármaco intravenoso de la técnica anterior pasa por el corazón y los pulmones antes de llegar a las arterias coronarias.

- La FIG. 2A muestra cómo el fármaco inhalado de la presente invención pasa directamente desde los pulmones a las arterias coronarias.
- La FIG. 2B muestra cómo el fármaco inhalado de la presente invención pasa a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda.
- 5 La FIG. 3 muestra que las moléculas con altos valores de Log-P y aquellas que tienen una alta solubilidad en lípidos probablemente exhiban una absorción más rápida a través del pulmón.
- La FIG. 4 muestra un modelo PK-PD de seis compartimentos para comparar el suministro intravenoso y pulmonar.
- 10 La FIG. 5 muestra los resultados de una simulación que compara la administración intravenosa y pulmonar de verapamilo.
- La FIG. 6 muestra los resultados de una simulación que compara la administración intravenosa y pulmonar de lidocaína.
- La FIG. 7 muestra un resumen representativo del estudio: efectos de flecainida (FLE, n= 2), diltiazem (DIL, n= 2) y dofetilida (DOF, n= 2) sobre la fibrilación auricular inducida. RSN: ritmo sinusal normal.
- 15 La FIG. 8 muestra un resumen representativo del estudio: dosis-respuesta de HCl de esmolol intratraqueal (IT) (ESM, n<= 2) o adenosina (ADN, n<= 2) sobre la taquicardia supraventricular inducida (TSV). RSN: ritmo sinusal normal. IV: intravenoso
- La FIG. 9 muestra un trazado de ECG que muestra un perro en Afib antes de la dosificación de vehículo o artículo de prueba.
- 20 La FIG. 10 muestra un trazado de ECG que muestra que el perro sigue estando en Afib después de la administración pulmonar del vehículo (agua, 3 ml).
- La FIG. 11 muestra un trazado de ECG que muestra la conversión de Afib en ritmo sinusal normal cuando a un perro se le administraron 4 mg/kg de peso corporal de acetato de flecainida.
- 25 La FIG. 12 muestra un trazado de ECG que muestra la conversión de Afib tan pronto como se produjo la dosificación a 2 mg/kg de peso corporal de acetato de flecainida.
- La FIG. 13 muestra un trazado de ECG que muestra la conversión de Afib después de la administración de HCl de diltiazem a 0,25 mg/kg de peso corporal.
- La FIG. 14 muestra los resultados de un modelo de taquicardia supraventricular en el que el intervalo PR y la presión arterial media (PAM) cambian en el tiempo después de la administración pulmonar de diltiazem pulmonar 0,25 mg/kg.
- 30 La FIG. 15 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular en el que el intervalo PR y la presión arterial media (PAM) cambian en el tiempo después de la administración intravenosa de diltiazem pulmonar 0,25 mg/kg.
- La FIG. 16 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestran el efecto sobre el intervalo PR a lo largo del tiempo de 0,5 mg/kg de peso corporal de HCl de esmolol administrado por vía pulmonar (IT).
- 35 La FIG. 17 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestran el período de bloqueo AV inducido por esmolol 0,5 mg/kg administrado por vía pulmonar.
- La FIG. 18 muestra resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el período de bloqueo AV inducido por esmolol 0,5 mg/kg administrado por vía pulmonar.
- 40 La FIG. 19 muestra resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el efecto sobre el intervalo PR a lo largo del tiempo de 0,5 mg/kg de peso corporal de HCl de esmolol administrado por vía pulmonar (IT).
- La FIG. 20 muestra resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el período de bloqueo AV inducido por esmolol 0,75 mg/kg administrado por vía pulmonar.
- 45

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, la presente invención no se limita a componentes de formulación, sistemas de administración de fármacos, técnicas de fabricación, etapas de administración o similares específicos, ya que pueden variar. A este respecto, a menos que se afirme lo contrario, una referencia a un

compuesto o componente incluye el compuesto o componente por sí mismo, así como el compuesto o componente en combinación con otros compuestos o componentes, tales como mezclas de compuestos.

Antes de una discusión adicional, una definición de los siguientes términos ayudará a comprender la presente invención.

5 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente farmacéutico antiarrítmico" incluye no solo un único agente activo sino también una combinación o mezcla de dos o más agentes activos diferentes.

10 La referencia en el presente documento a "una realización", "una versión" o "un aspecto" incluirá una o más de tales realizaciones, versiones o aspectos, a menos que el contexto aclare lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" pretende incluir, pero sin limitación, solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Como se usa en el presente documento, el término "solvato farmacéuticamente aceptable" pretende significar un solvato que retiene una o más de las actividades biológicas y/o propiedades del agente farmacéutico antiarrítmico y que no es biológicamente o de otra manera indeseable. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agentes farmacéuticos antiarrítmicos en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "sal" pretende incluir, pero sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables.

20 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar aquellas sales que retienen una o más de las actividades y propiedades biológicas de los ácidos y bases libres y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

30 También se divulga en el presente documento, si el agente farmacéutico antiarrítmico es una base, que la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la materia, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidílicos, como ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido etanosulfónico o similares.

40 También se divulga en el presente documento, si el agente farmacéutico antiarrítmico es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la materia, incluido el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Como se usa en el presente documento, "arritmia auricular" significa una arritmia que afecta al menos a una aurícula y no incluye bradicardia. Por ejemplo, la arritmia auricular puede originarse y afectar al menos una aurícula.

50 Como se usa en el presente documento, "taquicardia" significa una arritmia en la cual el latido del corazón es demasiado rápido. Por ejemplo, la taquicardia puede implicar una frecuencia cardíaca en reposo de más de 100 latidos por minuto, tal como más de 110, más de 120 o más de 130 latidos por minuto.

Como se usa aquí, la frase "arritmia del ritmo cardíaco" significa una arritmia en la cual el latido del corazón es irregular.

55 Como se usa en el presente documento, la "cantidad del al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en sangre en el seno coronario del corazón" se puede medir extrayendo una muestra del seno coronario del corazón usando una cánula. La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la muestra puede entonces determinarse por

medios conocidos, tales como técnicas bioanalíticas que emplean equipos analíticos tales como LC-MS/MS. Por tanto, la cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la sangre en el corazón puede medirse para cualquier momento en particular.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" hacen referencia a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la reducción de la probabilidad de aparición de síntomas y/o causa subyacente, y/o la reparación de daños. Por tanto, "tratar" a un paciente con un agente activo como se proporciona en el presente documento incluye la prevención de una afección, enfermedad o trastorno particular en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

10 Como se usa en el presente documento, "cantidad nominal" hace referencia a la cantidad contenida dentro del recipiente o recipientes de dosis unitarias que se administran.

Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" hace referencia a una cantidad que cubre tanto cantidades terapéuticamente eficaces como cantidades profilácticamente eficaces.

15 Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente activo se refiere a una cantidad que es eficaz para lograr un resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo dado típicamente variará con respecto a factores tales como el tipo y la gravedad del trastorno o enfermedad que se está tratando y la edad, el sexo y el peso del paciente.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una "cantidad profilácticamente eficaz", es decir, una cantidad de agente activo que es eficaz para prevenir la aparición o recurrencia de una afección, enfermedad o trastorno particular en un individuo susceptible.

Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad eficaz mínima" significa la cantidad mínima necesaria para lograr una cantidad eficaz.

25 Como se usa en el presente documento, "diámetro mediano de masa" o "DMM" ha referencia al diámetro mediano de una pluralidad de partículas, típicamente en una población de partículas polidispersas, es decir, que consiste en un intervalo de tamaños de partículas. Los valores de DMM como se reseñan en el presente documento se determinan por difracción láser (Sympatec Helos, Clausthal-Zellerfeld, Alemania), a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, para los polvos, las muestras se agregan directamente al embudo de alimentación de la unidad de dispersión de polvo seco Sympatec RODOS. Esto se puede lograr manualmente o agitando mecánicamente desde el extremo de un elemento alimentador vibratorio VIBRI. Las muestras se dispersan a 30 partículas primarias mediante la aplicación de aire a presión (2 a 3 bar), con depresión de vacío (succión) maximizada para una presión de dispersión dada. Las partículas dispersas se sondan con un rayo láser de 632,8 nm que intersecta la trayectoria de las partículas dispersas en ángulo recto. La luz láser dispersada del conjunto de partículas forma una imagen en una matriz concéntrica de elementos detectores de fotomultiplicadores utilizando un conjunto de lentes de Fourier inverso. La luz dispersada se adquiere en segmentos de tiempo de 5 ms. Las 35 distribuciones de tamaño de partícula se vuelven a calcular a partir de la distribución espacial/de intensidad de luz dispersa utilizando un algoritmo patentado.

Como se usa en el presente documento, "diámetro geométrico" hace referencia al diámetro de una sola partícula, según se determina por microscopía, a menos que el contexto indique lo contrario.

40 Como se usa en el presente documento, "diámetro aerodinámico mediano de masa" o "DAMM" hace referencia al tamaño aerodinámico mediano de una pluralidad de partículas o partículas, típicamente en una población polidispersa. El "diámetro aerodinámico" es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en el aire, que un polvo y, por lo tanto, es una forma útil de caracterizar un polvo en aerosol u otra formulación de partículas o partículas dispersas en términos de su comportamiento de sedimentación. El diámetro aerodinámico abarca la forma, densidad y tamaño físico de partícula o partícula de la 45 partícula o partícula. Como se usa en el presente documento, DAMM hace referencia a la mediana de la partícula aerodinámica o distribución de tamaño de partícula de partículas en aerosol determinada por impactación en cascada, a menos que el contexto indique lo contrario.

50 Como se usa en el presente documento, el término "dosis emitida" o "DE" hace referencia a una indicación del suministro de partículas desde un dispositivo de aerosolización después de un evento de actuación o dispersión desde un recipiente o depósito de dosis unitaria. La DE se define como la relación entre la dosis administrada por un dispositivo inhalador y la dosis nominal (es decir, la masa de polvo o líquido por dosis unitaria colocada en un dispositivo inhalador adecuado antes de la activación). La DE es una cantidad determinada experimentalmente, y puede determinarse utilizando un sistema in vitro que imita la dosificación del paciente. Por ejemplo, para determinar un valor de DE para un polvo seco, se coloca una dosis nominal de polvo seco en un dispositivo DPI Turbospin® (PH&T, Italia), descrito en las patentes de EE.UU. N.º 4.069.819 y 4.995.385. Se acciona el DPI de Turbospin®, 55 dispersando el polvo. La nube de aerosol resultante se extrae entonces del dispositivo por vacío (30 l/min) durante 2,5 segundos después del accionamiento, momento en el cual se captura en un filtro de fibra de vidrio tarado (Gelman, 47 mm de diámetro) conectado a la boquilla del dispositivo. La cantidad de polvo que llega al filtro

constituye la dosis suministrada. Por ejemplo, para una cápsula que contiene 5 mg de polvo seco, la captura de 4 mg de polvo en el filtro tarado indicaría una DE del 80 % (= 4 mg (dosis administrada)/5 mg (dosis nominal)).

5 Como se usa en el presente documento, "inhalador pasivo de polvo seco" hace referencia a un dispositivo de inhalación que se basa en el esfuerzo inspiratorio de un paciente para dispersar y aerosolizar una composición farmacéutica contenida dentro del dispositivo en un depósito o en una forma de dosis unitaria y no incluye dispositivos inhaladores que comprenden un medio para proporcionar energía, tales como gas a presión y elementos vibrantes o giratorios, para dispersar y aerosolizar la composición del fármaco.

10 Como se usa en el presente documento, "inhalador de polvo seco activo" hace referencia a un dispositivo de inhalación que no se basa únicamente en el esfuerzo inspiratorio de un paciente para dispersar y aerosolizar una composición farmacéutica contenida dentro del dispositivo en un depósito o en una forma de dosis unitaria e incluye dispositivos inhaladores que comprenden un medio para proporcionar energía para dispersar y aerosolizar la composición del fármaco, tal como gas a presión y elementos vibrantes o giratorios.

15 Por un componente "farmacéuticamente aceptable" se entiende un componente que no es biológicamente o de otra manera indeseable, es decir, el componente puede incorporarse a una formulación farmacéutica de la invención y administrarse a un paciente como se describe en el presente documento sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación en la que está contenido. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para hacer referencia a un excipiente, generalmente se da a entender que el componente ha satisfecho los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación o que está incluido en la Guía de ingredientes inactivos preparada por la Administración de alimentos y medicamentos de los EE. UU.

20 Como se usa en el presente documento, "onda P" representa la onda de despolarización que se propaga desde el nodo SA a través de las aurículas, y habitualmente tiene una duración de 0,08 a 0,1 segundos (80-100 ms).

25 Como se usa en el presente documento, "calidad de vida de forma corta 36" significa la encuesta de forma corta 36 (SF-36) de la salud del paciente (actualizada en agosto de 2005). El SF-36 consta de ocho puntuaciones escaladas, que son las sumas de las preguntas en su sección. Cada escala se transforma directamente en una escala de 0 a 100 bajo el supuesto de que cada pregunta tiene el mismo peso. Las ocho secciones son: (1) vitalidad; (2) funcionamiento físico; (3) dolor corporal; (4) percepciones generales de salud; (5) funcionamiento del rol físico; (6) funcionamiento del rol emocional; (7) funcionamiento del rol social; y (8) salud mental.

30 Como se usa en el presente documento, "conservante" significa cresoles y benzoatos. Por tanto, "sustancialmente libre de conservantes" significa que una composición no incluye una cantidad sustancial de cresoles y/o benzoatos. Por ejemplo, las composiciones "sustancialmente sin conservantes" comprenden menos del 1 % en peso, tal como menos del 0,5 % en peso, menos del 0,4 % en peso, menos del 0,3 % en peso, menos del 0,2 % en peso o menos del 0,1 % en peso de conservante. Por supuesto, "sin conservantes" significa que no hay ningún conservante presente.

35 Como se usa en el presente documento, "sustancialmente insípido" significa una composición que tiene un sabor sustancialmente escaso o nulo tras la ingestión inicial.

40 A modo de resumen, la presente invención se refiere a procedimientos para tratar la arritmia auricular. Los procedimientos pueden comprender administrar una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, de modo que el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico entre primero en el corazón a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda.

En un aspecto, un procedimiento para tratar la arritmia auricular comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que una cantidad del al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

45 En otro aspecto más, la presente invención está dirigida a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de falta de aliento, palpitaciones cardíacas y frecuencia cardíaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad efectiva de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico dentro de las dos horas posteriores al autodiagnóstico.

50 En otro aspecto, un procedimiento para tratar la arritmia auricular comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

55 En otro aspecto más, un procedimiento para tratar la arritmia auricular comprende administrar por inhalación una cantidad efectiva de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que una puntuación cardíaca de un monitor que implementa un algoritmo de detección de arritmia muestra una transición de

una arritmia estado a ritmo sinusal normal en el paciente en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

5 En otro aspecto más, un procedimiento para tratar la arritmia auricular comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente necesitado de ello, en el que la puntuación de calidad de vida de forma corta 36 del paciente mejora en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.

10 En otro aspecto, una dosis unitaria comprende un recipiente de dosis unitaria y una composición dentro del recipiente de dosis unitaria. La composición comprende al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad menor o igual a la cantidad del mismo al menos un agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para lograr una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto más, un aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa inferior a 10 µm. Las partículas comprenden al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad menor o igual a una cantidad del mismo al menos un agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para lograr una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, un kit comprende un envase que contiene al menos un agente farmacéutico antiarrítmico y un dispositivo de aerosolización.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención incluye "farmacoterapias de rescate" para proporcionar cardioversión rápida en pacientes con arritmias auriculares como taquicardia ventricular paroxística (TVPS) y fibrilación auricular paroxística (FAP). Las farmacoterapias de rescate habitualmente se pretenden para la autoadministración de la medicina por inhalación.

25 La inhalación es la ruta más corta para que un fármaco llegue al corazón, después de la inyección intracardiaca, como se muestra en las FIG. 2A y 2B. Los fármacos suministrados por inhalación generalmente exhiben "farmacocinética pulsátil" de altas concentraciones transitorias de fármaco, seguidas de dilución a niveles subterapéuticos. Se espera que esta característica reduzca gran parte de la pro-arritmia dependiente de la dosis y la prolongación del intervalo QT observada con las terapias tanto orales como IV. Véanse FELDMAN *et al.*, "Analysis of Coronary Response to Various Doses of Intracoronary Nitroglycerin," *Circulation*, 66: 321-327 (1982); y BARBATO *et al.*, "Adrenergic Receptors in Human Atherosclerotic Coronary Arteries," *Circulation*, 111: 288-294 (2005).

30 Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención implica un producto inhalado de acción rápida con un inicio de acción rápido en comparación con la medicina oral. Se espera que el producto sea al menos tan rápido como la medicina intravenosa. En algunas realizaciones, una cantidad del al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos, tal como 30 segundos a 20 minutos, 1 minuto a 10 minutos, 2 minutos a 8 minutos, o 2,5 minutos a 5 minutos, desde el inicio de la administración. En ciertas realizaciones, se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos, tal como 30 segundos a 20 minutos, 1 minuto a 10 minutos, 2 minutos a 8 minutos, o 2,5 minutos a 5 minutos, desde el inicio de la administración. En algunas realizaciones, una puntuación cardíaca de un monitor que implementa un algoritmo de detección de arritmia muestra una transición de un estado arrítmico a un ritmo sinusal normal en el paciente en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos, como 30 segundos a 20 minutos, 1 minuto a 10 minutos, 2 minutos a 8 minutos, o 2,5 minutos a 5 minutos, desde el inicio de la administración. En algunas realizaciones, la puntuación de calidad de vida de forma corta 36 del paciente mejora en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos, tal como 30 segundos a 20 minutos, 1 minuto a 10 minutos, 2 minutos a 8 minutos, o 2,5 minutos a 5 minutos, desde el inicio de la administración. En ciertas realizaciones, el paciente tiene un ritmo sinusal normal dentro de los 30 minutos, tal como dentro de los 10 minutos, posteriores al inicio de la administración.

45 En algunos aspectos, la presente invención implica dosis bajas que son seguras y eficaces. Otros aspectos típicamente implican un metabolismo prematuro bajo y una interacción baja de fármaco-fármaco.

50 La presente invención incluye el suministro no invasivo de fármacos al corazón. El pulmón es la ruta más corta del fármaco al corazón con una dilución mínima después de la inyección intracardiaca. Los fármacos suministrados por vía pulmonar tienen una acción de inicio rápido en comparación con los suministrados por vía oral. Perspectivas en desarrollo: Antiarrítmicos, Datamonitor (06/2006). El suministro pulmonar de fármacos al corazón es al menos equivalente a una inyección intravenosa portátil. Se espera que los medicamentos inhalados (p.ej., verapamilo, diltiazem, lidocaína, ibutilida, procainamida y propafenona) exhiban "farmacocinética pulsátil" de altas concentraciones transitorias de fármacos, seguidas de dilución a niveles subterapéuticos.

55 Los fármacos cardiovasculares existentes tienden a ser moléculas pequeñas con alta solubilidad en lípidos. Se espera que estas moléculas solubles en lípidos (p. ej., Diltiazem, verapamilo, ibutilida, propafenona) tengan una alta biodisponibilidad pulmonar y una tasa rápida de absorción pulmonar. Esto asegura que lleguen al corazón a través de las venas pulmonares.

El comportamiento farmacocinético pulsátil de los fármacos muestra que el fármaco se diluye dentro de unos pocos segundos posteriores a alcanzar concentraciones eficaces en el corazón y se diluye a niveles subterapéuticos en el volumen de la sangre. Esta característica minimizará las interacciones fármaco-fármaco que producen respuestas toxicológicas significativas que normalmente se ven en estado estacionario.

- 5 Por tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a lograr altas concentraciones transitorias de fármaco en el corazón que efectúan cambios de frecuencia y ritmo en el corazón dentro de un corto período de tiempo que permite el tratamiento de arritmias episódicas tales como arritmias auriculares paroxísticas.

Los resultados de la invención son sorprendentes e inesperados. En este sentido, los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pasan a través de los pulmones rápidamente. Por ejemplo, el verapamilo y el diltiazem se ionizarán si están en forma de sal, por lo que la base pasará rápidamente a través de los pulmones. En algunos aspectos, los procedimientos de la presente invención aprovechan el rápido inicio de acción, la alta biodisponibilidad del fármaco y la rápida absorción a través del pulmón. La mayoría de los fármacos cardiovasculares son moléculas pequeñas que tienen una alta solubilidad en lípidos y, por lo tanto, se espera que tengan una alta biodisponibilidad pulmonar y una rápida tasa de absorción. La FIG. 3 muestra los valores de log-p y la solubilidad en lípidos de moléculas cardiovasculares ejemplares junto con su alta biodisponibilidad pulmonar esperada.

Otra razón por la cual los resultados de la presente invención son sorprendentes e inesperados implica la tasa a la que los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pasan a través del corazón. Aunque un experto podría esperar que la tasa fuera demasiado rápida, la modelización indica que el fármaco no pasará a través del corazón demasiado rápido. Por tanto, se logra un efecto terapéutico a pesar del paso rápido y a pesar de un solo paso a niveles terapéuticos.

En vista de lo anterior, en una o más realizaciones de la invención, una composición comprende un agente farmacéutico antiarrítmico. Los ejemplos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos incluyen, pero sin limitación, antiarrítmicos de clase Ia (bloqueantes de los canales de sodio, asociación/disociación intermedia), clase Ib (bloqueantes de los canales de sodio, asociación/disociación rápida), clase Ic (bloqueante de los canales de sodio, asociación/disociación lenta), clase II (betabloqueantes), clase III (bloqueantes de canales de potasio), clase IV (bloqueantes de canales de calcio) y clase V (mecanismos desconocidos).

También se divulga en el presente documento que los antiarrítmicos de clase Ia incluyen, pero sin limitación, quinidina, procainamida y disopiramida. Los antiarrítmicos de clase Ib incluyen, pero sin limitación, lidocaína, tocainida, fenitoina, moricizina y mexiletina. Los antiarrítmicos de clase Ic incluyen, pero sin limitación, flecainida, propafenona y moricizina. Los antiarrítmicos de clase II incluyen, pero sin limitación, propranolol, acebutolol, sotalol, esmolol, timolol, metoprolol y atenolol. Los antiarrítmicos de clase III incluyen, pero sin limitación, amiodarona, sotalol, bretililo, ibutilida, E-4031 (metanosulfonamida), vernakalant y dofetilida. Los antiarrítmicos de clase IV incluyen, pero sin limitación, bepridilo, nitrendipina, amlodipina, isradipina, nifedipina, nicardipina, verapamilo y diltiazem. Los antiarrítmicos de clase V incluyen, pero sin limitación, digoxina y adenosina. En el contexto de la presente invención, la clase Ic antiarrítmica es como se define en las reivindicaciones.

Los derivados de los agentes farmacéuticos antiarrítmicos anteriores incluyen solvatos, sales, sales solvatadas, ésteres, amidas, hidrazidas, N-alquilos y/o N-aminoácidos. Los ejemplos de derivados de éster incluyen, pero sin limitación, ésteres metílicos, ésteres de colina y ésteres de dimetilaminopropilo. Los ejemplos de derivados de amida incluyen, pero no sin limitación, amidas primarias, secundarias y terciarias. Los ejemplos de derivados de hidrazida incluyen, pero no sin limitación, hidrazidas de N-metilpiperazina. Los ejemplos de derivados de N-alquilo incluyen, pero sin limitación, derivados de N',N',N'-trimetil- y N',N'-dimetilaminopropilsuccinimidilo de ésteres metílicos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos. Los ejemplos de derivados de N-aminoácido incluyen, pero sin limitación, ésteres metílicos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos de N-ornitilo, N-diaminopropionilo, N-lisilo, N-hexametil-lisilo y N-piperidinpropionilo o N',N'-metil-1-piperazinpropionilo.

45 Los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pueden existir como estereoisómeros únicos, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de los mismos pretenden estar dentro del alcance de la presente invención. Estas diversas formas de los compuestos pueden aislarse/prepararse mediante procedimientos conocidos en la materia.

Los agentes farmacéuticos antiarrítmicos de la presente invención pueden prepararse en una mezcla racémica (es decir, una mezcla de isómeros) que contiene más del 50 %, preferiblemente al menos el 75 %, y más preferiblemente al menos el 90 % del isómero deseado (es decir, 80 % de exceso enantiomérico o diastereomérico). Según realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la presente invención se preparan en una forma que contiene al menos 95 % (90 % de ee o de), incluso más preferiblemente al menos 97,5 % (95 % de ee o de), y lo más preferiblemente al menos 99 % (98 % de ee o de) del isómero deseado. Los compuestos identificados en el presente documento como estereoisómeros únicos se entienden que describen compuestos usados en una forma que contiene más del 50 % de un isómero único. Mediante el uso de técnicas conocidas, estos compuestos pueden aislarse en cualquiera de tales formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o aislamiento de los disolventes usados en la preparación sintética de tales compuestos.

La composición farmacéutica según una o más realizaciones de la invención puede comprender uno o más agentes farmacéuticos antiarrítmicos y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes activos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender partículas puras de agente farmacéutico antiarrítmico, puede comprender partículas puras de agente farmacéutico antiarrítmico junto con otras partículas, y/o puede comprender partículas que comprenden agente farmacéutico antiarrítmico y uno o más ingredientes activos y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, la composición farmacéutica según una o más realizaciones de la invención puede, si se desea, contener una combinación de agente farmacéutico antiarrítmico y uno o más agentes activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero sin limitación, agentes que pueden suministrarse a través de los pulmones.

Los agentes activos adicionales pueden comprender, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos (antagonistas de dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos contra la ansiedad (ansiolíticos), supresores del apetito, agentes antimigrañosos, contractantes musculares, antiinfecciosos adicionales (antivíricos, antifúngicos, vacunas) antiartríticos, antipalúdicos, antieméticos, anepilépticos, citocinas, factores de crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, fármacos cardiovasculares, antiarrítmicos, antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes hormonales, incluidos los anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucemiantes, agentes y suplementos nutricionales, suplementos de crecimiento, agentes antienteritis, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo adicional, cuando se administra por inhalación, puede actuar localmente o sistémicamente.

El agente activo adicional puede entrar en una de una serie de clases estructurales incluidas, pero sin limitación, moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos, y similares.

Los ejemplos de agentes activos adicionales adecuados para su uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, uno o más de calcitonina, anfotericina B, eritropoyetina (EPO), Factor VIII, Factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de la proteinasa alfa-1, elcatonina, factor estimulante de colonias de macrófagos- granulocitos (GM-CSF), hormona del crecimiento, hormona del crecimiento humano (HGH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de interleucina-1, interleucina-2, antagonista del receptor de interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, proinsulina, análogos de insulina (p. ej., insulina monoacilada como se describe en la patente de EE. UU. n.º 5.922.675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina que incluyen octreótido, vasopresina, hormona estimulante de folículos (FSH), factor de crecimiento somatotrofico (IGF), insulintropina, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de crecimiento de tejido, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento endotelial, hormona paratiroidea (PTH), péptido similar al glucagón timosina alfa 1, inhibidor de IIb/IIIa, antitripsina alfa-1, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA-4, bifosfonatos, anticuerpo del virus sincitial respiratorio, gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFFR), desoxirribonucleasa (DNasa), proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti-CMV, ácido 13-cis-retinoico, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davericina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, roquitamicina, andazitromicina y swinolida A; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amilofloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina y sitafloxacina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bacitracina, penemas; penicilinas que incluyen agentes sensibles a penicilinas como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a penicilinas como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos de microorganismos gramnegativos como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cillina y galampicilina; penicilinas antipseudomonales como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozil, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetilol, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotetano, cefinetazol, ceftazidima, loracarbef y moxalactama, monobactamas como aztreonam; y carbapenemas como imipenema, meropenema, isetionato de pentamidina, lidocaína, sulfato de metaproterenol, dipropionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetónido de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromolina de sodio, tartrato de ergotamina y, cuando sea aplicable, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los anteriores. En referencia a péptidos y proteínas, la invención pretende abarcar formas sintéticas, nativas, glicosiladas, no glicosiladas, pegiladas y fragmentos, derivados y análogos biológicamente activos de los mismos.

Los agentes activos adicionales para su uso en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico desnudas, vectores, partículas víricas asociadas, ADN o ARN de plásmido u otras construcciones de ácido nucleico de un tipo adecuado para la transfección o transformación de células, es decir, adecuado para terapia génica que incluye antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para su uso como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen los que figuran en la Physician's Desk Reference (edición más reciente).

Cuando se usa una combinación de agentes activos, los agentes se pueden proporcionar en combinación en una única especie de composición farmacéutica o individualmente en especies separadas de composiciones farmacéuticas.

La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la composición farmacéutica puede variar. La cantidad de agente o agentes farmacéuticos antiarrítmicos es típicamente al menos de aproximadamente 5 % en peso, tal como al menos aproximadamente 10 % en peso, al menos aproximadamente 20 % en peso, al menos aproximadamente 30 % en peso, al menos aproximadamente 40 % en peso, al menos aproximadamente 50 % en peso, al menos aproximadamente 60 % en peso, al menos aproximadamente 70 % en peso, o al menos aproximadamente 80 % en peso, de la cantidad total de la composición farmacéutica. La cantidad de agente o agentes farmacéuticos antiarrítmicos generalmente varía entre aproximadamente 0,1 % en peso y 100 % en peso, tal como aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 95 % en peso, aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 70 % en peso, o aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 60 % en peso.

Como se señaló anteriormente, la composición farmacéutica puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, lípidos, iones metálicos, tensioactivos, aminoácidos, carbohidratos, tampones, sales, polímeros y similares, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de lípidos incluyen, pero sin limitación, fosfolípidos, glicolípidos, gangliósido GM1, esfingomielina, ácido fosfatídico, cardiolipina; lípidos portadores de cadenas poliméricas tales como polietilenglicol, quitina, ácido hialurónico o polivinilpirrolidona; lípidos portadores de mono-, di- y polisacáridos sulfonados; ácidos grasos tales como ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico; colesterol, ésteres de colesterol y hemisuccinato de colesterol.

En una o más realizaciones, el fosfolípido comprende un fosfolípido saturado, tal como una o más fosfatidilcolinas. Son ejemplos de longitudes de cadena de acilo son 16: 0 y 18: 0 (es decir, palmitoilo y estearoilo). El contenido de fosfolípidos puede estar determinado por la actividad del agente activo, el modo de administración y otros factores.

Los fosfolípidos de fuentes naturales y sintéticas se pueden usar en cantidades variables. Cuando los fosfolípidos están presentes, la cantidad es típicamente suficiente para recubrir el agente o agentes activos con al menos una única capa molecular de fosfolípido. En general, el contenido de fosfolípidos oscila de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 99,9 % en peso, tal como aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 80 % en peso.

Generalmente, los fosfolípidos compatibles comprenden aquellos que tienen una transición de fase de gel a cristal líquido mayor de aproximadamente 40 °C, tal como mayor de aproximadamente 60 °C o mayor de aproximadamente 80 °C. Los fosfolípidos incorporados pueden ser de cadena relativamente larga (p. ej., lípidos saturados C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub>). Los fosfolípidos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidil, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilgliceroles, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidilcolina hidrogenada, E-100-3 (disponible en Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania), fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, fosfatidilinositoles saturados de cadena larga, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol y esfingomielina.

Los ejemplos de iones metálicos incluyen, pero sin limitación, cationes divalentes, incluidos calcio, magnesio, cinc, hierro y similares. Por ejemplo, cuando se usan fosfolípidos, la composición farmacéutica también puede comprender un catión polivalente, como se divulga en los documentos WO 01/85136y WO 01/85137. El catión polivalente puede estar presente en una cantidad eficaz para aumentar la temperatura de fusión (T<sub>m</sub>) del fosfolípido de tal forma que la composición farmacéutica exhiba una T<sub>m</sub> que es mayor que su temperatura de almacenamiento (T<sub>m</sub>) en al menos aproximadamente 20 °C, tal como al menos aproximadamente 40 °C. La relación molar de catión polivalente a fosfolípido puede ser al menos aproximadamente 0,05:1, tal como aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 2,0:1 o aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 1,0:1. Un ejemplo de la relación molar de catión polivalente: fosfolípido es aproximadamente 0,50:1. Cuando el catión polivalente es calcio, puede estar en forma de cloruro de calcio. Aunque los iones metálicos, tales como el calcio, a menudo se incluyen con fosfolípidos, no se requiere ninguno.

Como se señaló anteriormente, la composición farmacéutica puede incluir uno o más tensioactivos. Por ejemplo, uno o más tensioactivos pueden estar en la fase líquida, estando uno o más asociados con partículas sólidas o

- partículas de la composición. Por "asociado con" se entiende que las composiciones farmacéuticas pueden incorporar, adsorber, absorber, recubrirse o formarse con el tensioactivo. Los tensioactivos incluyen, entre otros, compuestos fluorados y no fluorados, tales como lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos iónicos y combinaciones de los mismos. Debe enfatizarse que, además de los tensioactivos mencionados anteriormente, los tensioactivos fluorados adecuados son compatibles con las enseñanzas del presente documento y pueden usarse para proporcionar las preparaciones deseadas.
- Los ejemplos de detergentes no iónicos incluyen, pero sin limitación, ésteres de sorbitán, incluidos trioleato de sorbitán (Span™ 85), sesquioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, polioxietileno(20)monolaurato de sorbitán y polioxietileno(20)monooleato de sorbitán, oleilpolioxietileno(2)éter, estearilpolioxietileno(2)éter, laurilpolioxietileno(4)éter, ésteres de glicerol y ésteres de sacarosa. Se pueden identificar fácilmente otros detergentes no iónicos adecuados usando Emulsifiers and Detergents de McCutcheon (McPublishing Co., Glen Rock, NJ).
- Los ejemplos de copolímeros de bloque incluyen, pero sin limitación, copolímeros dibloque y tribloque de polioxietileno y polioxipropileno, incluidos poloxámero 188 (Pluronic™ F-68), poloxámero 407 (Pluronic™ F-127) y poloxámero 338.
- Los ejemplos de tensioactivos iónicos incluyen, pero sin limitación, sulfosuccinato de sodio y jabones de ácidos grasos.
- Los ejemplos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, aminoácidos hidrófobos. El uso de aminoácidos como excipientes farmacéuticamente aceptables es conocido en la materia como se divulga en los documentos WO 95/31479, WO 96/32096 y WO 96/32149.
- Los ejemplos de carbohidratos incluyen, pero sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, monosacáridos tales como dextrosa (anhidra y monohidratada), galactosa, manitol, D-manosa, sorbitol, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa y similares; trisacáridos tales como rafinosa y similares; y otros carbohidratos tales como almidones (hidroxietil-almidón), ciclodextrinas y maltodextrinas.
- Los ejemplos de tampones incluyen, pero no sin limitación, tris o citrato.
- Los ejemplos de ácidos incluyen, pero sin limitación, ácidos carboxílicos.
- Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, sales de ácidos carboxílicos (p. ej., citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina, etc.), carbonato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio, y similares.
- Los ejemplos de sólidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, alcanfor y similares.
- La composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención también puede incluir un producto biocompatible, tal como polímero, copolímero o mezcla biodegradable u otra combinación de los mismos. A este respecto, los polímeros útiles comprenden polilactidas, polilactida-glicólidos, ciclodextrinas, poliácrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilalcoholes, polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, polisacáridos (dextranos, almidones, quitina, quitosano, etc.), ácido hialurónico y proteínas (albúmina, colágeno, gelatina, etc.). Los expertos en la materia apreciarán que, al seleccionar los polímeros apropiados, la eficacia de suministro de la composición y/o la estabilidad de las dispersiones se puede adaptar para optimizar la eficacia del agente o agentes farmacéuticos antiarrítmicos.
- Para soluciones, las composiciones pueden incluir uno o más ajustadores de osmolalidad, tales como cloruro de sodio. Por ejemplo, se puede añadir cloruro de sodio a las soluciones para ajustar la osmolalidad de la solución. En una o más realizaciones, una composición acuosa consiste esencialmente en el agente farmacéutico antiarrítmico, el ajustador de osmolalidad y agua.
- Las soluciones también pueden comprender un tampón o un agente de ajuste del pH, típicamente una sal preparada a partir de un ácido o base orgánico. Los tampones representativos comprenden sales de ácido orgánico de ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, Tris, clorhidrato de trometamina o tampones de fosfato. Por tanto, los tampones incluyen citratos, fosfatos, ftalatos y lactatos.
- Además de los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente, puede ser deseable añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición farmacéutica para mejorar la rigidez de las partículas, el rendimiento de producción, la dosis y depósito emitidos, la vida útil y la aceptación del paciente. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales incluyen, pero sin limitación: agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, tampones, agentes higroscópicos, antioxidantes y estabilizadores químicos. Además, se pueden usar diversos excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar estructura y forma a las

composiciones de partículas (p. ej., partículas de látex). A este respecto, se apreciará que los componentes rigidizadores pueden retirarse usando una técnica de postproducción tal como extracción selectiva con disolvente.

5 Las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención a menudo carecen de sabor. A este respecto, aunque los agentes de enmascaramiento del sabor se incluyen opcionalmente dentro de la composición, las composiciones a menudo no incluyen un agente de enmascaramiento del sabor y carecen de sabor incluso sin un agente de enmascaramiento del sabor.

Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir mezclas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las mezclas de carbohidratos y aminoácidos están dentro del alcance de la presente invención.

10 Las composiciones de una o más realizaciones de la presente invención pueden tomar diversas formas, tales como soluciones, polvos secos, polvos reconstituídos, suspensiones o dispersiones que comprenden una fase no acuosa, tales como propelentes (p. ej., clorofluorocarbono, hidrofluoroalcano).

Las soluciones de la presente invención son típicamente claras. A este respecto, muchos de los agentes farmacéuticos antiarrítmicos de la presente invención son solubles en agua.

15 En algunas realizaciones, la isotonicidad de la solución oscila de isotónica a isotonicidad fisiológica. La isotonicidad fisiológica es la isotonicidad de los fluidos fisiológicos.

Las composiciones tienen típicamente un pH que oscila de 3,5 a 8,0, tal como de 4,0 a 7,5, o de 4,5 a 7,0, o de 5,0 a 6,5.

20 Para los polvos secos, el contenido de humedad es típicamente menor de aproximadamente 15 % en peso, tal como menor de aproximadamente 10 % en peso, menor de aproximadamente 5 % en peso, menor de aproximadamente 2 % en peso, menor de aproximadamente 1 % en peso o menor de aproximadamente 0,5 % en peso. Tales polvos se describen en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419, WO 99/16420 y WO 99/16422.

25 En una versión, la composición farmacéutica comprende un agente farmacéutico antiarrítmico incorporado en una matriz de fosfolípidos. La composición farmacéutica puede comprender matrices de fosfolípidos que incorporan el agente activo y que están en forma de partículas que son microestructuras huecas y/o porosas, como se describe en los documentos WO 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 99/16422, WO 01/85136 y WO 01/85137 anteriormente mencionados. Las microestructuras huecas y/o porosas son útiles para suministrar el agente farmacéutico antiarrítmico a los pulmones porque la densidad, el tamaño y cualidades aerodinámicas de las microestructuras huecas y/o porosas facilitan el transporte a los pulmones profundos durante la inhalación de un usuario. Además, las microestructuras huecas y/o porosas basadas en fosfolípidos reducen las fuerzas de atracción entre las partículas, lo que hace que la composición farmacéutica sea más fácil de desaglomerar durante la aerosolización y mejora las propiedades de flujo de la composición farmacéutica, facilitando su procesamiento.

35 En una versión, la composición farmacéutica está compuesta de microestructuras huecas y/o porosas que tienen una densidad aparente de menos de aproximadamente  $1,0 \text{ g/cm}^3$ , menos de aproximadamente  $0,5 \text{ g/cm}^3$ , menos de aproximadamente  $0,3 \text{ g/cm}^3$ , menos de aproximadamente  $0,2 \text{ g/cm}^3$ , o menos de aproximadamente  $0,1 \text{ g/cm}^3$ . Al proporcionar partículas o partículas de baja densidad aparente, se reduce la masa mínima de polvo que se puede llenar en un recipiente de dosis unitaria, lo que elimina la necesidad de partículas portadoras. Es decir, la densidad relativamente baja de los polvos de una o más realizaciones de la presente invención proporciona la administración reproducible de compuestos farmacéuticos de dosis relativamente bajas. Además, la eliminación de partículas portadoras reducirá potencialmente el depósito en la garganta y cualquier efecto de "atragantamiento" o tos, ya que las partículas portadoras grandes, p. ej., partículas de lactosa, afectarán la garganta y las vías respiratorias superiores debido a su tamaño.

40 En algunos aspectos, la presente invención implica partículas de alta rugosidad. Por ejemplo, las partículas pueden tener una rugosidad mayor de 2, tal como mayor de 3, o mayor de 4, y la rugosidad puede oscilar de 2 a 15, tal como 3 a 10.

45 También se divulga en el presente documento una versión en la que la composición farmacéutica está en forma de polvo seco y está contenida dentro de un recipiente de dosis unitaria que se puede insertar en o cerca del aparato de aerosolización para aerosolizar la dosis unitaria de la composición farmacéutica. Esta versión es útil porque la forma de polvo seco puede almacenarse de manera estable en su recipiente de dosis unitaria durante un largo período de tiempo. En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención pueden ser estables durante al menos 2 años. En algunas versiones, no se requiere refrigeración para obtener estabilidad. En otras versiones, pueden usarse temperaturas reducidas, p. ej., a  $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$ , para prolongar el almacenamiento estable. En muchas versiones, la estabilidad al almacenamiento permite la aerosolización con una fuente de energía externa.

55 Se apreciará que las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden comprender una matriz estructural que exhibe, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones u orificios.

La forma absoluta (en oposición a la morfología) de la microestructura perforada generalmente no es crítica y cualquier configuración global que proporcione las características deseadas se contempla dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, algunas realizaciones comprenden formas aproximadamente esféricas. Sin embargo, las partículas colapsadas, deformadas o fracturadas también son compatibles.

- 5 En una versión, el agente farmacéutico antiarrítmico se incorpora en una matriz que forma una partícula discreta, y la composición farmacéutica comprende una pluralidad de partículas discretas. Las partículas discretas pueden dimensionarse para que se administren de manera eficaz y/o para que estén disponibles donde sea necesario. Por ejemplo, para una composición farmacéutica aerosolizable, las partículas son de un tamaño que permite aerosolizar las partículas y suministrarlas al tracto respiratorio de un usuario durante la inhalación del usuario.
- 10 El material de matriz puede comprender un material hidrófobo o parcialmente hidrófobo. Por ejemplo, el material de matriz puede comprender un lípido, tal como un fosfolípido, y/o un aminoácido hidrófobo, tal como leucina o trileucina. Se describen ejemplos de matrices de fosfolípidos en los documentos WO 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 01/85136 y WO 01/85137 y en las patentes de EE.UU. n.º 5.874.064; 5.855.913; 5.985.309; 6.503.480; y 7.473.433, y en la sol. publicada de EE. UU. n.º 20040156792.
- 15 Se describen ejemplos de matrices de aminoácidos hidrófobos en las patentes de EE. UU. n.º 6.372.258; 6.358.530 y 7.473.433.

Cuando se utilizan fosfolípidos como material de matriz, la composición farmacéutica también puede comprender un catión polivalente, como se divulga en los documentos WO 01/85136 y WO 01/85137.

- 20 Según otra realización, se controla la cinética de liberación de la composición que contiene un agente o agentes farmacéuticos antiarrítmicos. Según una o más realizaciones, las composiciones de la presente invención proporcionan la liberación inmediata del agente o agentes farmacéuticos antiarrítmicos. Como alternativa, las composiciones de otras realizaciones de la presente invención pueden proporcionarse como mezclas no homogéneas de agente activo incorporado en un material de matriz y agente activo no incorporado para proporcionar velocidades de liberación deseables de agente farmacéutico antiarrítmico. Según con esta realización,
- 25 los agentes farmacéuticos antiarrítmicos formulados usando el proceso de fabricación basado en emulsión de una o más realizaciones de la presente invención tienen utilidad en aplicaciones de liberación inmediata cuando se administran al tracto respiratorio. La liberación rápida se ve facilitada por: (a) el área superficial específica alta de los polvos porosos de baja densidad; (b) el pequeño tamaño de los cristales del fármaco que se incorporan a los mismos, y; (c) la baja energía superficial de las partículas.
- 30 Como alternativa, puede ser deseable diseñar la matriz de partículas de manera que se efectúe la liberación prolongada del agente o agentes activos. Esto puede ser particularmente deseable cuando el agente o agentes activos se despejan rápidamente de los pulmones o cuando se desea una liberación sostenida. Por ejemplo, la naturaleza del comportamiento de fase de las moléculas de fosfolípidos está influida por la naturaleza de su estructura química y/o los procedimientos de preparación de secado por pulverización de materia prima y las
- 35 condiciones de secado y los otros componentes de la composición utilizados. En el caso del secado por pulverización del agente o agentes activos solubilizados dentro de una vesícula unilamelar pequeña (SUV) o vesícula multilamelar (MLV), el agente o agentes activos se encapsulan en múltiples bicapas y se liberan durante un tiempo prolongado.

- 40 Por el contrario, el secado por pulverización de una materia prima compuesta de gotitas de emulsión y agente o agentes activos dispersos o disueltos de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria conduce a una matriz de fosfolípidos con un menor orden de largo alcance, facilitando así la liberación rápida. Si bien no está vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que esto se debe en parte al hecho de que el agente o agentes activos nunca se encapsulan formalmente en el fosfolípido, y al hecho de que el fosfolípido está inicialmente presente sobre la superficie de las gotas de emulsión como una monocapa (no una bicapa como en el caso de los liposomas). Las
- 45 partículas secadas por pulverización preparadas por el proceso de fabricación basado en emulsión de una o más realizaciones de la presente invención a menudo tienen un alto grado de desorden. Además, las partículas secadas por pulverización tienen típicamente energías superficiales bajas, donde se han observado valores tan bajos como 20 mN/m para partículas de DSPC secadas por pulverización (determinados por cromatografía de gases inversa). Los estudios de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) realizados con partículas de fosfolípidos secados
- 50 por pulverización también han mostrado un alto grado de desorden del lípido, con picos de dispersión diseminados y escalas de longitud que se extienden en algunos casos solo más allá de unos pocos vecinos más cercanos.

- Debe señalarse que una matriz que tiene una temperatura de transición de fase de gel a cristal líquido alta no es suficiente en sí misma para lograr la liberación sostenida del agente o agentes activos. Tener un orden suficiente para las estructuras bicapa también es importante para lograr una liberación sostenida. Para facilitar la liberación
- 55 rápida, se puede usar un sistema de emulsión de alta porosidad (área superficial alta) y una interacción mínima entre la sustancia farmacológica y el fosfolípido. El proceso de formación de la composición farmacéutica también puede incluir la adición de otros componentes de la composición (p. ej., también se contemplan pequeños polímeros tales como Pluronic F-68; carbohidratos, sales, hidrotropos) para romper la estructura de la bicapa.

Para lograr una liberación sostenida, se puede usar la incorporación del fosfolípido en forma de bicapa, especialmente si el agente activo está encapsulado en el mismo. En este caso, aumentar la  $T_m$  del fosfolípido puede proporcionar beneficios mediante la incorporación de contraiones divalentes o colesterol. Además, aumentar la interacción entre el fosfolípido y la sustancia farmacológica mediante la formación de pares de iones (producto activo cargado negativamente + estearilamina, producto activo cargado positivamente + fosfatidilglicerol) tendería a disminuir la tasa de disolución. Si el producto activo es anfifílico, las interacciones tensioactivo/tensioactivo también pueden retrasar la disolución activa.

La adición de contraiones divalentes (p. ej., iones de calcio o magnesio) a fosfatidilcolinas saturadas de cadena larga da como resultado una interacción entre la porción de fosfato cargada negativamente del grupo de cabeza dipolar y el ion metálico cargado positivamente. Esto da como resultado un desplazamiento del agua de hidratación y una condensación del empaquetamiento del grupo de cabeza lipídico del fosfolípido y las cadenas de acilo. Además, esto da como resultado un aumento en la  $T_m$  del fosfolípido. La disminución de la hidratación del grupo de cabeza puede tener profundos efectos sobre las propiedades de propagación de las partículas de fosfolípidos secados por pulverización en contacto con el agua. Una molécula de fosfatidilcolina completamente hidratada se difundirá muy lentamente a un cristal disperso por difusión molecular a través de la fase acuosa. El proceso es extremadamente lento porque la solubilidad del fosfolípido en agua es muy baja (aproximadamente  $10^{-10}$  mol/l para DPPC). Los intentos de la técnica anterior para superar este fenómeno incluyen homogeneizar los cristales en presencia del fosfolípido. En este caso, el alto grado de cizallamiento y el radio de curvatura de los cristales homogeneizados facilitan el recubrimiento del fosfolípido sobre los cristales. Por el contrario, los polvos de fosfolípidos "secos" según una o más realizaciones de esta invención pueden propagarse rápidamente cuando se ponen en contacto con una fase acuosa, recubriendo así cristales dispersos sin la necesidad de aplicar altas energías.

Por ejemplo, tras la reconstitución, la tensión superficial de las mezclas DSPC/Ca secadas por pulverización en la interfase aire/agua disminuye a valores de equilibrio (aproximadamente 20 mN/m) tan rápido como se puede tomar una medida. Por el contrario, los liposomas de DSPC disminuyen la tensión superficial (aproximadamente 50 mN/m) muy poco durante un período de horas, y es probable que esta reducción se deba a la presencia de productos de degradación por hidrólisis tales como los ácidos grasos libres en el fosfolípido. Los ácidos grasos de una cola pueden difundirse mucho más rápidamente a la interfase aire/agua que el compuesto original hidrofóbico. Por ello, la adición de iones de calcio a las fosfatidilcolinas puede facilitar la rápida encapsulación de fármacos cristalinos más rápidamente y con menor energía aplicada.

En otra versión, la composición farmacéutica comprende partículas de baja densidad logradas mediante cosecado por pulverización de nanocristales con una emulsión de perfluorocarbono en agua. Los nanocristales pueden formarse por precipitación y pueden, p. ej., oscilar en tamaño de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ . Los ejemplos de perfluorocarbonos incluyen, pero sin limitación, perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, perfluorooctileno, perfluorodecalina, perfluorobutileno.

De acuerdo con las enseñanzas del presente documento, las partículas pueden proporcionarse en un estado "seco". Es decir, en una o más realizaciones, las partículas poseerán un contenido de humedad que permite que el polvo permanezca química y físicamente estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente o reducida y que permanezca dispersable. A este respecto, hay poco o ningún cambio en el tamaño de partícula primaria, el contenido, la pureza y la distribución aerodinámica del tamaño de partícula.

Como tal, el contenido de humedad de las partículas es típicamente de menos de aproximadamente 10 % en peso, tal como menos de aproximadamente 6 % en peso, menos de aproximadamente 3 % en peso o menos de aproximadamente 1 % en peso. El contenido de humedad está, al menos en parte, dictado por la composición y está controlado por las condiciones de proceso empleadas, p. ej., temperatura de entrada, concentración de alimentación, tasa de bombeo y tipo de agente de soplado, concentración y postsecado. La reducción en el agua unida conduce a mejoras significativas en la dispersabilidad y fluidez de los polvos a base de fosfolípidos, lo que conduce a un potencial de suministro altamente eficaz de tensioactivos pulmonares en polvo o composición de partículas que comprende agente activo disperso en el fosfolípido. La dispersabilidad mejorada permite que se usen dispositivos DPI pasivos simples para suministrar eficazmente estos polvos.

Otra versión más de la composición farmacéutica incluye composiciones de partículas que pueden comprender, o pueden estar parcial o completamente recubiertas con, especies cargadas que prolongan el tiempo de residencia en el punto de contacto o potencian la penetración a través de las mucosas. Por ejemplo, se sabe que las cargas aniónicas favorecen la mucoadhesión, mientras que las cargas catiónicas se pueden usar para asociar la partícula formada con agentes bioactivos cargados negativamente, tales como material genético. Las cargas pueden conferirse mediante la asociación o incorporación de materiales polianiónicos o policatiónicos tales como ácidos poliacrílicos, polilisina, ácido poliláctico y quitosano.

En algunas versiones, la composición farmacéutica comprende partículas que tienen un diámetro mediano de masa de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , tal como menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , menos de aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  o menos de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Las partículas pueden tener un diámetro aerodinámico mediano de masa que oscila de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , tal como aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  a

aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ . Si las partículas son demasiado grandes, un porcentaje mayor de las partículas puede no llegar a los pulmones. Si las partículas son demasiado pequeñas, se puede exhalar un porcentaje mayor de las partículas.

5 Las dosis unitarias de las composiciones farmacéuticas pueden estar contenidas en un recipiente. Los ejemplos de recipientes incluyen, entre otros, jeringas, cápsulas, sello de llenado por soplado, blísteres, viales, ampollas o sistemas de cierre de recipientes hechos de metal, polímero (p. ej., plástico, elastómero), vidrio o similares. Por ejemplo, el vial puede ser un vial incoloro de vidrio de borosilicato de tipo I ISO 6R de 10 ml con un tapón siliconado de caucho de clorobutilo y una tapa de aluminio de tipo desprendible con cubierta de plástico de color.

10 El envase puede insertarse en un dispositivo de aerosolización. El envase puede tener una forma, tamaño y material adecuados para contener la composición farmacéutica y proporcionar la composición farmacéutica en condiciones utilizables. Por ejemplo, la cápsula o blíster pueden comprender una pared que comprende un material que no reacciona negativamente con la composición farmacéutica. Además, la pared puede comprender un material que permita que la cápsula se abra para permitir que la composición farmacéutica se aerosolice. En una versión, la pared comprende una o más de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMC combinada con polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, papel de aluminio o similares. En una versión, la cápsula puede comprender secciones adyacentes telescópicamente, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 4.247.066. El tamaño de la cápsula puede seleccionarse para contener adecuadamente la dosis de la composición farmacéutica. Los tamaños generalmente oscilan de tamaño 5 a tamaño 000 con diámetros exteriores que oscilan de aproximadamente 4,91 mm a 9,97 mm, las alturas oscilan de aproximadamente 11,10 mm a aproximadamente 26,14 mm y los volúmenes oscilan de aproximadamente 0,13 ml a aproximadamente 1,37 ml, respectivamente. Las cápsulas adecuadas están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Shionogi Qualicaps Co. en Nara, Japón y Capsugel en Greenwood, SC. Después del llenado, se puede colocar una porción superior sobre la porción inferior para formar una forma de cápsula y para contener el polvo dentro de la cápsula, como se describe en las patentes de EE.UU. n.º 4.846.876 y 6.357.490, y en el documento WO 00/07572. Después de que la porción superior se coloca sobre la porción inferior, la cápsula se puede sellar por precintado opcionalmente.

Para soluciones, la cantidad de la composición en la dosis unitaria típicamente oscila de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 15 ml, tal como de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 8 ml, o de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 6 ml.

30 Las composiciones de la presente invención pueden elaborarse mediante cualquiera de los diversos procedimientos y técnicas conocidos y disponibles para los expertos en la materia.

Por ejemplo, se puede elaborar una solución de agente farmacéutico antiarrítmico usando el siguiente procedimiento. Típicamente, el equipo de fabricación se esteriliza antes de su uso. Se puede añadir una porción del volumen final, p. ej., 70 % de disolvente, por ejemplo, agua para inyección, en un envase adecuado. Se puede añadir entonces un agente farmacéutico antiarrítmico. El agente farmacéutico antiarrítmico se puede mezclar hasta que se disuelva. Se puede añadir disolvente adicional para completar el volumen final del lote. El lote puede filtrarse, p. ej., a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vaso receptor esterilizado. Los componentes de llenado pueden esterilizarse antes de su uso para llenar el lote en viales, p. ej., viales de 10 ml.

40 Como ejemplo, la esterilización señalada anteriormente puede incluir lo siguiente. Se puede colocar una botella y tapa de vidrio de tipo 1 de 5 litros en una bolsa de autoclave y esterilizar a temperatura elevada, p. ej., 121 °C durante 15 minutos, usando un autoclave. De manera similar, los viales pueden colocarse en soportes adecuados, insertarse en una bolsa de autoclave y esterilizarse a temperatura elevada, p. ej., 121 °C durante 15 minutos, usando un autoclave. De manera similar, los tapones pueden colocarse en una bolsa de autoclave y esterilizarse a temperatura elevada, p. ej., 121 °C durante 15 minutos, usando un autoclave. Antes de la esterilización, se pueden unir filtros de esterilización al tubo, p. ej., un tubo de silicona de 2 mm de longitud y 7 mm x 13 mm. Se puede preparar una línea de llenado colocándola en una bolsa de autoclave y esterilizarla a temperatura elevada, p. ej., 121 °C durante 15 minutos, usando un autoclave.

La filtración señalada anteriormente puede implicar filtración en un área de trabajo de flujo laminar. La botella receptora y los filtros pueden montarse en el área de trabajo de flujo laminar.

50 El llenado señalado anteriormente también puede realizarse bajo protección de flujo laminar. La línea de llenado puede desenvolverse y colocarse en la botella receptora. Los viales y tapones esterilizados pueden desenvolverse bajo protección de flujo laminar. Cada vial puede llenarse, p. ej., hasta un llenado diana de 5 g, y taparse. Se puede aplicar un cuello a presión a cada vial. Los viales sellados pueden inspeccionarse en busca de fugas en los viales, precintos correctos y grietas.

55 Como otro ejemplo, se puede preparar un antiarrítmico liofilizando el antiarrítmico para formar un polvo para almacenamiento. El polvo se reconstituye entonces antes de su uso. Esta técnica puede usarse cuando el antiarrítmico es inestable en solución.

El disolvente para la solución a liofilizar puede comprender agua. La solución puede estar libre de excipientes. Por ejemplo, la solución puede estar libre de crioprotectores.

## ES 2 750 359 T3

En una o más realizaciones, se puede disolver una cantidad adecuada (p. ej., 120 g por litro de solución final) de sustancia farmacológica, p. ej., en aproximadamente el 75 % de la cantidad teórica total de agua para inyección bajo burbujeo de nitrógeno. El tiempo de disolución puede registrarse y la apariencia puede evaluarse.

5 Entonces, puede llevarse a cabo la dilución al volumen final con WFI. El volumen final puede ser verificado. La densidad, el pH, la endotoxina, la carga biológica y el contenido por UV se pueden medir tanto antes como después de la filtración estéril.

La solución puede filtrarse antes de liofilizar. Por ejemplo, se puede efectuar una filtración doble de 0,22  $\mu\text{m}$  antes del llenado. En los filtros pueden probarse integridad y punto de burbuja antes y después de la filtración.

10 Los viales prelavados y esterilizados en autoclave pueden llenarse asépticamente utilizando una línea de llenado automático hasta una diana de 5 ml por vial y taparse entonces parcialmente. La verificación en proceso de los volúmenes de llenado se puede realizar verificando el peso de llenado cada 15 minutos.

La liofilización se lleva a cabo generalmente dentro de aproximadamente 72 horas, tal como dentro de aproximadamente 8 horas, o dentro de aproximadamente 4 horas, después de la disolución.

15 En una o más realizaciones, la liofilización comprende congelar la solución para formar una solución congelada. La solución congelada se mantiene típicamente a una temperatura inicial que oscila de aproximadamente  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tal como aproximadamente  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durante el período de temperatura inicial, la presión alrededor de la solución congelada es típicamente la presión atmosférica. El período de temperatura inicial oscila típicamente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, tal como aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 3 horas, o aproximadamente 2 horas.

20 La liofilización puede comprender además elevar la temperatura de la solución congelada a una primera temperatura predeterminada, que puede oscilar de aproximadamente  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tal como aproximadamente  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El tiempo para la rampa de calentamiento desde la temperatura inicial hasta la primera temperatura predeterminada generalmente oscila de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas, tal como de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas.

25 Durante el primer período de temperatura predeterminado, la presión alrededor de la solución oscila típicamente de aproximadamente 100  $\mu\text{bar}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{bar}$ , tal como de aproximadamente 150  $\mu\text{bar}$  a aproximadamente 225  $\mu\text{bar}$ . La solución puede mantenerse a la primera temperatura predeterminada durante un período que oscila de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 30 horas, tal como de aproximadamente 24 horas.

30 La liofilización puede comprender además elevar la temperatura de la solución a una segunda temperatura predeterminada, que puede oscilar de aproximadamente  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tal como aproximadamente  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durante el segundo período de temperatura predeterminado, la presión alrededor de la solución congelada oscila típicamente de aproximadamente 100  $\mu\text{bar}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{bar}$ , tal como de aproximadamente 150  $\mu\text{bar}$  a aproximadamente 225  $\mu\text{bar}$ . La solución puede mantenerse a la segunda temperatura predeterminada durante un período que oscila de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas.

35 En vista de lo anterior, el ciclo de liofilización puede comprender una rampa de congelación, por ejemplo, de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 65 minutos, seguida de un baño de congelación, p. ej., a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. El secado primario se puede lograr con una rampa de calentamiento, p. ej., de  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 8 horas, seguida de un mantenimiento de la temperatura, p. ej., a  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas a una presión de 200  $\mu\text{bar}$ . El secado secundario se puede lograr con una rampa de calentamiento, p. ej., de  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 15 minutos, seguida de un mantenimiento de la temperatura a  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas a una presión de 200  $\mu\text{bar}$ . Al final del ciclo de liofilización, el vacío se puede romper con nitrógeno estéril y los viales se pueden tapar automáticamente.

40 El contenido de agua del polvo liofilizado es típicamente menor de aproximadamente 7 % en peso, tal como menor de aproximadamente 5 % en peso, menor de aproximadamente 4 % en peso, menor de aproximadamente 3 % en peso, menor de aproximadamente 2 % en peso o menor de aproximadamente 1 % en peso.

El polvo es capaz de reconstituirse con agua a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y 1,0 atmósfera y con agitación manual, en menos de aproximadamente 60 segundos, tal como menos de aproximadamente 30 segundos, menos de aproximadamente 15 segundos o menos de aproximadamente 10 segundos.

45 El polvo típicamente tiene un área superficial específica grande que facilita la reconstitución. El área superficial específica oscila típicamente de aproximadamente  $5\text{ m}^2/\text{g}$  a aproximadamente  $20\text{ m}^2/\text{g}$ , tal como aproximadamente  $8\text{ m}^2/\text{g}$  a  $15\text{ m}^2/\text{g}$ , o aproximadamente  $10\text{ m}^2/\text{g}$  a  $12\text{ m}^2/\text{g}$ .

Tras la reconstitución con agua, la solución de agente farmacéutico antiarrítmico tiene típicamente un pH que oscila de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 6.

También se divulga en el presente documento, para polvos secos, que la composición puede formarse mediante secado por pulverización, liofilización, molienda (p. ej., molienda en húmedo, molienda en seco) y similares.

5 En el secado por pulverización, la preparación para secar por pulverización o materia prima puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, suspensión, dispersión coloidal o pasta que puede atomizarse usando el aparato de secado por pulverización seleccionado. En el caso de agentes insolubles, la materia prima puede comprender una suspensión como se describe anteriormente. Como alternativa, se puede utilizar una solución diluida y/o uno o más disolventes en la materia prima. En una o más realizaciones, la materia prima comprenderá un sistema coloidal tal como una emulsión, emulsión inversa, microemulsión, emulsión múltiple, dispersión de partículas o suspensión.

10 En una versión, el agente farmacéutico antiarrítmico y el material de matriz se añaden a una materia prima acuosa para formar una solución, suspensión o emulsión de materia prima. La materia prima se seca entonces por pulverización para producir partículas secas que comprenden el material de matriz y el agente farmacéutico antiarrítmico. Los procesos de secado por pulverización adecuados son conocidos en la materia, por ejemplo, como se divulga en los documentos WO 99/16419 y las patentes de EE. UU. n.º 6.077.543; 6.051.256; 6.001.336; 5.985.248 y 5.976.574.

15 Cualesquiera que sean los componentes seleccionados, la primera etapa en la producción de partículas típicamente comprende la preparación de la materia prima. Si se pretende que una partícula basada en fosfolípidos actúe como un portador para el agente farmacéutico antiarrítmico, el agente o agentes activos seleccionados pueden introducirse en un líquido, tal como agua, para producir una suspensión concentrada. La concentración del agente farmacéutico antiarrítmico y los agentes activos opcionales típicamente depende de la cantidad de agente requerida en el polvo final y del rendimiento del dispositivo de suministro empleado (p. ej., la dosis de partículas finas para un inhalador de dosis medida (MDI) o un inhalador de polvo seco (DPI)).

20 Cualquier agente o agentes activos adicionales pueden incorporarse en una única preparación de materia prima y secarse por pulverización para proporcionar una única especie de composición farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes activos. A la inversa, se podrían añadir agentes activos individuales a soluciones madre separadas y secar por pulverización por separado para proporcionar una pluralidad de especies de composición farmacéutica con diferentes composiciones. Estas especies individuales podrían añadirse al medio de suspensión o al compartimiento dispensador de polvo seco en cualquier proporción deseada y colocarse en el sistema de suministro de aerosol como se describe a continuación.

30 El catión polivalente puede combinarse con la suspensión de agente farmacéutico antiarrítmico, combinarse con la emulsión de fosfolípidos, o combinarse con una emulsión de aceite en agua formada en un vaso separado. El agente farmacéutico antiarrítmico también puede dispersarse directamente en la emulsión.

35 Por ejemplo, el catión polivalente y el fosfolípido se pueden homogeneizar en agua destilada caliente (p. ej., 70 °C) usando un mezclador mecánico de alto cizallamiento adecuado (p. ej., mezclador Ultra-Turrax modelo T-25) a 8000 rpm durante 2 a 5 min. Típicamente, se añaden gota a gota de 5 a 25 g de fluorocarbono a la solución de tensioactivo disperso mientras se mezcla. La emulsión de perfluorocarbono en agua que contiene un catión polivalente resultante puede procesarse usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de partícula. Típicamente, la emulsión se procesa durante cinco pases discretos de 12.000 a 18.000 PSI y se mantiene a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C.

40 Cuando el catión polivalente se combina con una emulsión de aceite en agua, la estabilidad de la dispersión y la dispersabilidad de la composición farmacéutica secada por pulverización se pueden mejorar usando un agente espumante como se describe en el documento WO 99/16419. Este proceso forma una emulsión, opcionalmente estabilizada por un tensioactivo incorporado, que típicamente comprende gotas submicrométricas de agente espumante inmiscible con agua dispersas en una fase acuosa continua. El agente espumante puede ser un compuesto fluorado (p. ej., perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, perfluorooctileno, perfluorodecalina, perfluorobutiletano) que se vaporiza durante el proceso de secado por pulverización, dejando partículas generalmente huecas, porosas, aerodinámicamente ligeras. Otros agentes espumantes líquidos adecuados incluyen aceites no fluorados, cloroformo, fluorocarbonos Freon®, acetato de etilo, alcoholes, hidrocarburos, nitrógeno y gases de dióxido de carbono. El agente espumante se puede emulsionar con un fosfolípido.

50 Aunque las composiciones farmacéuticas pueden formarse usando un agente espumante como se describe anteriormente, se apreciará que, en algunos casos, no se requiere un agente espumante adicional y se secan por pulverización directamente una dispersión acuosa del agente farmacéutico antiarrítmico y/o excipientes y tensioactivo o tensioactivos farmacéuticamente aceptables. En tales casos, la composición farmacéutica puede poseer ciertas propiedades fisicoquímicas (p. ej., alta cristalinidad, temperatura de fusión elevada, actividad superficial, etc.) que la hacen particularmente adecuada para su uso en tales técnicas.

55 Según sea necesario, pueden dispersarse cotensioactivos tales como poloxámero 188 o Span 80 en esta solución adjunta. Además, también se pueden añadir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como azúcares y almidones.

La materia o materias prima se pueden alimentar entonces a un secador por pulverización. Típicamente, la materia prima se pulveriza en una corriente de aire filtrado caliente que evapora el disolvente y transporta el producto seco a un colector. El aire gastado se evacúa entonces con el disolvente. Los secadores por pulverización comerciales fabricados por Buchi Ltd. o Niro Corp. pueden modificarse para su uso para producir la composición farmacéutica.

5 Los ejemplos de procedimientos y sistemas de secado por pulverización adecuados para preparar los polvos secos de una o más realizaciones de la presente invención se divulgan en las patentes de EE. UU. n.º 6.077.543; 6.051.256; 6.001.336; 5.985.248 y 5.976.574.

10 Las condiciones operativas del secador por pulverización, como la temperatura de entrada y salida, la tasa de alimentación, la presión de atomización, el caudal del aire de secado y la configuración de la boquilla se pueden ajustar para producir el tamaño de partícula requerido y el rendimiento de producción de las partículas secas resultantes. La selección del aparato y las condiciones de procesamiento apropiados están dentro del ámbito de un experto en la técnica en vista de las enseñanzas de este documento y pueden realizarse sin experimentación indebida. Los ajustes ejemplares son los siguientes: una temperatura de entrada de aire entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 170 °C; una salida de aire entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C; una 15 tasa de alimentación entre aproximadamente 3 ml/min y aproximadamente 15 ml/min; un flujo de aire de aspiración de aproximadamente 300 l/min; y un caudal de aire de atomización entre aproximadamente 25/min y aproximadamente 50 l/min. Los ajustes, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de equipo usado. En cualquier caso, el uso de estos y otros procedimientos similares permite la formación de partículas aerodinámicamente ligeras con diámetros apropiados para el depósito de aerosoles en el pulmón.

20 Se pueden formar microestructuras huecas y/o porosas mediante secado por pulverización, como se divulga en el documento WO 99/16419. El proceso de secado por pulverización puede dar como resultado la formación de una composición farmacéutica que comprende partículas que tienen una pared porosa relativamente delgada que define un gran vacío interno. El proceso de secado por pulverización también es a menudo ventajoso sobre otros procesos porque las partículas formadas tienen menos probabilidades de romperse durante el procesamiento o la 25 desaglomeración.

Las composiciones farmacéuticas útiles en una o más realizaciones de la presente invención pueden formarse como alternativa por liofilización. La liofilización es un proceso de secado por congelación en el que el agua se sublima de la composición después de congelarse. El proceso de liofilización a menudo se usa porque los productos biológicos y farmacéuticos que son relativamente inestables en una solución acuosa pueden secarse sin exposición a 30 temperaturas elevadas y almacenarse entonces en un estado seco donde hay menos problemas de estabilidad. Con respecto a una o más realizaciones de la presente invención, tales técnicas son particularmente compatibles con la incorporación de péptidos, proteínas, material genético y otras macromoléculas naturales y sintéticas en composiciones farmacéuticas sin comprometer la actividad fisiológica. La torta liofilizada que contiene una estructura fina similar a la espuma puede micronizarse usando técnicas conocidas en la materia para proporcionar partículas 35 del tamaño deseado.

Las composiciones de una o más realizaciones de la presente invención se administran por inhalación.

Además, las dosis de composición que se inhalan son típicamente mucho menores que las administradas por otras vías y requeridas para obtener efectos similares, debido a la orientación eficaz de la composición inhalada al corazón.

40 En una o más realizaciones de la invención, se administra una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico antiarrítmico a los pulmones de un paciente necesitado de ello. Por ejemplo, el paciente puede haber sido diagnosticado con una arritmia. Los ejemplos de arritmias incluyen, pero sin limitación, taquicardia, taquicardia supraventricular (TSV), taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), fibrilación auricular (FA), fibrilación auricular paroxística (FAP), fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular persistente, aleteo auricular, aleteo auricular 45 paroxístico y fibrilación auricular solitaria.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención pueden usarse para tratar y/o proporcionar profilaxis para un amplio intervalo de pacientes. Un paciente adecuado para recibir tratamiento y/o profilaxis como se describe en el presente documento es cualquier paciente mamífero necesitado de ello, preferiblemente dicho mamífero es un ser humano. Los ejemplos de pacientes incluyen, pero sin limitación, 50 pacientes pediátricos, pacientes adultos y pacientes geriátricos. En algunas realizaciones, la composición se pretende solo como un tratamiento para la resolución rápida de los síntomas y no se toma como un preventivo, es decir, cuando el paciente está bien, no hay necesidad de fármaco, esto hace que la terapia sea más eficaz y segura debido a dosis esporádicas o intermitentes, y centrada en reducir los síntomas incapacitantes.

La dosificación necesaria y la frecuencia de dosificación del agente farmacéutico antiarrítmico dependen de la 55 composición y concentración del agente farmacéutico antiarrítmico dentro de la composición. En algunos casos, la dosis es menor que su dosis intravenosa normal. La dosis pulmonar es similar a las dosis intracardíacas. La inhalación evita la dilución del fármaco en el cuerpo en comparación con la dosificación intravenosa u oral.

- La inhalación también evita el metabolismo, tal como el metabolismo hepático. Por ejemplo, los bloqueadores de los canales de calcio, tales como el diltiazem, experimentan un metabolismo hepático significativo cuando se toman por vía oral. La inhalación permite el suministro rápido del compuesto diltiazem original al corazón como un bolo. Sorprendentemente, la administración por inhalación de diltiazem a través de la vía de inhalación según la presente invención convertía la fibrilación auricular en ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca reducida. Por tanto, la administración por inhalación de diltiazem es útil para tratar tanto la fibrilación auricular como la taquicardia supraventricular (TSV). Por el contrario, la administración intravenosa de diltiazem típicamente solo se usa para convertir TSV a ritmo sinusal normal y en fibrilación auricular para reducir la frecuencia cardíaca (no para convertir a ritmo sinusal normal).
- La inhalación también evita el metabolismo de los glóbulos rojos. Por ejemplo, la dilución reducida y la vía corta asociada con la inhalación reducen el metabolismo de los glóbulos rojos del esmolol.
- La inhalación también puede evitar la reducción de la presión sanguínea y el desmayo. Por ejemplo, la administración IV de betabloqueantes, tales como el esmolol, puede reducir la presión arterial media (PAM). La inhalación permite el suministro rápido de esmolol sin reducir la PAM. Como resultado, la inhalación de betabloqueantes puede dar como resultado una PAM de 10 mm Hg a 20 mm Hg mayor que la PAM resultante de la administración IV del mismo betabloqueante.
- Con la cardioterapia inhalada, el fármaco se dirige al corazón desde los pulmones como un bolo. Así, el corazón ve una alta concentración. El fármaco se diluye rápidamente a medida que pasa a través del corazón, pero el tiempo de exposición es suficiente para la acción farmacológica deseada. Una vez que el fármaco pasa a través del corazón, la concentración del fármaco en la sangre global está por debajo de la concentración terapéutica y se considera ineficaz. La ventana terapéutica es el intervalo de dosificación de un fármaco o de su concentración en un sistema corporal que proporciona una terapia segura y eficaz. Cualquier cosa por debajo de la cantidad mínima es subterapéutica y, por ello, ineficaz en esa concentración. En vista de la dilución, se minimizan los efectos secundarios no deseados.
- En una versión, el antiarrítmico puede administrarse diariamente. En esta versión, la dosis diaria de agente farmacéutico antiarrítmico oscila de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg, tal como aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 300 mg y de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 200 mg.
- La dosis puede administrarse durante una inhalación única o puede administrarse durante varias inhalaciones. Las fluctuaciones de la concentración del agente farmacéutico antiarrítmico pueden reducirse administrando la composición farmacéutica con mayor frecuencia o pueden aumentarse administrando la composición farmacéutica con menos frecuencia. Por lo tanto, la composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención se puede administrar de aproximadamente cuatro veces al día a aproximadamente una vez al mes, tal como aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada dos días a aproximadamente una vez a la semana, y aproximadamente una vez por semana.
- Para tratar a un paciente que padece una arritmia, la cantidad por dosis de agente farmacéutico antiarrítmico administrado puede ser una cantidad que es eficaz para tratar la arritmia. La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico para el tratamiento de la arritmia generalmente será mayor que la usada para la prevención, y típicamente oscilará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 6 mg/kg, tal como entre aproximadamente 0,002 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg. kg, o de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 4 mg/kg. En un régimen de tratamiento ejemplar, la formulación de acuerdo con una o más realizaciones de la invención puede administrarse de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces al día, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces al día. En general, la dosis de agente farmacéutico antiarrítmico suministrado a un paciente oscilará de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg, tal como de aproximadamente 0,2 mg a 500 mg diarios, dependiendo de la afección a tratar, la edad y el peso del paciente, y similares.
- Por ejemplo, la presente invención puede implicar una inhalación de seguimiento si no se produce cardioversión después de una inhalación inicial. Típicamente, si no se produce cardioversión dentro de los 30 minutos posteriores a la inhalación inicial, la dosificación de seguimiento es mayor o igual que la dosificación inicial.
- La dosificación puede guiarse por cómo se siente el paciente. También o como alternativa, la dosificación puede estar guiada por un ECG portátil. Por ejemplo, la dosificación puede estar guiada por un monitor Holter.
- En otra versión, la composición farmacéutica se administra profilácticamente a un paciente que es probable que desarrolle una arritmia. Por ejemplo, un paciente que tiene un historial de arritmias puede tratarse profilácticamente con una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico antiarrítmico para reducir la probabilidad de desarrollar una arritmia.
- La composición farmacéutica puede administrarse a un paciente en cualquier régimen que sea eficaz para prevenir una arritmia. Los regímenes profilácticos ilustrativos incluyen la administración de un agente farmacéutico antiarrítmico como se describe en el presente documento de 1 a 21 veces por semana.

- Si bien no se desea limitarse por la teoría, al proporcionar el agente farmacéutico antiarrítmico de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, la exposición sistémica del agente farmacéutico antiarrítmico puede reducirse evitando la dilución inicial. Como se señaló anteriormente, el agente farmacéutico antiarrítmico se diluye a medida que pasa a través del corazón. Por tanto, se cree que la administración por inhalación de un agente farmacéutico antiarrítmico es más segura que el suministro intravenoso.
- 5 En otro aspecto, un procedimiento de administración comprende administrar a pacientes con respiración libre por medio de un dispositivo y/o sistema generador de aerosol para la administración de medicamentos en aerosol tales como los divulgados en las solicitudes publicadas en los Estados Unidos n.º 20050235987, 20050211253, 20050211245, 20040035413y 20040011358.
- 10 En una versión, la composición farmacéutica puede suministrarse a los pulmones de un paciente en forma de polvo seco. Por consiguiente, la composición farmacéutica comprende un polvo seco que puede administrarse eficazmente a los pulmones profundos o a otro sitio diana. Esta composición farmacéutica está en forma de un polvo seco que comprende partículas que tienen un tamaño seleccionado para permitir la penetración en los alvéolos de los pulmones.
- 15 En algunos casos, es deseable suministrar una dosis unitaria, tales como dosis de 0,1 mg o 100 mg o mayores de un agente farmacéutico antiarrítmico al pulmón en una única inhalación. Las partículas de polvo seco de fosfolípidos huecas y/o porosas descritas anteriormente permiten suministrar dosis de aproximadamente 5 mg o mayores, a menudo mayores de aproximadamente 10 mg, y a veces mayores de aproximadamente 15 mg, en una única inhalación y de manera ventajosa. Como alternativa, se puede suministrar una dosificación en dos o más inhalaciones, tales como 1 a 6, 1 a 5, o 1 a 4 inhalaciones. Por ejemplo, se puede suministrar una dosificación de 20 10 mg proporcionando dos dosis unitarias de 5 mg cada una, y las dos dosis unitarias se pueden inhalar por separado. En ciertas realizaciones, la dosis global del agente farmacéutico antiarrítmico oscila de 0,1 mg a 200 mg, tal como de 0,5 mg a 150 mg, o de 1 mg a 100 mg.
- 25 El tiempo de dosificación es típicamente corto. Para los nebulizadores, el tiempo de dosificación habitualmente oscila de 1 minuto a 20 minutos, tal como de 2 minutos a 15 minutos, o de 3 minutos a 10 minutos. Con respecto a los polvos secos, para una única cápsula, el tiempo de dosificación total es normalmente menor de aproximadamente 1 minuto. Por tanto, el tiempo de dosificación puede ser menor de aproximadamente 5 min, tal como menor de aproximadamente 4 min, menor de aproximadamente 3 min, menor de aproximadamente 2 min o menor de aproximadamente 1 min.
- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de falta de aliento, palpitaciones cardíacas y frecuencia cardíaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico dentro de las dos horas, tales como dentro de una hora, 30 minutos o dentro de los 15 minutos 35 posteriores al autodiagnóstico.
- En ciertas realizaciones, el paciente puede autotitularse. Por ejemplo, el paciente puede autoadministrarse, p. ej., usando un nebulizador, hasta que desaparezcan los síntomas incapacitantes. En algunos casos, la autoadministración continúa hasta que el paciente ya no siente palpitaciones cardíacas.
- 40 El tiempo para el inicio de la acción también es típicamente corto. Por ejemplo, el paciente puede tener un ritmo sinusal normal dentro de los 20 minutos posteriores al inicio de la administración, tal como dentro de los 15 minutos, dentro de los 10 minutos o dentro de los 5 minutos posteriores al inicio de la administración. El inicio rápido de la acción es ventajoso porque cuanto más tiempo ha tenido arritmia un paciente, más tiempo se tarda típicamente en convertir al paciente al ritmo sinusal normal.
- 45 En algunas realizaciones, el procedimiento de la presente invención permite al paciente evitar otras terapias, tales como ablación y/o cardioversión eléctrica. En otras realizaciones, el procedimiento de la presente invención se usa en combinación con otras terapias, tales como antes o después de la terapia de ablación y/o cardioversión eléctrica.
- 50 Las composiciones farmacéuticas en dispersión pueden administrarse usando un dispositivo de aerosolización. El dispositivo de aerosolización puede ser un nebulizador, un inhalador de dosis medida, un dispositivo de instilación de dosis líquida o un inhalador de polvo seco. La composición farmacéutica puede administrarse mediante un nebulizador como se describe en el documento WO 99/16420, mediante un inhalador de dosis medida como se describe en el documento WO 99/16422, mediante un aparato de instilación de dosis líquida como se describe en el documento WO 99/16421 y mediante un inhalador de polvo seco como se describe en las solicitudes publicadas en los Estados Unidos n.º 20020017295 y 20040105820, WO 99/16419 , WO 02/83220 , y la patente de EE. UU. n.º 6.546.929 . Como tal, un inhalador puede comprender un contenedor que contiene las partículas o partículas y 55 propelente, y en el que el inhalador comprende una válvula de medida en comunicación con un interior del contenedor. El propelente puede ser un hidrofluoroalcano.
- Las formulaciones de la presente invención se pueden administrar con nebulizadores, como el divulgado en el documento PCT WO 99/16420, para proporcionar un medicamento en aerosol que se puede administrar a los

conductos de aire pulmonar de un paciente necesitado de ello. Los nebulizadores son conocidos en la materia y podrían emplearse fácilmente para la administración de las formulaciones reivindicadas sin experimentación indebida. Los nebulizadores activados por respiración, así como aquellos que comprenden otros tipos de mejoras que se han desarrollado, o se desarrollarán, también son compatibles con las formulaciones de la presente invención y se contemplan dentro del alcance de las mismas.

Los nebulizadores confieren energía a una formulación farmacéutica líquida para aerosolizar el líquido y permitir el suministro al sistema pulmonar, p. ej., los pulmones, de un paciente. Un nebulizador comprende un sistema de suministro de líquido, tal como un envase que tiene un depósito que contiene una formulación farmacéutica líquida. La formulación farmacéutica líquida generalmente comprende un agente activo que está en solución o suspendido dentro de un medio líquido.

En un tipo de nebulizador, generalmente denominado nebulizador de chorro, el gas comprimido se fuerza a través de un orificio en el envase. El gas comprimido fuerza la extracción del líquido a través de una boquilla, y el líquido extraído se mezcla con el gas que fluye para formar gotitas de aerosol. Se administra entonces una nube de gotitas al tracto respiratorio del paciente.

En otro tipo de nebulizador, generalmente denominado nebulizador de malla vibratoria, la energía, tal como la energía mecánica, hace vibrar una malla. Esta vibración de la malla aerosoliza la formulación farmacéutica líquida para crear una nube de aerosol que se administra a los pulmones del paciente.

Como alternativa o adicionalmente, la formulación farmacéutica puede estar en forma líquida y puede aerosolizarse usando un nebulizador como se describe en el documento WO 2004/071368, así como las solicitudes publicadas en los Estados Unidos n.º 2004/0011358 y 2004/0035413. Otros ejemplos de nebulizadores incluyen, pero sin limitación, los nebulizadores Aeroneb®Go o Aeroneb®Pro, disponibles en Aerogen Ltd. de Galway, Irlanda; PARI eFlow y otros nebulizadores PARI disponibles en PARI Respiratory Equipment, Inc. de Midlothian, Va.; el nebulizador Lumiscope® 6600 o 6610 disponible en Lumiscope Company, Inc. de East Brunswick, NJ; y el Omron NE-U22 disponible en Omron Healthcare, Inc. de Kyoto, Japón.

Se ha encontrado que un nebulizador del tipo de malla vibratoria, tal como uno que forma gotitas sin el uso de gas comprimido, tal como el Aeroneb® Pro, proporciona una mejora inesperada en la eficacia y consistencia de la dosificación. Al generar gotitas finas usando una membrana vibrante perforada o no perforada, en lugar de introducir aire comprimido, la formulación farmacéutica en aerosol se puede introducir sin afectar sustancialmente las características del flujo. Además, las gotitas generadas cuando se usa un nebulizador de este tipo se introducen a baja velocidad, disminuyendo así la probabilidad de que las gotitas se dirijan a una región no deseada.

En otro tipo de nebulizador, se generan ondas ultrasónicas para hacer vibrar directamente y aerosolizar la formulación farmacéutica.

Como se señaló anteriormente, la presente invención también puede implicar un inhalador de polvo seco. Se describe una versión específica de un aparato de aerosolización de polvo seco en las patentes de EE. UU. n.º 4.069.819 y 4.995.385. Se describe otro dispositivo útil, que tiene una cámara que está dimensionada y conformada para recibir una cápsula de modo que la cápsula sea ortogonal a la dirección de inhalación, en la patente de EE. UU. 3.991.761. Como también se describe en la patente de EE. UU. n.º 3.991.761, un mecanismo de perforación puede perforar ambos extremos de la cápsula. En otra versión, una cámara puede recibir una cápsula de manera que el aire fluya a través de la cápsula como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 4.338.931 y 5.619.985. En otra versión, la aerosolización de la composición farmacéutica se puede lograr mediante gas a presión que fluye a través de las entradas, como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5.458.135; 5.785.049; y 6.257.233, o propelente, como se describe en el documento WO 00/72904 y la patente de EE. UU. n.º 4.114.615. Estos tipos de inhaladores de polvo seco generalmente se denominan inhaladores activos de polvo seco.

Otros inhaladores de polvo seco incluyen los disponibles en Boehringer Ingelheim (p. ej., el inhalador Respimat), Hovione (p. ej., el inhalador FlowCaps), Plastiapae (p. ej., el inhalador Osmohaler) y MicroDose. La presente invención también puede utilizar dispositivos de aerosol de condensación, disponibles en Alexza, Mountain View, CA. Se divulga aún otro inhalador útil en el documento WO 2008/051621.

Las formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también pueden administrarse a los pulmones de un paciente mediante aerosolización, tal como con un inhalador de dosis medida. El uso de tales formulaciones proporciona una reproducibilidad de dosis superior y un depósito pulmonar mejorado como se divulga en el documento WO 99/16422. Los MDI son conocidos en la materia y podrían emplearse fácilmente para la administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación indebida. Los MDI activados por respiración y los MDI presurizados (pMDI), así como aquellos que comprenden otros tipos de mejoras que se han desarrollado o se desarrollarán, también son compatibles con las formulaciones de la presente invención y, como tales, se consideran dentro del alcance de la misma.

Junto con los DPI, los MDI y los nebulizadores, se apreciará que las formulaciones de una o más realizaciones de la presente invención se pueden usar junto con la instilación de dosis líquida o técnicas de LDI como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 99/16421. La instilación de dosis líquida implica la administración directa de una

formulación al pulmón. Con respecto a LDI, las formulaciones se usan preferiblemente junto con ventilación líquida parcial o ventilación líquida total. Además, una o más realizaciones de la presente invención pueden comprender además introducir una cantidad terapéuticamente beneficiosa de un gas fisiológicamente aceptable (tal como óxido nítrico u oxígeno) en la microdispersión farmacéutica antes, durante o después de la administración.

- 5 La composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención tiene típicamente una eficacia de dosis emitida mejorada. Por consiguiente, se pueden suministrar altas dosis de la composición farmacéutica usando una variedad de dispositivos y técnicas de aerosolización.

10 La dosis emitida (DE) de las partículas de la presente invención puede ser mayor de aproximadamente 30 %, tal como mayor de aproximadamente 40 %, mayor de aproximadamente 50 %, mayor de aproximadamente 60 % o mayor de aproximadamente 70 %.

Una o más realizaciones están dirigidas a kits. Por ejemplo, el kit puede incluir un dispositivo de aerosolización y un envase, p. ej., un recipiente de dosis unitaria, que contiene un agente farmacéutico antiarrítmico en aerosol, p. ej., polvo líquido o seco.

15 El kit puede comprender además un paquete, tal como una bolsa, que contiene el dispositivo de aerosolización y el envase.

En vista de lo anterior, la presente invención implica procedimientos para tratar episodios agudos y/o arritmias crónicas. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende un tratamiento agudo después de la detección de arritmia auricular.

20 Este procedimiento de tratamiento da como resultado un perfil farmacocinético pulsátil y un efecto farmacodinámico transitorio que imita el efecto de una vía intravenosa. Este procedimiento suministra altas concentraciones de fármacos que son seguras y eficaces para el corazón, mientras que la distribución al resto del cuerpo da como resultado que el fármaco se diluya a niveles subterapéuticos. Este procedimiento es la vía más corta de suministro al corazón junto a la inyección intracardiaca. Esto proporciona la conveniencia de la autoadministración como el enfoque de "píldora en el bolsillo", pero la eficacia y el rápido inicio de acción de una vía intravenosa. Aunque el suministro de medicamentos a través del pulmón para un efecto sistémico no es nuevo, se pensó que no sería eficaz para el corazón, debido al rápido paso del fármaco a través de él. El modelo PK/PD que origina esta invención muestra que la exposición al fármaco es suficiente para el efecto terapéutico a una dosis mucho más baja en comparación con otras vías de administración. Este procedimiento asegura que las concentraciones de fármaco en el plasma global sean mucho más bajas que las logradas por vía oral/IV, minimizando por ello las interacciones fármaco-fármaco y los efectos secundarios.

25

30

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no son limitativos y no limitan el alcance de la invención. A menos que se afirme lo contrario, todos los porcentajes, partes, etc. presentados en los ejemplos son en peso.

### **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1**

##### **Modelo analítico predictivo que implica verapamilo y lidocaína**

40 Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos publicados (FIG. 4) muestran relaciones entre la concentración de fármaco en sangre coronaria y el efecto coronario deseado. Se usó información de fármacos IV de la bibliografía publicada. HARRISON *et al.*, "Effect of Single Doses of Inhaled Lignocaine on FEV1 and Bronchial Reactivity in Asthma," *Respir Med.*, 12: 1359-635 (Dic 1992). La información del fármaco inhalado se simuló basándose en las propiedades conocidas de la absorción pulmonar de moléculas pequeñas.

45 La FIG. 5 muestra los diferentes perfiles de concentración en el tiempo del fármaco administrado a través de las vías IV y de inhalación. El verapamilo se seleccionó como un fármaco cardíaco de ejemplo, ya que posee propiedades de control del ritmo cardíaco y la frecuencia cardíaca y a menudo se usa para rescatar episodios de arritmia aguda (p. ej., taquicardia ventricular paroxística y fibrilación auricular paroxística).

La FIG. 6 también muestra diferentes perfiles de concentración en el tiempo del fármaco administrado a través de las vías IV y de inhalación. La lidocaína se seleccionó como un fármaco cardíaco de ejemplo. Esta modelización PK/PD con lidocaína muestra la misma alta viabilidad.

#### **Ejemplo 2**

50 **Efectos de la administración intratraqueal (IT) de compuestos antiarrítmicos sobre la respuesta ventricular de perros con fibrilación auricular y taquicardia supraventricular inducidas (TSV)**

OBJETIVO:

Evaluar los efectos/eficacia de los fármacos antiarrítmicos comunes cuando se administran por vía pulmonar, sobre la respuesta electrofisiológica de perros anestesiados con fibrilación auricular y taquicardia supraventricular inducidas.

#### MODELOS ANIMALES USADOS

##### 5 Modelo de fibrilación auricular:

*Anestesia/Preparación Quirúrgica:* Se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico) para la administración de anestésico. Para la inducción de la anestesia, a todos los animales se les administró sulfato de morfina (~2 mg/kg) y un bolo de alfa-cloralosa (~100 mg/kg) por vía intravenosa a través del catéter venoso. Se mantuvo la anestesia con alfa-cloralosa (35-75 mg/kg/hora IV), hasta la finalización del estudio (<2 horas). Después de la inducción, se intubaron endotraquealmente los animales y se ventilaron mecánicamente (~12 respiraciones/minuto con un volumen corriente de 200-300 ml). Posteriormente, un corte en una vena yugular permitió la introducción de una derivación de electroestimulación en la aurícula derecha. Se colocaron electrodos transtorácicos que forman la derivación II del ECG. Para el suministro del artículo de prueba/vehículo, se introdujo un catéter 4F a través de la tráquea, se acuñó en una vía aérea pequeña y se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico).

*Experimentos:* Después de la instrumentación y la estabilización hemodinámica (durante al menos 15 minutos), se infundió continuamente fenilefrina (2 ug/kg/min IV) para elevar la presión arterial sistémica y aumentar la actividad eferente vagal (parasimpática) durante el periodo de estudio. Aproximadamente 5 minutos después iniciar la administración de este parasimpaticomimético, se realizaron los siguientes experimentos:

20 Primero, se electroestimuló la aurícula derecha (20 V, 40 Hz, pulso de 4 ms) durante 15 minutos, y después de la interrupción de la electroestimulación, se produjo fibrilación auricular. Aproximadamente 3 minutos después de que se detuviera la electroestimulación y se observara fibrilación auricular, se administró a los animales vehículo (~3 ml) intratraquealmente (IT); se señaló la duración entre la dosificación y (si se observa) el retorno al ritmo sinusal y/o la frecuencia ventricular. Se hicieron observaciones durante hasta 10 minutos.

25 Posteriormente, la fibrilación auricular se restableció mediante un ciclo o ciclos de electroestimulación de 15 minutos, como se describió anteriormente. Una vez que se interrumpió la electroestimulación y se observó/era estable la fibrilación auricular durante 3 minutos, se administró a los animales el vehículo o uno de los artículos de prueba, suministrados como un bolo (~ 3 ml) directamente en una vía aérea pequeña a través del catéter intratraqueal. El vehículo era solo agua. En el caso de flecainida como artículo de prueba, la concentración era de 30 15 mg de flecainida/3 ml de agua. Después de la dosificación, se señaló la duración entre el cese de la administración y, si se observa, el retorno al ritmo sinusal y/o la frecuencia ventricular; las observaciones se hicieron durante hasta 10 minutos. Globalmente, se estudiaron tres grupos/artículos de prueba, y se asignaron hasta dos animales a cada grupo (n= 2/grupo): un grupo recibió acetato de flecainida (2-4 mg/kg, FLE), mientras que los otros recibieron diltiazem (0,25-0,50 mg/kg, DIL) o dofetilida (20-60 ug/kg, DOF); solo se administró un artículo de prueba 35 por animal. El protocolo o protocolos experimentales se resumen en la FIG. 7.

##### Modelo de taquicardia supraventricular:

*Anestesia/Preparación Quirúrgica:* Se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico) para la administración de anestésico o anestésicos. Para la inducción de anestesia, se administró a todos los animales una combinación de diazepam (~0,5 mg/kg) y ketamina (~10 mg/kg) por vía intravenosa a través de este catéter venoso. 40 Se mantuvo la anestesia hasta la finalización del estudio con una infusión intravenosa de pentobarbital (5-15 mg/kg/h). Después de la inducción, se intubaron endotraquealmente los animales y se ventilaron mecánicamente (~12 respiraciones/minuto con un volumen corriente de 200-300 ml).

Posteriormente, un corte en una vena yugular permitió la introducción de una derivación de electroestimulación en la aurícula derecha. De forma similar para la monitorización de la presión arterial, se introdujo un catéter de micromanómetro de estado sólido (Millar Instruments) en la raíz aórtica mediante un corte sobre una arteria (p. ej., 45 femoral, carótida). Se colocaron electrodos transtorácicos que forman la derivación II del ECG. Para el suministro del vehículo/artículo de prueba, se introdujo un catéter 4F a través de la tráquea, se acuñó en una vía aérea pequeña y se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico).

*Experimentos:* Después de la instrumentación/estabilización hemodinámica (durante al menos 15 minutos), se estableció la electroestimulación auricular derecha (5-10 V, 40 Hz, pulsos de 2 ms) para inducir taquicardia supraventricular (TSV); la electroestimulación y la TSV se mantuvieron durante toda la duración de los experimentos. Aproximadamente 5 minutos después del inicio de la TSV y mientras se monitorizaban continuamente ECG/presión arterial, se administró a los animales tres dosis crecientes (una a la vez) de un artículo de prueba; cada 50 dosis se suministró como un bolo (~3 ml) directamente en una vía aérea pequeña a través del catéter intratraqueal (IT). Después de la dosificación, se monitorizaron la frecuencia cardíaca (FC) y la respuesta de la presión arterial durante 15 minutos.

Posteriormente (una vez que se registró la respuesta a tres dosis IT), se permitió la recuperación hemodinámica durante aproximadamente 30 minutos y se volvió a evaluar la respuesta electrocardiográfica/hemodinámica a la dosis más alta del artículo de prueba; sin embargo, con fines de comparación, esta dosis se administró por vía intravenosa (IV).

- 5 Globalmente, se estudiaron dos grupos/artículos de prueba, y se asignaron hasta dos animales a cada grupo (n= 2/grupo): un grupo recibió HCl de esmolol (0,5-1,0 mg/kg, ESM), mientras que el otro recibió adenosina (0,25-1,0 mg/kg, ADN); solo se administró un artículo de prueba por animal. El protocolo o protocolos experimentales se resumen en la FIG. 8.

OBSERVACIONES:

10 Fibrilación auricular:

Entre los tres artículos de prueba (flecainida, diltiazem y dofetilida) estudiados, tanto la flecainida como el diltiazem convirtieron rápidamente la fibrilación auricular al ritmo sinusal normal, mientras que la dofetilida disminuyó ligeramente la frecuencia ventricular.

- 15 *Vehículo:* La FIG. 9 muestra al perro en fibrilación auricular antes de la administración de vehículo o artículo de prueba. La FIG. 10 muestra un ejemplo del vehículo que no tiene ningún efecto sobre la arritmia. El vehículo administrado en los mismos volúmenes que los artículos de prueba no tenía ningún efecto sobre la arritmia.

- 20 *Flecainida:* A una dosis pulmonar entre 2-4 mg/kg de peso corporal, la flecainida convertía la fibrilación auricular inducida en ritmo sinusal normal. Las dosis grandes de fármaco también daban como resultado tasas ventriculares más lentas. Se señaló una caída de nula a mínima en la presión arterial media. Ninguno de los perros exhibió ningún evento adverso conocido, tales como la proarritmia. Véanse las FIG. 11 y 12.

*Diltiazem:* A dosis pulmonares de 0,25 mg/kg de peso corporal, el diltiazem convertía la fibrilación auricular inducida en ritmo sinusal normal y también prolongaba la PQ. La frecuencia cardíaca también se retardaba marginalmente. Sin embargo, había una caída notable en la presión arterial media (PAM). Véase la FIG. 13.

- 25 *Dofetilida:* A dosis pulmonares crecientes de 10-40 mcg/kg de peso corporal, la dofetilida causaba una reducción menor en la frecuencia cardíaca.

Taquicardia supraventricular (TSV):

- 30 *Diltiazem:* El diltiazem suministrado a través de las vías pulmonar e IV era comparable en todos los aspectos. La presión arterial media (PAM) disminuía significativamente en ambos casos, atribuido directamente a la dosis del fármaco. El diltiazem también prolongaba el intervalo PR, lo que indica que el fármaco suministrado por vía intravenosa o pulmonar tiene la capacidad de corregir la TSV al ritmo sinusal normal. El momento del cambio electrofisiológico era comparable entre IV y pulmonar. Véanse las FIG. 14 y 15.

*Esmolol:* Se mostró que las dosis crecientes de esmolol producían bloqueo AV de 2º grado en dosis más bajas y también afectaba a los intervalos PR en los trazados de ECG. Véanse las FIG. 16-20.

- 35 Sin embargo, las dosis mayores de esmolol a 1,0 mg/kg no producían los mismos efectos electrofisiológicos. Es de destacar que el esmolol suministrado a través del pulmón no causaba una caída en la PAM en ninguna de las dosis.

*Adenosina:* La adenosina administrada a través del pulmón no tenía ningún efecto sobre el corazón. Es sabido que la adenosina metaboliza de manera diferente en diferentes especies y no está claro si el efecto era debido a la administración localizada de adenosina o a que el modelo no es lo suficientemente sensible.

RESUMEN:

- 40 Había un claro efecto cardiovascular de diltiazem, flecainida, y un probable efecto de esmolol y dofetilida, cuando se administraron por vía intratraqueal. Estos fármacos comprenden cuatro clases divergentes de agentes químicos y farmacológicos. Aunque no se observó una respuesta clara con la adenosina, todavía se considera digna de evaluación en modelos animales más específicos. Las respuestas imitaban cualitativamente las de la vía IV y los efectos fisiológicos conocidos de todos los artículos de prueba para diltiazem, flecainida y esmolol. Puede haber alguna propiedad física o fisicoquímica de la adenosina que impida la absorción de la ruta traqueal en este modelo animal. Adicionalmente, no se esperaría que la administración en una única vía aérea pequeña produjera la misma exposición que la administración por inhalación, donde la superficie de difusión sería muchos órdenes de magnitud mayor.

- 50 Estos estudios confirman los efectos fisiológicos de los productos químicos divergentes sobre la función cardiovascular. La vía de administración intratraqueal posee 3 ventajas potenciales. (1) Es la vía más corta desde el punto de administración hasta el órgano diana: el corazón. (2) Hay menos dilución, por lo tanto, se esperaría una mayor concentración en el órgano diana. (3) Habría una reducción en el metabolismo (es decir, efecto de primer

paso) ya que no hay ningún órgano (p. ej., Hígado) para metabolizar entre el sitio de administración y el órgano diana.

### **Ejemplo 3**

#### **5 Evaluación preliminar de la solubilidad y el sabor de los agentes farmacéuticos antiarrítmicos cuando se administran como aerosol**

##### OBJETIVO:

Evaluar las solubilidades de acetato de flecainida y clorhidrato de diltiazem en agua y evaluar la aceptabilidad del sabor y el gusto de estos dos fármacos para la administración como aerosoles líquidos.

##### EXPERIMENTO Y OBSERVACIONES:

#### **10 Estudios de preformulación:**

La solubilidad de diltiazem era >90 mg/ml a temperatura ambiente. El pH de una solución de diltiazem en agua de 3,5 mg/ml era de 6,7. A 50 mg/ml, una solución de diltiazem en agua era de aproximadamente 80 % a isotónica.

La solubilidad de la flecainida era de aproximadamente 30 mg/ml a temperatura ambiente. El pH de una solución de flecainida en agua de 2,6 mg/ml era de 5,0. A 30 mg/ml, una solución de flecainida en agua era de aproximadamente 50 % a isotónica.

Se prepararon las siguientes concentraciones de solución para la evaluación del sabor: (1) clorhidrato de diltiazem - solución de 50 mg/ml en agua destilada; y (2) acetato de flecainida: solución de 30 mg/ml en agua destilada. Las soluciones eran transparentes sin partículas visibles.

##### Dispositivo de inhalación:

20 Se usó el dispositivo Aeroneb®GO porque es un dispositivo fácil de usar desarrollado específicamente para pacientes que requieren terapia respiratoria dentro y fuera de casa. El dispositivo puede usarse por pacientes de todas las edades (desde bebés hasta adultos) y aerosoliza soluciones pretendidas para inhalación. Aeroneb® Go funciona con un controlador de pared de CA o con una batería, y se puede limpiar con agua y jabón. Se pueden obtener más detalles sobre este dispositivo en [www.aerogen.com](http://www.aerogen.com).

#### **25 PROCEDIMIENTO DE INHALACIÓN:**

##### Voluntarios:

Número de sujetos: 2 voluntarios varones sanos

Voluntario-1: edad - 48

Voluntario-2: edad - 63

#### **30 Prueba de nebulizador:**

Se vertió agua en la copa del nebulizador y se encendió el nebulizador. La nube visible de aerosol generada cuando se encendió el nebulizador se trató como un patrón de aerosol cualitativo.

##### Acetato de flecainida:

35 Se vertió aproximadamente 1 ml de la solución de 30 mg/ml en la copa del nebulizador. Se encendió el nebulizador y el aerosol resultante era similar pero no tan denso como el aerosol formado con el agua sola.

Se colocó entonces el nebulizador en la boca y se encendió. Se realizó una inhalación pulmonar profunda a través del nebulizador. Se inhaló aproximadamente 40 µl (~1,2 mg de acetato de flecainida) de la solución de prueba. La dosis inhalada era de naturaleza subterapéutica, ya que era mucho menor que los 100 mg regulares administrados como comprimidos. El acetato de flecainida también está disponible como inyección intravenosa en Europa con una concentración de 10 mg/ml en ampollas de 15 ml.

##### Clorhidrato de diltiazem:

Se vertió aproximadamente 1 ml de la solución de 50 mg/ml en la copa del nebulizador. Se encendió el nebulizador y el aerosol resultante era similar pero no tan denso como el aerosol formado con el agua sola.

45 Se colocó entonces el nebulizador en la boca y se encendió. Se realizó una inhalación pulmonar profunda a través del nebulizador. Se inhaló aproximadamente 40 µl (~2 mg de clorhidrato de diltiazem) de la solución de prueba.

La dosis inhalada era de naturaleza subterapéutica, ya que era mucho menor que la inyección IV comercializada en los EE. UU. como 5 mg/ml en viales de 5 ml.

CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES:

- 5 1. Las soluciones de prueba de características de aerosol visibles eran similares entre sí pero no tan densas como el agua.
2. Acetato de flecainida: La respuesta de sabor de ambos voluntarios era muy similar.
- a. Sabor: Sabor ligeramente amargo que se siente en la parte posterior de la lengua.
- b. Regusto: No hubo ninguno a poco regusto 5 minutos después de la maniobra de inhalación.
- 10 3. Clorhidrato de diltiazem: Se inhaló agua para eliminar cualquiera de los residuos de flecainida. La respuesta de sabor de ambos voluntarios era muy similar.
- a. Sabor: Sabor ligeramente amargo que se siente en la parte posterior de la lengua.
- b. Regusto: No hubo ninguno a poco regusto 5 minutos después de la maniobra de inhalación.
4. Otras observaciones:
- a. No se sintió sensación de ardor en la boca, la garganta o los pulmones.
- 15 b. No se observaron eventos adversos visibles. Ambos voluntarios descansaron durante 60 minutos después de la dosificación.

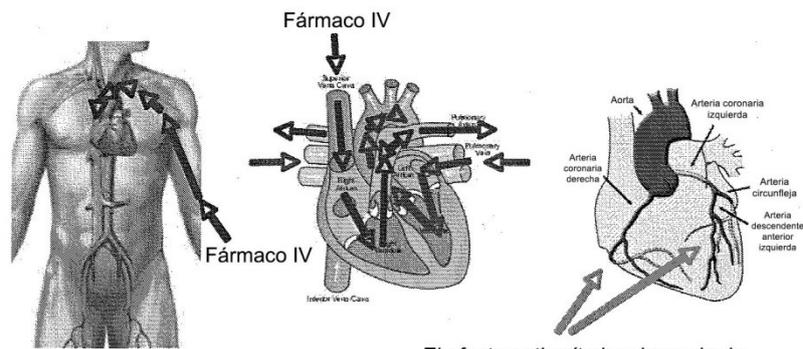
Las realizaciones y ventajas anteriores son meramente ejemplares y no deben interpretarse como limitantes de la presente invención. La descripción de la presente invención pretende ser ilustrativa y no limitar el alcance de las reivindicaciones. Muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la materia.

- 20 Habiendo ahora descrito completamente esta invención, los expertos en la técnica entenderán que los procedimientos de la presente invención pueden llevarse a cabo con un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin apartarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

- 25 Todas las patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan completamente por referencia en su totalidad. La cita de cualquier publicación es para su divulgación antes de la fecha de presentación y no debería interpretarse como una admisión de que tal publicación es técnica anterior o que la presente invención no tiene derecho a anteceder dicha publicación en virtud de la invención anterior.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende una cantidad eficaz de flecainida para su uso en el tratamiento de la arritmia auricular en un paciente necesitado de ello, en la que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación de tal manera que primero la flecainida entra en el corazón a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda, y se suministra a las arterias coronarias, en la que la cantidad diaria de flecainida administrada durante una inhalación única o varias inhalaciones oscila de 0,1 mg a 600 mg, y en la que la cantidad de flecainida alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración.
- 10 **2.** La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad diaria de flecainida oscila de 1 mg a 200 mg.
- 3.** La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la administración comprende de 1 a 6 inhalaciones.
- 15 **4.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la arritmia auricular comprende taquicardia, tal como taquicardia supraventricular, taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular, fibrilación auricular paroxística, episodios agudos de fibrilación auricular persistente y permanente, aleteo auricular, aleteo auricular paroxístico o fibrilación auricular solitaria.
- 5.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la administración comprende administrar una solución nebulizada que comprende flecainida.
- 20 **6.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la cantidad eficaz de flecainida es subterapéutica cuando se diluye con el volumen sanguíneo global.
- 7.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en la que la composición está dentro de un recipiente de dosis unitaria.
- 25 **8.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la flecainida tiene una concentración en el seno coronario del corazón entre 0,1 mg/l a 60 mg/l a los 2,5 minutos después del inicio de la administración de la cantidad eficaz de flecainida.
- 9.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la cantidad diaria de flecainida suministrada a los pulmones está a una dosificación global de 0,5 a 150 mg.
- 30 **10.** Un kit que comprende:  
 un recipiente de dosis unitaria que contiene una composición que comprende flecainida y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación de tal modo que la flecainida entre primero en el corazón a través de la vena pulmonar hacia la aurícula izquierda y se suministre a las arterias coronarias, en el que una cantidad diaria de flecainida administrada durante una inhalación única o varias inhalaciones oscila de 0,1 mg a 600 mg, y en el que la cantidad de flecainida alcanza su pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila de 10 segundos a 30 minutos desde el inicio de la administración; y  
 un nebulizador.
- 35 **11.** El kit de la reivindicación 10, en el que la cantidad diaria de flecainida oscila de 1 mg a 200 mg.
- 40 **12.** El kit de la reivindicación 10, en el que la flecainida tiene una concentración en el seno coronario del corazón entre 0,1 mg/l a 60 mg/l a los 2,5 minutos después del inicio de la administración de la cantidad eficaz de flecainida.



El efecto antiarrítmico depende de la concentración del fármaco en las arterias coronarias

FIG. 1 (Técnica anterior)

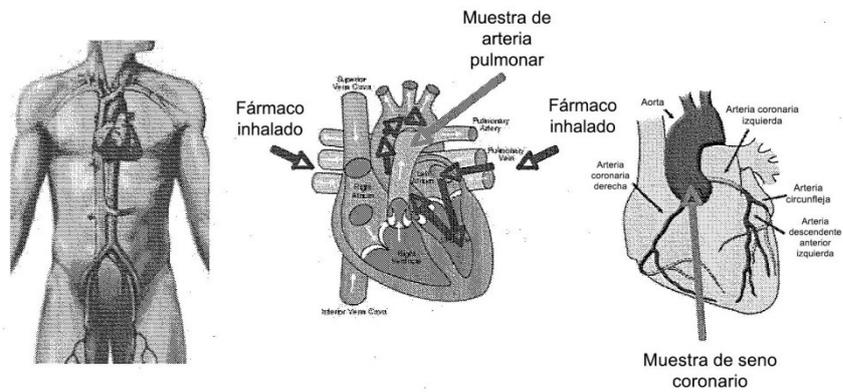


FIG. 2A

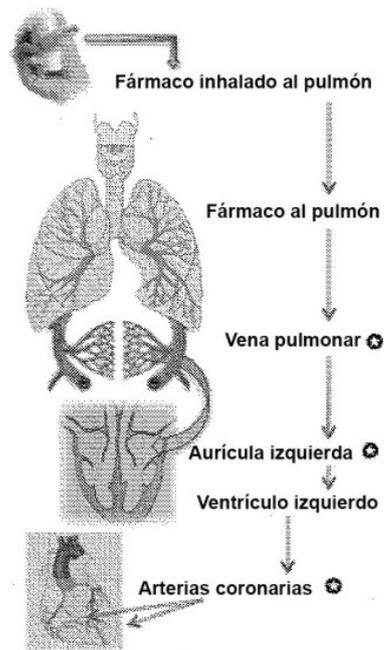


FIG. 2B

Fármaco	Log P	Solubilidad en lípidos	t <sup>1/2</sup> de absorción (min)
Verapamilo	3,5	Alta	~ 1-3 min
Diltiazem	2,79		

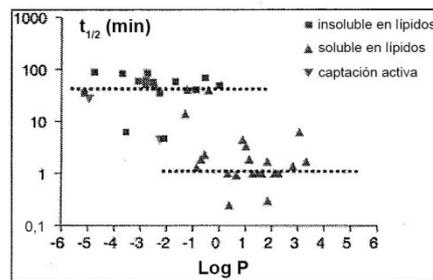


FIG. 3

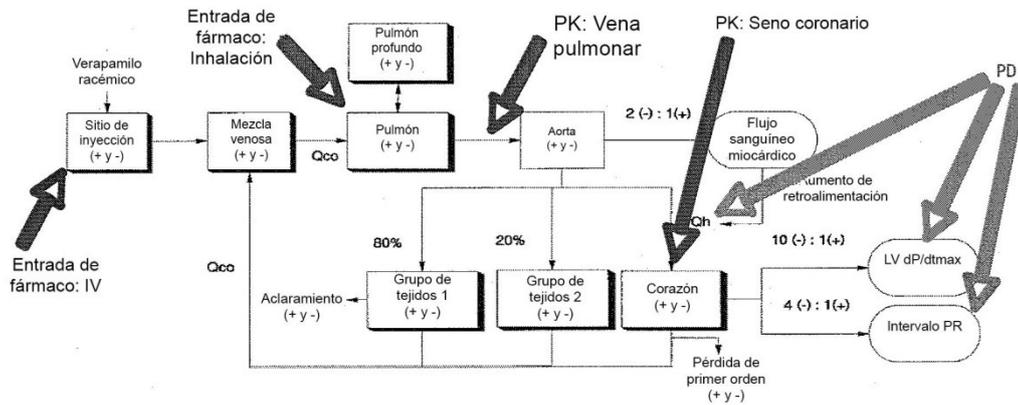


FIG. 4

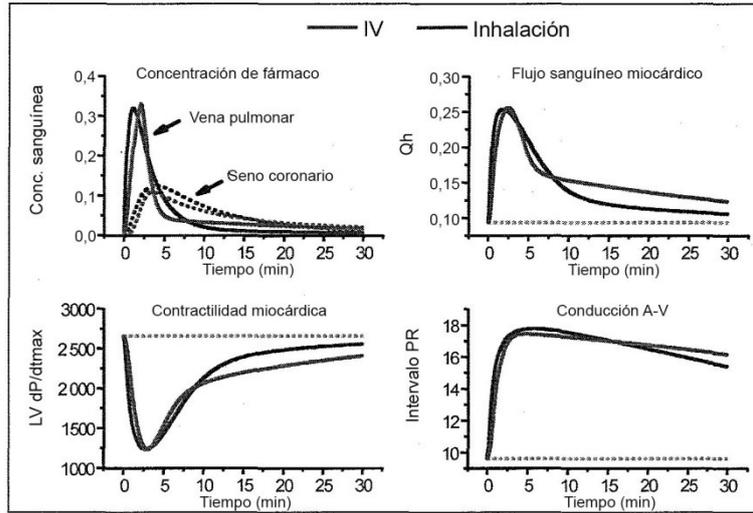


FIG. 5

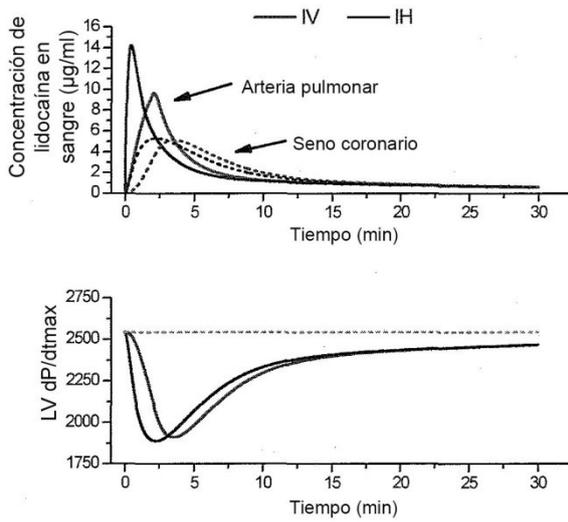


FIG. 6

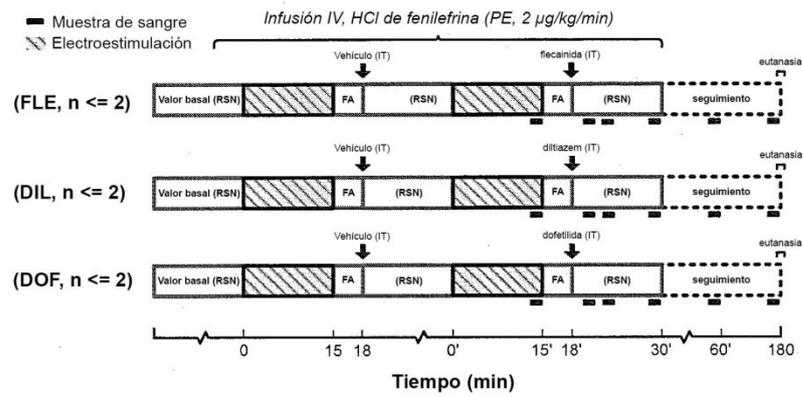


FIG. 7

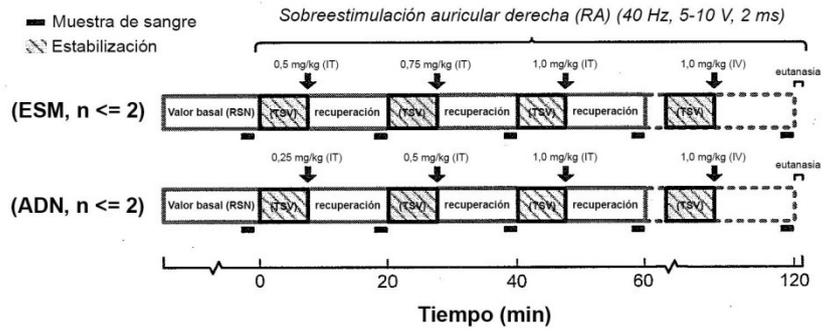


FIG. 8

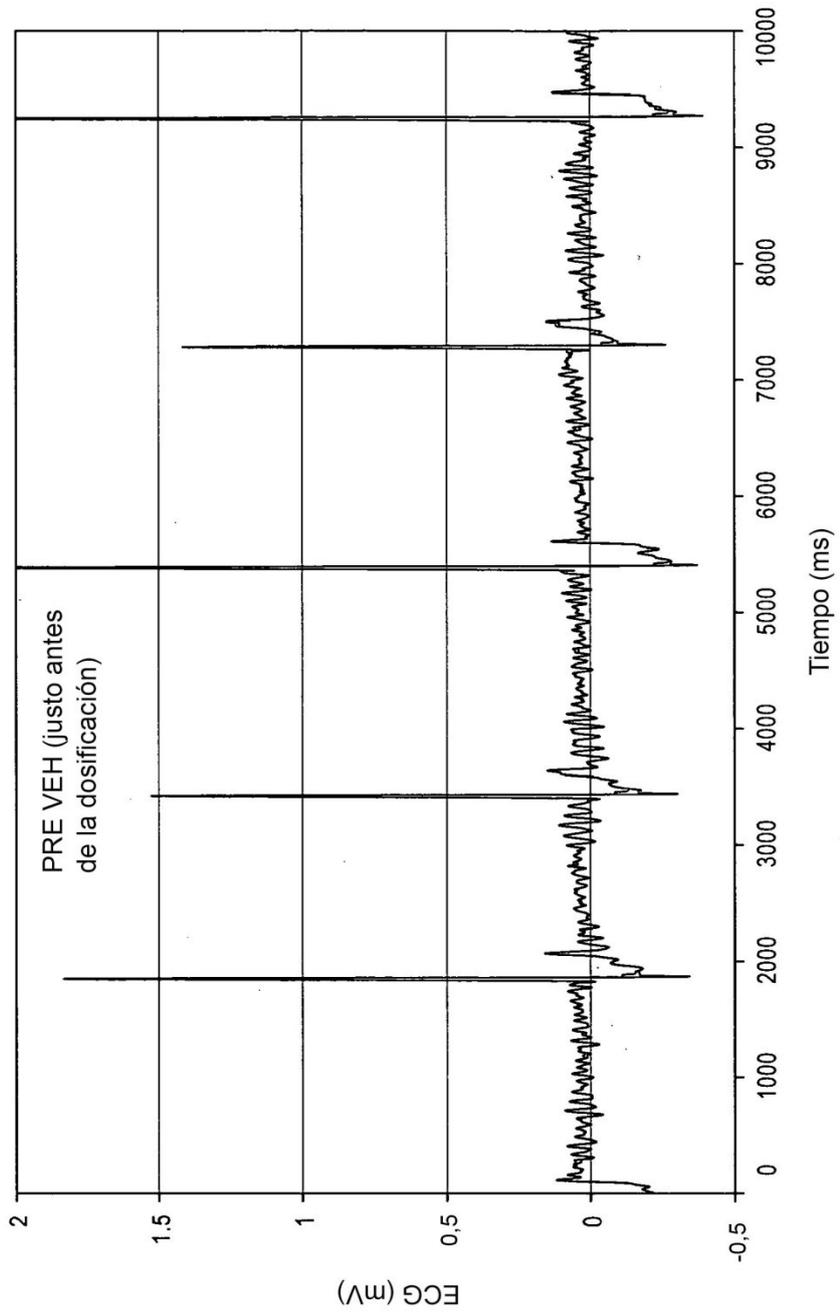


FIG. 9

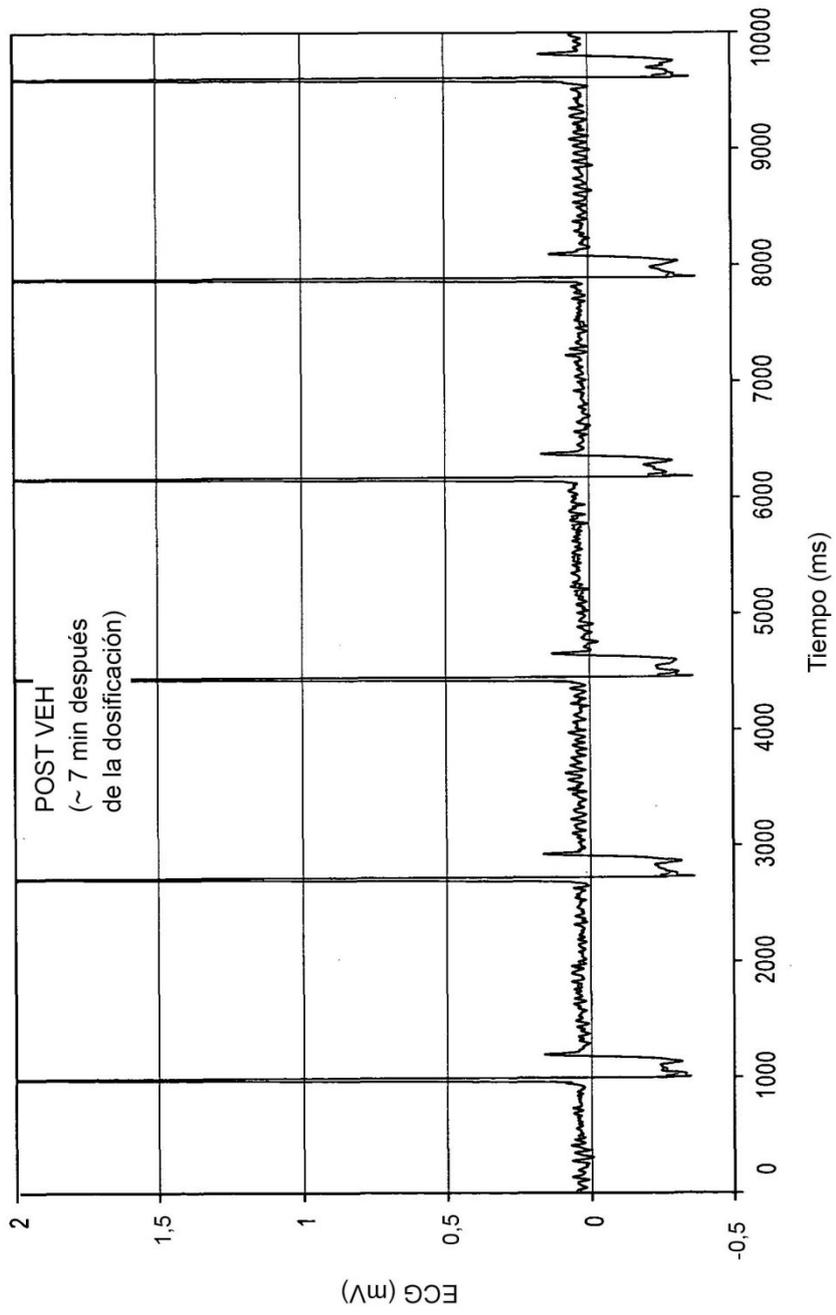


FIG. 10

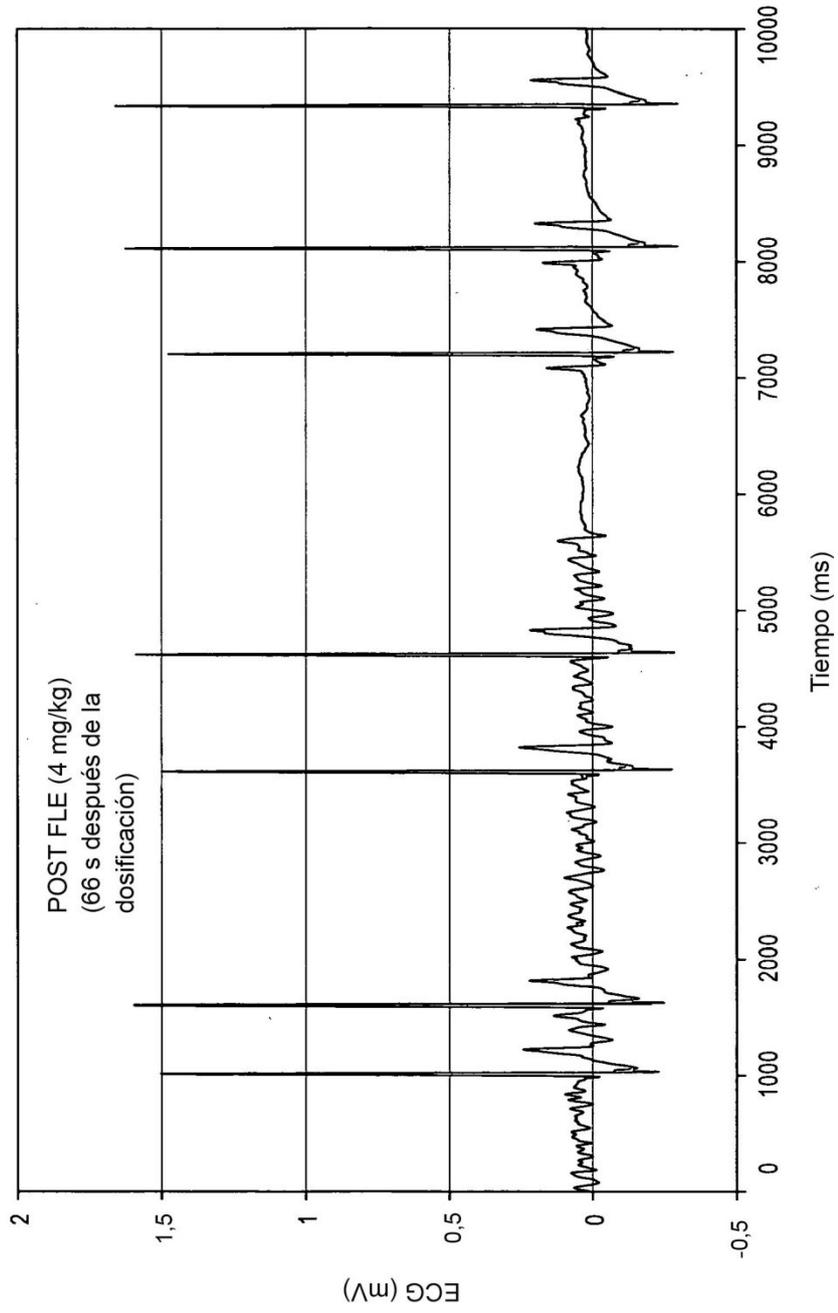


FIG. 11

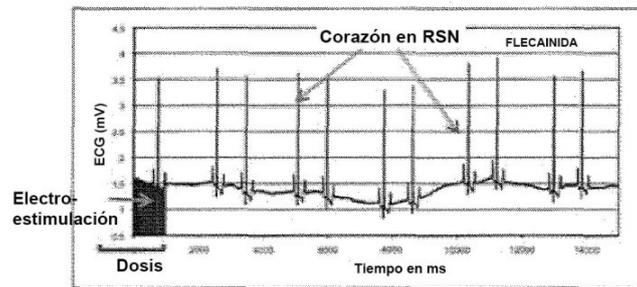


FIG. 12

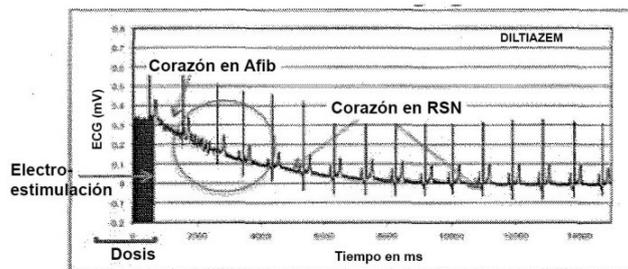


FIG. 13

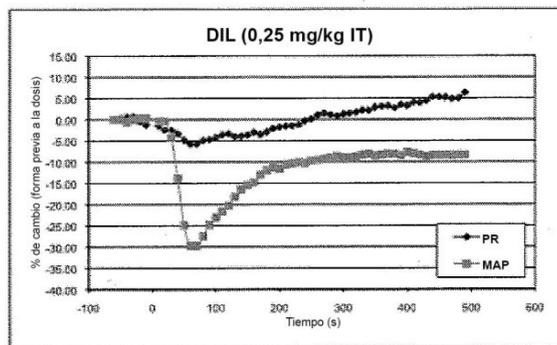


FIG. 14

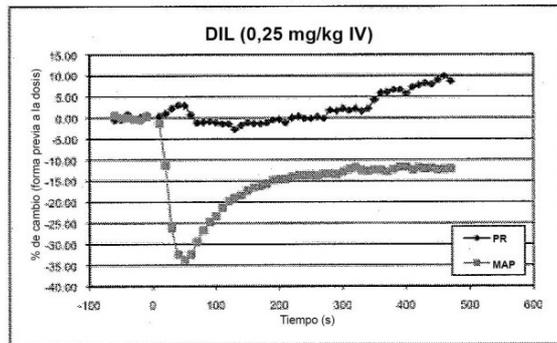


FIG. 15

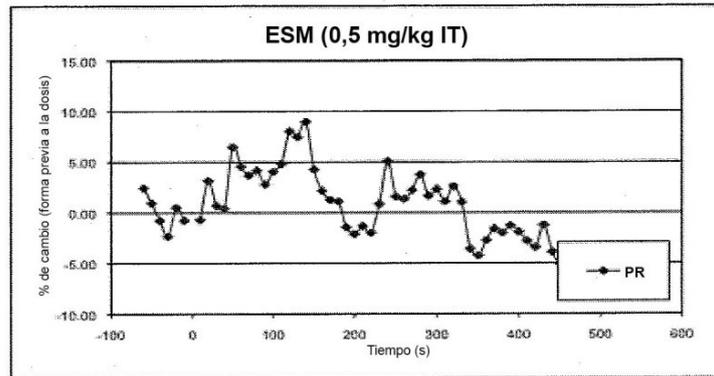


FIG. 16

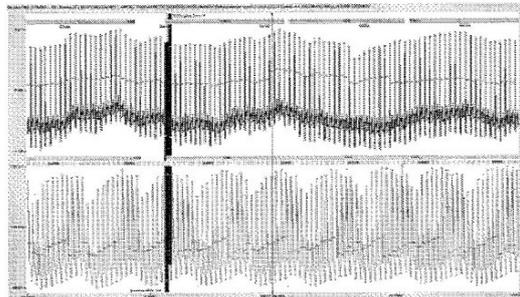


FIG. 17

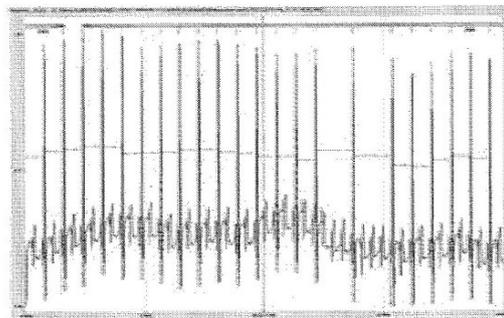


FIG. 18

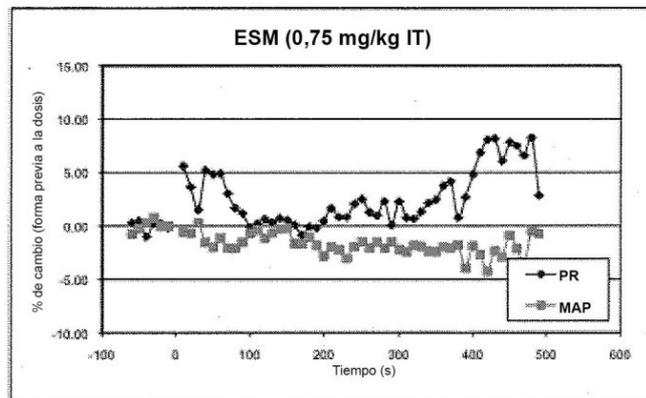


FIG. 19

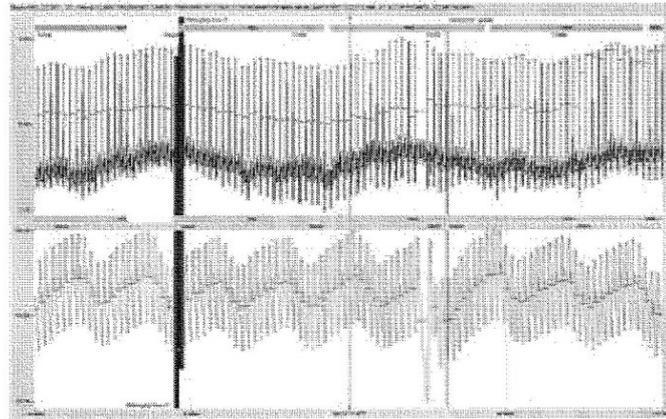


FIG. 20