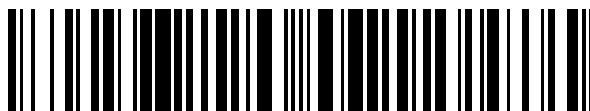


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 806**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61M 16/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2015 PCT/US2015/015029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2015 E 15745862 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3104853**

54 Título: **Tratamiento utilizando estabilizadores de mastocitos para trastornos sistémicos**

30 Prioridad:

10.02.2014 US 201461937928 P

28.03.2014 US 201461971709 P

11.04.2014 US 201461978711 P

20.01.2015 US 201562105423 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2020

73 Titular/es:

**RESPIVANT SCIENCES GMBH (100.0%)
Viaduktstrasse 8
4051 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GERHART, WILLIAM;
KELLER, MANFRED;
TUTUNCU, AHMET y
SONI, PRAVIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 762 806 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

Tratamiento utilizando estabilizadores de mastocitos para trastornos sistémicos

5 REFERENCIA CRUZADA

10 **[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 61/937,928, presentada el 10 de febrero de 2014; Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 61/971,709, presentada el 28 de marzo de 2014; Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 61/978,711, presentada el 11 de abril de 2014; y la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 62/105,423, presentada el 20 de enero de 2015.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** Los mastocitos juegan un papel clave en el proceso inflamatorio. Se encuentran en los espacios perivasculares de la mayoría de los tejidos y contienen mediadores proinflamatorios y vasoactivos, como serina proteasas, triptasa, histamina, serotonina, proteoglicanos, tromboxano, prostaglandina D2, leucotrieno C4, factor activador de plaquetas y quimiotáctico de eosinófilos. factor. Cuando se activan, los mastocitos liberan rápidamente gránulos y diversos mediadores hormonales en el intersticio, un proceso denominado desgranulación. La desgranulación de los mastocitos puede ser causada por una lesión física o química, la reticulación de los receptores de inmunoglobulina G o por proteínas del complemento activadas.

20 **[0003]** Trastornos relacionados con mastocitos sistémicos pueden ser el resultado de la excesiva proliferación de los mastocitos o la liberación anormal de mediadores pro-inflamatorios y vasoactivos. Los síntomas de los trastornos sistémicos relacionados con los mastocitos incluyen prurito, enrojecimiento, náuseas, vómitos, diarrea, dolores de cabeza, dolor abdominal, inestabilidad vascular, urticaria, picazón y anafilaxia. La acumulación de mastocitos en la piel, el tracto gastrointestinal, la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos pueden ocasionar un trastorno sistémico particular relacionado con los mastocitos, mastocitosis sistémica o mastocitosis.

25 **[0004]** La utilidad de los estabilizadores de los mastocitos en el tratamiento de trastornos relacionados con mastocitos sistémicos, tales como la mastocitosis, ha sido limitado. Por ejemplo, el cromolín sódico (también conocido como cromoglicato disódico o DSCG) se aprobó por primera vez en 1973 y se considera ampliamente seguro, pero ha encontrado una utilidad limitada porque la cantidad del compuesto que puede administrarse sistémicamente es inadecuada. Existe una solución oral de cromolín sódico para el tratamiento de trastornos sistémicos relacionados con los mastocitos, como la mastocitosis (Gastrocrom®). Sin embargo, la solución oral es solo modestamente efectiva para tratar los síntomas gastrointestinales localizados, y no es efectiva para el tratamiento de los síntomas sistémicos debido a la baja biodisponibilidad oral de cromolín sódico (menos del 1%).

30 **[0005]** Se han hecho esfuerzos para aumentar la biodisponibilidad oral de cromolín sódico con el fin de proporcionar sistémicamente cantidades eficaces para el tratamiento de trastornos relacionados con mastocitos sistémicos, pero estos esfuerzos no han dado productos que logran significativamente mayor biodisponibilidad oral de cromolín sódico en una de manera práctica, segura y bien tolerada. En consecuencia, existe la necesidad de métodos para administrar estabilizadores de mastocitos, como el cromolín sódico, que logren niveles sistémicos más altos de lo que se consideraba o creía posible, de una manera práctica, segura y bien tolerada, para mejorar significativamente los resultados clínicos para pacientes que sufren trastornos sistémicos relacionados con mastocitos. El documento WO 35 2010/128111 A1 describe "Liquid aqueous pharmaceutical solutions, containing a mast cell stabilizing active agent for application to the upper and lower respiratory tract or in the eye". El documento US 2007/0193577 A1 divulga "Methods for the treatment of patients that are afflicted with pulmonary conditions, such as a pulmonary disease". Horan y col. (J. Allergy Clin. Immunol., 1990; 85: 852-5) describe un "ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de la eficacia de cromolín sódico oral... en 11 pacientes con mastocitosis sistémica".

SUMARIO DE LA INVENCION

40 **[0006]** La invención se refiere a una composición que comprende una dosis nominal de un estabilizador de los mastocitos que es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolín para uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene un trastorno relacionado con mastocitos sistémicos que comprende administrar al paciente la composición con un nebulizador de alta eficiencia, en donde la administración de la composición al paciente con un nebulizador de alta eficiencia proporciona una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar el trastorno sistémico relacionado con los mastocitos, en donde la composición además comprende agua purificada, sodio EDTA de cloruro y sodio y no comprende manitol, y en donde el trastorno sistémico relacionado con los mastocitos se selecciona del grupo que consiste en mastocitosis; fibrosis renal; enfermedades fibróticas de la piel y fibrosis hepática, como se define en la reivindicación 1 adjunta. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas. Las necesidades anteriores y adicionales se satisfacen mediante realizaciones de los métodos descritos en este documento. Específicamente, se describen en el presente documento métodos para tratar un trastorno relacionado con mastocitos sistémicos mediante la administración de una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos a un paciente. En algunas realizaciones, el paciente tolera bien la administración de una composición descrita en el presente documento en un método divulgado

en el presente documento. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se selecciona entre cromolín sódico, cromolín lisinato, cromolín de amonio y cromolín de magnesio. En algunas realizaciones, la administración de una composición descrita en el presente documento en un método divulgado en el presente documento no causa uno o más eventos adversos seleccionados del grupo que consiste en dolor orofaríngeo, disgeusia, nasofaringitis y molestias abdominales.

[0007] En algunas realizaciones, los procedimientos divulgados en el presente documento comprenden administrar una composición que comprende un mástil estabilizador de células a un paciente que tiene un trastorno sistémico relacionado con mastocitos, en el que la biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos es mayor de aproximadamente 5%, y en donde la administración de la composición produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del estabilizador de mastocitos mayor de 120 ng * h/ml y/o una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor de 55 ng/ml. La composición usada en la invención se administra por administración por inhalación. La composición utilizada en la invención se administra con un nebulizador de alta eficiencia. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos se administra una vez al día. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos se administra tres veces al día. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos se administra cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 120 mg de cromolín sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cromolín sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de cromolín sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg de cromolín sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 40 mg de cromolín sódico.

[0008] En algunas realizaciones, se describe aquí un método de tratamiento de un paciente que tiene un trastorno sistémico relacionado con mastocitos que comprende administrar al paciente una composición que comprende una dosis nominal de un estabilizador de los mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia, en donde la administración de la composición para el paciente con un nebulizador de alta eficiencia, proporciona una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar el trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. En ciertas realizaciones, la biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos es mayor que aproximadamente el 5% de la dosis nominal administrada con el nebulizador de alta eficiencia. En ciertas realizaciones, la administración de la composición que comprende un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del estabilizador de mastocitos mayor que 120 ng * h/ml y/o una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor de 55 ng/ml. En ciertas realizaciones, la administración de la composición que comprende un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del estabilizador de mastocitos mayor que 120 ng * h/ml y una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor de 55 ng/ml. En ciertas realizaciones, la composición que comprende un estabilizador de mastocitos comprende una formulación de solución estable hipotónica a temperatura ambiente de alta concentración del estabilizador de mastocitos. En ciertas realizaciones, la composición es estable a temperatura ambiente durante más de aproximadamente dos años. La composición utilizada en la invención comprende agua purificada, cloruro de sodio y EDTA de sodio, y no comprende manitol. En algunas realizaciones, la composición tiene una osmolalidad mayor que aproximadamente 70 mOsm/kg. En algunas realizaciones, la composición tiene un volumen de llenado de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml. En algunas realizaciones, la composición tiene un volumen de llenado de aproximadamente 2 ml o menos. En algunas realizaciones, la composición se administra en menos de aproximadamente cinco minutos. En algunas realizaciones, la composición se administra en menos de aproximadamente tres minutos. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia emite gotas que tienen un MMAD de aproximadamente 4,1 μ m o menos y un GSD de aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia emite gotas que tienen un MMAD de aproximadamente 3,5 μ m o menos y un GSD de aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones, la RF ($\leq 3,3 \mu$ m) es al menos aproximadamente 30% y/o la RF ($\leq 5 \mu$ m) es al menos aproximadamente 65%. En algunas realizaciones, la RF ($\leq 3,3 \mu$ m) es al menos aproximadamente el 45% y/o la RF ($\leq 5 \mu$ m) es al menos aproximadamente el 75%.

[0009] En algunas realizaciones, el estabilizador de los mastocitos es el cromolín sódico. En algunas realizaciones, la dosis pulmonar depositada de cromolín sódico es al menos aproximadamente 25% después de la administración de la composición al paciente con un nebulizador de alta eficacia. En algunas realizaciones, la administración de la composición con un nebulizador de alta eficiencia produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico mayor que 120 ng * h/ml, una C_{max} promedio del cromolín sódico mayor que 55 ng/ml, y una dosis pulmonar depositada de cromolín sódico al menos aproximadamente 25%. En algunas realizaciones, la composición comprende más de aproximadamente 2% de cromolín sódico. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 4% de cromolín sódico. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula del aerosol de cromolín sodio está entre aproximadamente 3 μ m y aproximadamente 4 μ m.

[0010] En ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una composición que comprende un estabilizador de los mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, en el que la administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce en un grupo humano sujeto una $AUC_{(0-\infty)}$ media del estabilizador de mastocitos mayor de 120 ng * h/ml y/o una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor de 55 ng/ml. En

algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y la administración de la composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico superior a 120 ng * h/ml y un promedio de C_{max} de cromolín sódico superior a 55 ng/ml. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y la administración de la composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico superior a aproximadamente 200 ng * h/ml y una C_{max} promedio de la mayor cromolín sódico de aproximadamente 80 ng/ml. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y la administración de la composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico superior a aproximadamente 330 ng * h/ml y una C_{max} promedio de la mayor cromolín sódico de aproximadamente 150 ng/ml. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y la administración de la composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico superior a aproximadamente 525 ng * h/ml y una C_{max} promedio de la mayor cromolín sódico de aproximadamente 230 ng/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico y se administra una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación, administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico mayor que aproximadamente 200 ng * h/ml y una C_{max} promedio del cromolín sódico mayor que aproximadamente 80 ng/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico y una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico se administra con el dispositivo de inhalación, la administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico mayor de aproximadamente 330 ng * h/ml y una C_{max} promedio del cromolín sódico mayor de aproximadamente 150 ng/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico y se administra una dosis nominal de 80 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación, la administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del cromolín sódico mayor de aproximadamente 525 ng * h/ml y una C_{max} promedio del cromolín sódico mayor de aproximadamente 230 ng/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación proporciona una biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos mayor de aproximadamente 5% y produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sodio superior a 120 ng * h/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación proporciona una biodisponibilidad de cromolín sódico mayor que aproximadamente 5% y produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico mayor de aproximadamente 200 ng * h/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación proporciona una biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos mayor de aproximadamente 5% y produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sodio superior a aproximadamente 330 ng * h/ml. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación proporciona una biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos mayor de aproximadamente 5% y produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a 120 ng * h/ml, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu m$) de al menos aproximadamente 30%. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente 200 ng * h/ml, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu m$) de al menos aproximadamente 30%. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente 330 ng * h/ml, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu m$) de al menos aproximadamente 40%. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente 525 ng * h/ml, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu m$) de al menos aproximadamente 40%. En algunas realizaciones, la composición administrada con un dispositivo de inhalación no se administra conjuntamente con una formulación oral de cromolín sódico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que las invenciones descritas en el presente documento pertenecen.

Definición de términos

[0012] Como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" se usa como sinónimo del término "aproximadamente". Ilustrativamente, el uso del término "aproximadamente" con respecto a una cierta dosis farmacéutica terapéuticamente efectiva indica que los valores ligeramente fuera de los valores citados, por ejemplo, más o menos 0,1% a 10%, también son efectivos y seguros.

[0013] Como se usa en este documento, los términos "que comprende", "incluyendo", "tal como", y "por ejemplo" (o "p. ej.") se usan en su sentido abierto, no limitante.

- 5 **[0014]** Como se usa en este documento, la frase "que consiste esencialmente en" es una frase de transición usado en una reivindicación para indicar que la siguiente lista de ingredientes, componentes o pasos de proceso debe estar presente en la composición, máquina o procedimiento reivindicado, pero que la reivindicación está abierta a los ingredientes no listados, partes o etapas de proceso que no afectan materialmente a las básicas y nuevas propiedades de la invención.
- 10 **[0015]** "Dosis nominal", como se usa aquí, se refiere a la dosis de carga, que es la cantidad de estabilizador de mastocitos en un dispositivo de inhalación antes de la administración al paciente. El volumen de la solución que contiene la dosis nominal se denomina como el "volumen de llenado."
- 15 **[0016]** "AUC_{último}" como se utiliza aquí se refiere al área bajo la curva desde tiempo cero a tiempo de la última concentración medible de ingrediente farmacéutico activo (API).
- 20 **[0017]** "AUC_{último}^{HEN}" tal como se utiliza aquí, se refiere al área bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo hasta el último tiempo punto por la dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un nebulizador de alta eficiencia.
- 25 **[0018]** "AUC_{último}^{Conv}" tal como se utiliza aquí, se refiere al área bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo hasta el último punto de tiempo para una dosis nominal de ingrediente activo farmacéutico (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.
- 30 **[0019]** "AUC_(0-∞)" tal como se utiliza aquí, se refiere al área total bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo para un activo ingrediente farmacéutico (API).
- 35 **[0020]** "AUC_(0-∞)^{HEN}" como se usa en el presente documento se refiere al área total bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo para un nominal dosis de ingrediente farmacéutico activo (API), administrado con un nebulizador de alta eficiencia.
- 40 **[0021]** "AUC_(0-∞)^{Conv}", como se usa en el presente documento, se refiere al área total bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo para una dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.
- 45 **[0022]** El AUC_(0-∞) puede determinarse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el AUC_(0-∞) de un API puede determinarse recolectando muestras de sangre de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración de un API al sujeto, separando el plasma de las muestras de sangre, extrayendo el API de las muestras de plasma separado, por ejemplo, por extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad de API extraída de cada muestra de plasma separado, por ejemplo, por cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), representando la concentración de API en cada muestra versus el tiempo de recolección después de la administración y el cálculo del área bajo la curva.
- 50 **[0023]** "Sustancialmente la misma dosis nominal" como se usa en el presente documento significa que una primera dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) contiene aproximadamente el mismo número de milimoles del estabilizador de los mastocitos como un segundo dosis nominal del estabilizador de los mastocitos.
- 55 **[0024]** "Biodisponibilidad" tal como se utiliza aquí se refiere a la cantidad de API sin cambios que alcanza la circulación sistémica, expresada como un porcentaje de la dosis de la API que se administra a un sujeto. Por definición, la biodisponibilidad de una solución intravenosa que contiene el ingrediente farmacéutico activo (API) es del 100%. La biodisponibilidad de una API puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la biodisponibilidad de un API se puede determinar recolectando muestras de orina de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración del API al sujeto, extrayendo el API de las muestras de orina, por ejemplo, mediante extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad del API en cada muestra de orina, ajustando la cantidad de API recolectada de la orina por un factor basado en la cantidad de API que alcanza la circulación sistémica que se excreta en la orina, y calculando el porcentaje de API administrado al sujeto que llega al circulación sistémica del sujeto. En una realización específica, la biodisponibilidad de cromolín sódico se puede determinar como se describe en Walker et al., 24 J. Pharm. Pharmacol 525-31 (1972). En el caso del cromolín sódico, la cantidad del compuesto aislado de la orina se multiplica por dos para calcular la cantidad total que alcanza la circulación sistémica después de la administración porque se sabe que el compuesto se excreta sin metabolizar en partes iguales en la orina y las heces, es decir, aproximadamente el 50% de la cantidad de cromolín sódico que alcanza la circulación sistémica se excreta en la orina y aproximadamente el 50% de la cantidad de cromolín sódico que alcanza la circulación sistémica se excreta en las heces.
- 60 **[0025]** "Deposición pulmonar mejorada" como se usa en el presente documento se refiere a un aumento en la deposición de fármaco (dosis pulmonar depositada) que surge, por ejemplo, de una eficacia mejorada de suministro de fármaco.
- 65

5 [0026] La "dosis depositada" o "dosis pulmonar depositada" es la cantidad de estabilizador de mastocitos depositado en el pulmón. La dosis depositada o la dosis pulmonar depositada pueden expresarse en términos absolutos, por ejemplo en mg o µg de API depositada en los pulmones. La dosis pulmonar depositada también puede expresarse en términos relativos, por ejemplo, calculando la cantidad de API depositada como un porcentaje de la dosis nominal.

10 [0027] " C_{max} " tal como se utiliza aquí se refiere a la concentración plasmática máxima de un ingrediente farmacéutico activo (API).

15 [0028] " C_{max}^{HEN} " tal como se utiliza aquí se refiere a la concentración máxima de plasma sanguíneo para una dosis nominal de la activo ingrediente farmacéutico (API), administrado con un nebulizador de alta eficiencia.

20 [0029] " C_{max}^{Conv} ", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima de plasma sanguíneo para una dosis nominal del ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.

25 [0030] La C_{max} se puede determinar por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la C_{max} de un API se puede determinar recolectando muestras de sangre de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración de un API al sujeto, separando el plasma de las muestras de sangre, extrayendo el API de las muestras de plasma separadas, por ejemplo, mediante extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad de API extraída de cada muestra de plasma separado, por ejemplo, mediante LC-MS/MS, representando la concentración de API en cada muestra versus el tiempo de recolección después de la administración e identificando la concentración máxima de la API en la curva.

30 [0031] "Perfil farmacocinético mejorado" significa una mejora en algún parámetro farmacocinético. Los parámetros farmacocinéticos que pueden mejorarse incluyen AUC (0-4 o 0-6 o 0-8 h), $AUC_{último}$, $AUC_{(0-∞)}$, T_{max} , $T_{1/2}$ y C_{max} . En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético mejorado puede medirse cuantitativamente comparando un parámetro farmacocinético obtenido para una dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) administrado por una vía de administración, tal como un dispositivo de inhalación (por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia) con el mismo parámetro farmacocinético obtenido con la misma dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado por una ruta de administración diferente, como un tipo diferente de dispositivo de inhalación o una formulación oral (p. ej., tableta oral, cápsula oral o solución oral).

35 [0032] La "concentración de plasma sanguíneo" se refiere a la concentración de un ingrediente farmacéutico activo (API) en el componente de plasma de un sujeto o población de pacientes.

[0033] "Paciente" o "sujeto" se refiere al animal (especialmente mamífero) o ser humano tratado.

40 [0034] Un "grupo sujeto" o "grupo de pacientes" tiene un número suficiente de sujetos o pacientes para proporcionar un medida media estadísticamente significativa del parámetro farmacocinético relevante. Todos los miembros del "grupo de sujetos" o "grupo de pacientes" tienen parámetros farmacocinéticos para los estabilizadores de mastocitos que se encuentran dentro de los rangos estadísticamente normales (es decir, no hay valores atípicos), y no se incluye ningún miembro sobre la base de mediciones no estándar o inusuales.

45 [0035] El "nebulizador", como se usa en el presente documento, se refiere a un dispositivo que convierte medicamentos, composiciones, formulaciones, suspensiones y mezclas, etc. en una neblina fina de aerosol para administrar a los pulmones.

50 [0036] La "absorción del fármaco" o simplemente "absorción" se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de suministro de un fármaco a través de una barrera hacia un vaso sanguíneo o el sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se absorbe por vía pulmonar lechos capilares de los alvéolos en la circulación sistémica.

55 [0037] " T_{max} " tal como se utiliza aquí se refiere a la cantidad de tiempo necesario para que un ingrediente farmacéutico activo (API) para alcanzar la concentración máxima en plasma de sangre.

[0038] " T_{max}^{HEN} " tal como se utiliza aquí se refiere a la cantidad de tiempo necesario para que una dosis nominal de un ingrediente activo farmacéutico (API) para alcanzar la concentración máxima en plasma sanguíneo después de la administración con un nebulizador de alta eficiencia.

60 [0039] " T_{max}^{Conv} " tal como se utiliza aquí se refiere a la cantidad de tiempo necesario para que una dosis nominal de un ingrediente activo farmacéutico (API) para alcanzar la concentración máxima en plasma sanguíneo después de la administración con un dispositivo de inhalación convencional.

65 [0040] El término "tratar" y sus variantes gramaticales (por ejemplo, "tratar", "tratado" y "tratamiento") se refieren a la administración de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente con el propósito de mejorar o reducir la incidencia de uno o más síntomas de una condición o estado de enfermedad en el paciente. Tales síntomas pueden ser crónicos

o agudos; y dicha mejora puede ser parcial o completa. En el presente contexto, el tratamiento implica administrar un estabilizador de mastocitos a un paciente a través de cualquier vía de administración descrita en este documento.

[0041] Como se usa en este documento, el término "alta concentración" se refiere a una mayor concentración de 1% en peso. Por ejemplo, en una realización específica, una formulación de "alta concentración" de cromolín sódico comprende cromolín sódico en una concentración de más de 1% en peso.

[0042] Como se usa en este documento, el término "hipotónico" se refiere a una formulación que tiene una tonicidad de menos de 295 mOsm/kg.

[0043] El término "profilaxis" se refiere a la administración de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente con el propósito de reducir la ocurrencia o recurrencia de uno o más síntomas agudos asociados con un estado de enfermedad o una condición en el paciente. En el presente contexto, la profilaxis implica la administración de un estabilizador de mastocitos a un paciente a través de cualquier vía de administración aquí descrita. Por lo tanto, la profilaxis incluye la reducción en la frecuencia de aparición o recurrencia de un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. Sin embargo, la profilaxis no pretende incluir la prevención completa de la aparición de un estado de enfermedad o una afección en un paciente que no ha sido identificado previamente como que padece la enfermedad o la afección.

[0044] Como se usa en el presente documento, una "cantidad sistémicamente eficaz" es una cantidad de estabilizador de los mastocitos en el cuerpo de un paciente como un todo que es eficaz para el tratamiento o profilaxis de un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. Una "cantidad sistémicamente efectiva" puede expresarse, por ejemplo, como la masa de un estabilizador de mastocitos, o la concentración de un estabilizador de mastocitos, en el plasma de un paciente. Una "cantidad sistémicamente efectiva" puede diferir dependiendo del estabilizador de mastocitos específico y el trastorno sistémico específico relacionado con los mastocitos.

[0045] Como se usa en este documento, una diferencia es "significativo" si una persona experta en la técnica reconocería que la diferencia es probablemente real. En algunas realizaciones, la significación puede determinarse estadísticamente, en cuyo caso dos parámetros medidos pueden denominarse estadísticamente significativos. En algunas realizaciones, la significación puede determinarse estadísticamente, en cuyo caso dos parámetros medidos pueden denominarse estadísticamente significativos. En algunas realizaciones, la significación estadística puede cuantificarse en términos de un intervalo de confianza (IC) establecido, por ejemplo, mayor que 90%, mayor que 95%, mayor que 98%, etc. En algunas realizaciones, la significación estadística puede cuantificarse en términos de valor p, por ejemplo, menor que 0,5, menor que 0,1, menor que 0,05, etc. El experto en la materia reconocerá estas expresiones de importancia y sabrá cómo aplicarlas adecuadamente a los parámetros específicos que se están comparando.

Composiciones para uso en métodos de tratamiento de trastornos sistémicos de mastocitos relacionados con estabilizadores de mastocitos

[0046] La invención se refiere a una composición que comprende una dosis nominal de un estabilizador de los mastocitos que es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolín para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene un trastorno sistémico relacionado con mastocitos que comprende administrar al paciente la composición con un nebulizador de alta eficiencia, en donde la administración de la composición al paciente con un nebulizador de alta eficiencia proporciona una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar el trastorno sistémico relacionado con mastocitos, en el que la composición comprende además agua purificada, cloruro de sodio y EDTA de sodio y no comprende manitol, y en el que el trastorno sistémico relacionado con mastocitos se selecciona del grupo que consiste en mastocitosis; fibrosis renal; enfermedades fibróticas de la piel y fibrosis hepática, como se define en la reivindicación 1 adjunta. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas. En el presente documento se describen métodos para el tratamiento o la profilaxis de trastornos sistémicos relacionados con mastocitos que comprenden administrar composiciones que comprenden uno o más estabilizadores de mastocitos. Como se usa en este documento, un "trastorno sistémico relacionado con mastocitos" es una enfermedad o afección causada o asociada con la proliferación o activación excesiva de mastocitos o la liberación anormal de mediadores vasoactivos o proinflamatorios en el cuerpo en su conjunto, y por lo tanto es tratable mediante la administración de una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico. Un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos es distinto de un trastorno local relacionado con los mastocitos, en el que los síntomas de la enfermedad o afección se manifiestan en una región particular del cuerpo. Los trastornos sistémicos relacionados con los mastocitos incluyen, pero no se limitan a, un síndrome de activación de mastocitos; mastocitosis; urticaria idiopática; urticaria crónica dermatitis atópica; anafilaxia idiopática; anafilaxia mediada por Ig-E y no Ig-E; angioedema; trastornos alérgicos síndrome del intestino irritable; gastroenteritis mastocítica; colitis mastocítica; fibromialgia; fibrosis renal; aterosclerosis; isquemia miocárdica; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; prurito; prurito crónico; prurito secundario a insuficiencia renal crónica; afecciones cardíacas, vasculares, intestinales, cerebrales, renales, hepáticas, pancreáticas, musculares, óseas y cutáneas asociadas con los mastocitos; enfermedades del SNC como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer; enfermedades metabólicas como la diabetes; enfermedad de célula falciforme; autismo; síndrome de fatiga crónica; lupus; enfermedad de Lyme crónica; cistitis intersticial;

esclerosis múltiple; cáncer; migrañas; psoriasis; esofagitis eosinofílica; gastroenteritis eosinofílica; síndrome de Churg-Strauss; síndrome hipereosinofílico; fascitis eosinofílica; trastornos gastrointestinales eosinofílicos; urticaria idiopática crónica; miocarditis; enterocolitis asociada a Hirschsprung; íleo postoperatorio; cicatrización de la herida; derrame; ataque isquémico transitorio; dolor; neuralgia; neuropatía periférica; síndromes coronarios agudos; pancreatitis;

5 mastocitosis cutánea; mastocitosis sistémica; mastocitosis indolente sistémica; dermatomiositis; enfermedades fibróticas de la piel; dolor asociado con el cáncer; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria intestinal; colitis por radiación; enfermedad celiaca; enteropatía por gluten; cistitis por radiación; síndrome de vejiga dolorosa; hepatitis; fibrosis hepática; cirrosis; artritis reumatoide; lupus eritematoso; y vasculitis.

10 **[0047]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una composición que comprende un estabilizador de los mastocitos se administran para el tratamiento o profilaxis de una afección que está asociada con un trastorno sistémico relacionado con mastocitos, incluyendo, pero no limitado a trastornos autoinmunes, condiciones inflamatorias, enfermedades y afecciones alérgicas e infecciones virales y bacterianas.

15 **[0048]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el número de mastocitos en un paciente se estabiliza después de la administración de una composición que comprende un estabilizador de los mastocitos al paciente. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la actividad de los mastocitos se estabiliza en un paciente después de la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos al paciente. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, uno o más de triptasa e histamina

20 totales en la sangre de un paciente, y prostaglandina D₂, 11beta-prostaglandina F₂-alfa y N-metilhistamina en la orina del paciente, se reducen después de la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos para un paciente.

25 **[0049]** Como se usa en este documento, un "estabilizador de los mastocitos" se refiere a un agente que inhibe la desgranulación y/o la liberación de mediadores proinflamatorios y vasoactivos de los mastocitos. Los estabilizadores de mastocitos incluyen, entre otros, cromolín, dihidropiridinas tales como nicardipina y nifedipina, lodoxamida, nedocromilo, bamidipina, YC-114, elgodipina, niguldipina, ketotifeno, metilxantinas, quercetina y sales farmacéuticamente de los mismos. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolín, tal como cromolín sódico, cromolín de lisinato, cromolín de amonio y cromoglicato de magnesio. En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos incluyen, pero no se limitan a,

30 compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6,207,684; 4,634,699; 6,207,684; 4,871,865; 4,923,892; 6,225,327; 7,060,827; 8,470,805; 5,618,842; 5,552,436; 5,576,346; 8,252,807; 8,088,935; 8,617,517; 4,268,519; 4,189,571; 3,790,580; 3,720,690; 3,777,033; 4,067,992; 4,152,448; 3,419,578; 4,847,286; 3,683,320; y 4,362,742; Publicaciones de Solicitud de Patente de EE.UU. N^{os} 2011/112183 y 2014/140927; Patentes Europeas N^{os} 2391618; 0163683; 0413583; y 0304802; Solicitudes de Patentes Internacionales N^{os} WO2010/042504; WO85/02541; WO2014/115098; WO2005/063732; WO2009/131695; y WO2010/088455. Los estabilizadores de mastocitos, que incluyen cromolín y sales, profármacos y aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. En la invención, el estabilizador de mastocitos es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolín.

40 **[0050]** En algunas realizaciones, estabilizadores de mastocitos descritos en este documento se pueden preparar como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En algunas realizaciones, el profármaco tiene biodisponibilidad mejorada en relación con el fármaco original. En algunas realizaciones, el profármaco tiene una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunas realizaciones, los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles, para su uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a tejidos específicos del sitio. En algunas realizaciones, un profármaco de un estabilizador de mastocitos es un éster del estabilizador de mastocitos, que se hidroliza al ácido carboxílico, el estabilizador de mastocitos original. En algunas realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, en el que el péptido se metaboliza *in vivo* para revelar el fármaco original. En ciertas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del estabilizador de mastocitos. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante uno o más pasos o procesos al

50 estabilizador de mastocitos original. En ciertas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es un profármaco de cromolín. En una realización específica, el profármaco de cromolín es cromoglicato de lisetilo.

60 **[0051]** Para producir un profármaco, un compuesto estabilizador de los mastocitos farmacéuticamente activo es modificado de tal manera que el compuesto activo se regenerará en administración *in vivo*. En algunas realizaciones, los profármacos de los estabilizadores de mastocitos se diseñan en virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de los fármacos *in vivo*. Véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56: 53-102, 2004; Miller y col., J. Med. Chem Vol,46, n^o 24, 5097-5116, 2003; Esopo Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 41, 395-407, 2006.

5 **[0052]** En algunas realizaciones, estabilizadores de mastocitos descritos en este documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento, por ejemplo aquellos con isótopos como el deuterio, es decir, ²H, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. En ciertas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín marcado isotópicamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como cromolín sódico. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico marcado con deuterio.

15 **[0053]** En algunas realizaciones, estabilizadores de mastocitos descritos aquí pueden ser PEGilados, en donde uno o más polímeros de polietilenglicol (PEG) están unidos de forma covalente a los estabilizadores de los mastocitos. En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos pegilados aumentan la vida media de los estabilizadores de mastocitos en el cuerpo. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos aumenta el tamaño hidrodinámico de los estabilizadores de mastocitos y reduce su aclaramiento renal. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos aumenta la solubilidad de los estabilizadores de mastocitos. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos protege a los estabilizadores de mastocitos de la degradación proteolítica.

25 **[0054]** Los estabilizadores de mastocitos pueden administrarse en los métodos descritos en este documento en una dosis adecuada o dosis nominal según lo determine un experto en la materia. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se administra a una dosis o dosis nominal de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 120 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se administra en menos de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 1000 mg de dosis.

45 **[0055]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el cromolín sódico se administra a una dosis o nominal de dosificación de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 120 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, o aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de aproximadamente 100 mg/dosis. En otras realizaciones, el cromolín sódico se administra en menos de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o alrededor de dosis de 1000 mg.

65 **[0056]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, otros agentes activos distintos a un estabilizador de los mastocitos que son eficaces para el tratamiento o profilaxis de un trastorno sistémico relacionado con mastocitos se administran o se coadministran con el estabilizador de los mastocitos. Dichos agentes

activos adicionales pueden administrarse por separado, o pueden incorporarse en una composición que comprende un estabilizador de mastocitos. Dichos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de leucotrienos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, β -agonistas, anticolinérgicos, corticosteroides, derivados de testosterona, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de endotelina, mucolíticos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, antioxidantes, vitaminas, heparinoides, α -antitripsina, tensioactivos pulmonares, compuestos antiinflamatorios, glucocorticoides, agentes antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, antisépticos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes curativos de heridas, anestésicos locales, péptidos, y proteínas.

5
10
15
[0057] Los compuestos antiinflamatorios que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, desoximetasona, acetónida de fluocinolona, flucinonida, flunisolida, fluticasona, icometasona, rofleponida, acetónido de triamcinolona, fluortina butilo, hidrocortisona, hidroxicortisona-17-butilato, prednicarato, 6-metilprednisolona aceponato, elastano furoestano, prostaglandina, leucotrienos, antagonistas de la bradiquinina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno y la indometacina.

20
[0058] Los agentes antialérgicos que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, nedocromilo, cetirizina, loratidina, montelukast, roflumilast, ziluton, omalizumab, heparinas y heparinoides y otros antihistamínicos, azelastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina.

25
30
35
40
45
50
55
60
[0059] Los agentes antiinfecciosos que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, bencilpenicilinas (penicilina-G-sodio, penicilina de clemizona, penicilina G de benzatina), fenoxipenicilinas (penicilina V, propicilina), aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina), acilaminopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina), carboxipenicilina (carbenicilina, ticarcilina, temocilina), penicilinas isoxazolilo (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina), y penicilinas amidina (mecillinam); cefalosporinas, incluidas cefazolin (cefazolina, cefazedona); cefuroximas (cefuroxima, cefamandol, cefotiam), cefoxitinas (cefoxitina, cefotetan, latamoxef, flomoxef), cefotaximas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefinenoxima), ceftazidimas (cefoxitina, cefotetano, latamoxef, flomoxef), cefotaximas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefinenoxima), ceftazidimas (ceftazidima, defpiroma, cefepima), cefalexinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxilo, cefradina, loracarbef, cefprozilo), y cefiximas (cefixima, cefpodoxim proxetilo, cefuroxima axetilo, cefetamet pivoxilo, cefotiam hexetilo), loracarbef, cefepim, ácido clavulánico/amoxicilina, ceftobiprol; sinérgicas, que incluyen inhibidores de betalactamasas, tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; carbapenems, incluidos imipenem, cilastin, meropenem, doripenem, tebipenem, ertapenem, ritipenem y biapenem; monobactamas, incluido aztreonam; aminoglucósidos, tales como apramicina, gentamicina, amikacina, isepamicina, arbekacina, tobramicina, netilmicina, espectinomicina, estreptomycin, capreomicina, neomicina, paromoicina y kanamicina; macrólidos, que incluyen eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, ditromicina, josamicina, espiramicina y telitromicina; inhibidores de girosas o fluoroquinolonas, que incluyen ciprofloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, perfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, garenoxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, prulifloxacina, olamufloxacina, caderofloxacina, balifloxacina, balifloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina; tetraciclinas, que incluyen tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina y aminociclina; glicopéptidos, que incluyen vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina y péptido 4; polipéptidos, que incluyen plectasina, dalbavancina, daptomicina, oritavancina, ramoplanina, dalbavancina, telavancina, bacitracina, tirotricina, neomicina, kanamicina, mupirocina, paromomicina, polimixina B y colistina; sulfonamidas, incluidos sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, cotrimoxazol, cotrimetrol, cotrimoxazina y tetraazina; azoles, incluyendo clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol, tinidazol, bifonazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, y ornidazol y otros antifúngicos incluyendo flucitosina, griseoflucina, tonofal, naftifina, terbinafina, amorolfina, ciclopiroxolamin, equinocandinas, tales como micafungina, caspofungina, anidulafungina; nitrofuranos, incluyendo nitrofurantoína y nitrofurazona; polienos, que incluyen anfotericina B, natamicina, nistatina, flucocitosina; otros antibióticos, incluidas titromicina, lincomicina, clindamicina, oxazolidinonas (linezólidos), ranbezolido, estreptogramina A + B, pristinamicina A + B, virginamicina A + B, dalfopristina/quinupristina (Synercid), cloranfenicol, etambutol, pirazinamida, terizidona, dapson, protionamida, fosfomicina, ácido fucidínico, rifampicina, isoniazida, cicloserina, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprim, mirocina B17, clerocidina, filgrastim y pentamidina; antivirales, incluyendo aciclovir, ganciclovir, birivudina, valaciclovir, zidovudina, didanosina, tiacitidina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, ribavirina, nevirapirina, delaviridina, trifluridina, ritonavir, saquinavir, indinavir, foscarnet, inhibidores de amantadina, podofilotoxina, vidarabina, tromantadina, y proteínas; extractos o ingredientes de plantas, como extractos de plantas de manzanilla, hamamelis, equinácea, caléndula, papaína, pelargonio, aceites esenciales, mirtol, pinen, limonen, cineol, timol, mentol, aceite de árbol de té, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, vitaferol; compuestos de cicatrización de heridas que incluyen dexpantenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, alfa-antitripsina, sales/compuestos de zinc orgánicos e inorgánicos, interferonas (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citocinas, interleucinas.

65
[0060] Los mucolíticos que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ADNasa, agonistas de P2Y2

(denufosol), heparinoides, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, bromhexina, lecitinas., mirtol y proteínas tensioactivas recombinantes.

5 **[0061]** Los agentes anestésicos locales que pueden administrarse o co-administrarse con un estabilizador de los mastocitos en los métodos aquí descritos incluyen pero no se limitan a la benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.

10 **[0062]** Los péptidos y proteínas que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de los mastocitos en los métodos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a anticuerpos contra las toxinas producidas por microorganismos, péptidos antimicrobianos tales como cecopinas, defensinas, tioninas, y catelicidinas.

15 **[0063]** Los inmunomoduladores que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, rapamicina, micofenolato, mofetilo, citostáticos e inhibidores de metástasis, alquilantes, tales como nimustina, melfanano, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa; antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina; alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina; antibióticos, tales como alcarubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, plicamicina; complejos de elementos del grupo secundario (p. ej. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tales como compuestos de carboplatino, cisplatino y metaloceno tal como el titanocendicloruro; amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, beraprost, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona, tempósido; inhibidores de la enzima paclitaxel, iressa, zactima, poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, gemcitabina, pemetrexed, bevacizumab, ranibizumab.

25 **[0064]** Los inhibidores de proteínasa que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, alfa-anti-tripsina; antioxidantes, tales como tocoferoles, glutatión; hormonas pituitarias, hormonas hipotalámicas, péptidos reguladores y sus agentes de inhibición, corticotropina, tetracosactida, coriogonandotropina, urolitropina, urogonadotropina, somatotropina, metergolina, desmopresina, oxitocina, argipresina, ornipresina, leuporelina, triptorelina, gonadorelina, buserelina, nafarelina, goserelina, somatostatina; hormonas de la glándula paratiroides, reguladores del metabolismo del calcio, dihidrotaquisterol, calcitonina, ácido clodróico, ácido etidróico; terapéutica de la glándula tiroides; hormonas sexuales y sus agentes inhibidores, anabólicos, andrógenos, estrógenos, gestagenes, antiestrogénicos; medicamentos contra la migraña, tales como proxibarbal, lisurida, metisergida, dihidroergotamina, ergotamina, clonidina, pizotifeno; hipnóticos, sedantes, benzodiacepinas, barbitúricos, ciclopirononas, imidazopiridinas, antiepilépticos, zolpidem, barbitúricos, feniloína, primidona, mesuximida, etosuximida, sultiam, carbamazepina, ácido valproico, vigabatrina; fármacos antiparkinson, tales como levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, bromocriptina, amantadina, tiaprida; antieméticos, tales como tieliperazina, bromoprida, domperidona, granisetrona, ondasetrona, tropisetrona, piridoxina; analgésicos, tales como buprenorfina, fentanilo, morfina, codeína, hidromorfona, metadona; fempipramida, fentanilo, piritramida, pentazocina, buprenorfina, nalbufina, tilidina; medicamentos para la narcosis, tales como barbitúricos N-metilados, tiobarbitúricos, ketamina, etomidato, propofol, benzodiacepinas, droperidol, haloperidol, alfentanilo, sulfentanilo; fármacos antirreumáticos, incluido el factor de necrosis tumoral alfa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; fármacos antidiabéticos, tales como insulina, derivados de sulfonilurea, biguanidas, glitizols, glucagón, diazoxid; citocinas, tales como interleucinas, interferonas, factor de necrosis tumoral (TNF), factores estimulantes de colonias (GM-CSF, G-CSF, M-CSF); proteínas, por ejemplo, epoetina, y péptidos, por ejemplo, paratirina, somatomedina C; heparina, heparinoides, uroquinasas, estreptoquinasas, ATP-asa, prostaciclina, estimulantes sexuales y material genético.

Formulaciones para la administración de estabilizadores de mastocitos

50 **[0065]** En algunas realizaciones, las formulaciones administradas en los métodos descritos en el presente documento producen en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ media de un mayor estabilizador de los mastocitos que aproximadamente 100 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 110 ng * h/ml, mayor que 120 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 130 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 140 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 150 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 160 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 170 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 180 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 190 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 200 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 225 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 250 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 275 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 300 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 325 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 350 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 375 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 400 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 425 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 450 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 475 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 500 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 525 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 550 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 575 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 600 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 625 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 650 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 675 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 700 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 725 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 750 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 775 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 800 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 825 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 850 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 875 ng * h/ml, mayor que

aproximadamente 350 ng/ml, mayor que aproximadamente 360 ng/ml, mayor que aproximadamente 370 ng/ml, mayor que aproximadamente 380 ng/ml, mayor que aproximadamente 390 ng/ml, o mayor que aproximadamente 400 ng/ml después de la administración de la formulación al paciente. En algunas realizaciones, las formulaciones administradas en los métodos descritos aquí producen en un grupo de sujetos humanos una C_{max} promedio de un estabilizador de mastocitos de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 80 ng/ml, 90 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 110 ng/ml, aproximadamente 120 ng/ml, aproximadamente 130 ng/ml, aproximadamente 140 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 160 ng/ml, aproximadamente 170 ng/ml, aproximadamente 180 ng/ml, aproximadamente 190 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 210 ng/ml, aproximadamente 220 ng/ml, aproximadamente 230 ng/ml, aproximadamente 240 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, 260 ng/ml, aproximadamente 270 ng/ml, aproximadamente 280 ng/ml, aproximadamente 290 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 310 ng/ml, aproximadamente 320 ng/ml, aproximadamente 330 ng/ml, aproximadamente 340 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 360 ng/ml, aproximadamente 370 ng/ml, aproximadamente 380 ng/ml, aproximadamente 390 ng/ml o aproximadamente 400 ng/ml después de la administración de la formulación al paciente.

[0068] En algunas realizaciones, las formulaciones administradas en los métodos descritos en el presente documento producen en un grupo de sujetos humanos un promedio de C_{max} de mayor cromolín sódico de aproximadamente 40 ng/ml, mayor de aproximadamente 50 ng/ml, más de aproximadamente 60 ng/ml, mayor que aproximadamente 70 ng/ml, mayor que aproximadamente 80 ng/ml, mayor que aproximadamente 90 ng/ml, mayor que aproximadamente 100 ng/ml, mayor que aproximadamente 110 ng/ml, mayor que aproximadamente 120 ng/ml, mayor mayor que aproximadamente 130 ng/ml, mayor que aproximadamente 140 ng/ml, mayor que aproximadamente 150 ng/ml, mayor que aproximadamente 160 ng/ml, mayor que aproximadamente 170 ng/ml, mayor que aproximadamente 180 ng/ml, mayor que aproximadamente 190 ng/ml, mayor que aproximadamente 200 ng/ml, mayor que aproximadamente 210 ng/ml, mayor que aproximadamente 220 ng/ml, mayor que aproximadamente 230 ng/ml, mayor que aproximadamente 240 ng/ml, mayor que aproximadamente 250 ng/ml, mayor que aproximadamente 260 ng/ml, mayor que aproximadamente 270 ng/ml, mayor que aproximadamente 280 ng/ml, mayor que aproximadamente 290 ng/ml, mayor que aproximadamente 300 ng/ml, mayor que aproximadamente 310 ng/ml mayor que aproximadamente 320 ng/ml, mayor que aproximadamente 330 ng/ml, mayor que aproximadamente 340 ng/ml, mayor que aproximadamente 350 ng/ml, mayor que aproximadamente 360 ng/ml, mayor que aproximadamente 370 ng/ml, mayor que aproximadamente 380 ng/ml, mayor que aproximadamente 390 ng/ml, o mayor que aproximadamente 400 ng/ml después de la administración de la formulación al paciente. En algunas realizaciones, las formulaciones administradas en los métodos descritos en este documento producen en un grupo de sujetos humanos una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 70 ng/ml, aproximadamente 80 ng/ml, 90 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 110 ng/ml, aproximadamente 120 ng/ml, aproximadamente 130 ng/ml, aproximadamente 140 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 160 ng/ml, aproximadamente 170 ng/ml ml, aproximadamente 180 ng/ml, aproximadamente 190 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 210 ng/ml, aproximadamente 220 ng/ml, aproximadamente 230 ng/ml, aproximadamente 240 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, 260 ng/ml, aproximadamente 270 ng/ml, aproximadamente 280 ng/ml, aproximadamente 290 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 310 ng/ml, aproximadamente 320 ng/ml, aproximadamente 330 ng/ml, aproximadamente 340 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 360 ng/ml, aproximadamente 370 ng/ml, aproximadamente 380 ng/ml, aproximadamente 390 ng/ml o aproximadamente 400 ng/ml después de la administración de la formulación al paciente.

[0069] Los estabilizadores de mastocitos pueden administrarse a un sujeto en los métodos descritos en este documento por múltiples vías de administración, ya sea solo o concurrentemente, que incluyen pero no se limitan a oral, inhalación oral, parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intramuscular), implantes como bombas osmóticas e implantes de depósito, vías de administración intranasales, bucales, tópicas, rectales, transdérmicas, vaginales o sublinguales. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, los estabilizadores de mastocitos pueden administrarse por una única ruta de administración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones específicas, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de un estabilizador de mastocitos, tal como cromolín sódico, con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, sin la administración conjunta de un estabilizador de mastocitos, p. ej. cromolín sódico, por otra vía de administración, por ejemplo, una solución oral. En la invención, la composición se administra con un nebulizador de alta eficiencia.

[0070] Los estabilizadores de mastocitos pueden formularse en cualquier forma de dosificación adecuada, incluidos, entre otros, aerosoles, dispersiones orales acuosas, formas de dosificación orales sólidas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, liposomas pegilados, líquidos, geles, implantes., depósitos, jarabes, elixires, lodos, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas, ungüentos, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, formulaciones mixtas de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, geles vaginales, espumas vaginales, aerosoles vaginales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención. Dichas formulaciones pueden fabricarse de manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

[0071] En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en este documento pueden incluir uno o más ingredientes inactivos o excipientes farmacéuticos que proporcionan propiedades adecuadas de la formulación. Tales ingredientes inactivos pueden incluir una o más de las siguientes clases.

5 **[0072]** "Albúmina" se refiere a una familia de proteínas globulares, la más común de las cuales es la albúmina sérica. Las albúminas se encuentran comúnmente en el plasma sanguíneo y funcionan para regular la presión osmótica coloidal de la sangre. Las proteínas de albúmina que se encuentran en el plasma se unen a algunos compuestos farmacéuticos para formar complejos. La complejación de la albúmina con compuestos farmacéuticos, por ejemplo, 10 estabilizadores de mastocitos, puede influir en la vida media plasmática y/o la vida media biológica de los compuestos farmacéuticos en el cuerpo al prevenir el metabolismo y/o la excreción de los compuestos complejados. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen albúmina y un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico.

15 **[0073]** Los "agentes antiespumantes" reducen la formación de espuma durante el procesamiento, lo que puede dar como resultado la coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la película terminada o, en general, perjudicar el procesamiento. Los ejemplos de agentes antiespumantes incluyen emulsiones de silicio o sesquoleato de sorbitán.

20 **[0074]** "Antioxidantes" incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico, sodio metabisulfito y tocoferol. En ciertas realizaciones, los antioxidantes mejoran la estabilidad química donde se requiere.

25 **[0075]** Los "aglutinantes" imparten cualidades cohesivas e incluyen, por ejemplo, ácido algínico y sus sales; derivados de celulosa como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de aluminio y magnesio; ácidos polisacáridos; bentonitas gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crosspovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa; una goma natural o sintética como acacia, tragacanto, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, polivinilpirrolidona (p. ej., Polyvidone® CL, Kollidon® CL, 30 Polypasdone® XL-10), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

35 **[0076]** Los "portadores" o "materiales portadores" incluyen cualquier excipiente usado comúnmente en farmacia y deben seleccionarse en base a la compatibilidad con el estabilizador de mastocitos específico y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Los "materiales de soporte farmacéuticamente compatibles" pueden incluir, entre otros, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, soja lecitina, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, 40 fosfato dipotásico, conjugados de celulosa y celulosa, azúcares estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicéridos, diglicéridos, almidón pregelatinizado y similares. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams y Wilkins, 1999).

45 **[0077]** "Agentes dispersantes" y/o "agentes moduladores de la viscosidad" incluyen materiales que controlan la difusión y la homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un método de método de granulación o mezcla. En algunas realizaciones, estos agentes también facilitan la efectividad de una matriz de recubrimiento o erosión. Los ejemplos de facilitadores de difusión/agentes dispersantes incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, Tyloxapol, polivinilpirrolidona (PVP; conocido comercialmente como Plasdone®), y los agentes dispersantes basados en carbohidratos como, por ejemplo, hidroxipropilo. celulosas (p. ej., HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropil metilcelulosas (p. ej., HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa estearato (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), vinilpirrolidona/acetato de vinilo copolímero (S630), 4- (1, Polímero de 1,3,3-tetrametilbutilo)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, 65 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluida la goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como,

por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, alcohol polivinílico (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. Los plastificantes como la celulosa o la trietilcelulosa también pueden usarse como agentes dispersantes. Los agentes dispersantes particularmente útiles en dispersiones liposomales y dispersiones autoemulsionantes son dimiristoil fosfatidilo colina, fosfatidilo colina natural de huevos, fosfatidilo glicerol natural de huevos, colesterol y miristato de isopropilo.

[0078] "Diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de la entrega. Los diluyentes también pueden usarse para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas, que incluyen, entre otras, una solución salina tamponada con fosfato, se utilizan como diluyentes en la técnica y también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH. En ciertas realizaciones, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crean un volumen suficiente para una mezcla homogénea para el llenado de la cápsula. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato dicálcico; fosfato tricálcico, fosfato cálcico; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes a base de sacarosa, azúcar glas; monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio, dextrados; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita y similares.

[0079] El término "desintegrarse" incluye tanto la disolución como dispersión de la forma de dosificación cuando entra en contacto con el fluido gastrointestinal. Los "agentes de desintegración" o "desintegrantes" facilitan la ruptura o desintegración de una sustancia. Los ejemplos de agentes de desintegración incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón natural como el almidón de maíz o el almidón de papa, un almidón pregelatinizado como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio como Promogel® o Explotab®, una celulosa como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocoel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o celulosa reticulada, como la carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), la carboximetilcelulosa reticulada o la croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado como el almidón glicolato sódico, un polímero reticulado como la crosspovidona, un reticulado polivinilpirrolidona ligada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en almidón combinado, y similares.

[0080] Un "revestimiento entérico" es una sustancia que permanece sustancialmente intacta en el estómago pero se disuelve y libera el fármaco en el intestino delgado o el colon. Generalmente, el recubrimiento entérico comprende un material polimérico que evita la liberación en el ambiente de pH bajo del estómago, pero que se ioniza a un pH más alto, típicamente un pH de 6 a 7, y por lo tanto se disuelve lo suficiente en el intestino delgado o el colon para liberar el activo agente en el mismo.

[0081] Los "facilitadores de la erosión" incluyen materiales que controlan la erosión de un material particular en el fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son generalmente conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de facilitadores de la erosión incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos. También se pueden usar combinaciones de uno o más facilitadores de erosión con uno o más facilitadores de difusión en las presentes composiciones.

[0082] Los "agentes de relleno" incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

[0083] Los "agentes aromatizantes" y/o "edulcorantes" útiles en las formulaciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, bayas, grosellas negras, caramelo de mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, clamato, dentominta, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrizo (regaliz), uva, toronja, miel, isomaltitol, limón, lima, crema de limón, monoamonio glicirizinato (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mixtas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, durazno, menta, crema de menta, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-

canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, crema de naranja, vainilla-menta y mezclas de los mismos.

5 **[0084]** Los "lubricantes" y los "deslizantes" son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o fricción de los materiales. Los lubricantes ejemplares incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearilfumerato de sodio, un hidrocarburo como el aceite mineral o aceite vegetal hidrogenado como el aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus metales alcalinos y alcalinotérreos. Sales metálicas, como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (p. ej., PEG-4000) o un metoxipolietilenglicol como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, glicerilo behenato, polietilenglicol, magnesio o laurilsulfato de sodio, sílice coloidal como Syloid™, Cab-O-Sil®, un almidón como el almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.

15 **[0085]** Los "plastificantes" son compuestos utilizados para ablandar el material de microencapsulación o los recubrimientos de película para hacerlos menos frágiles. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa y triacetina. En algunas realizaciones, los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o agentes humectantes.

20 **[0086]** En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento pueden incluir también uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; octinidina; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

25 **[0087]** Los "solubilizadores" incluyen compuestos tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, capilato de etilo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, polisorbatos (Tweens) dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilo celulosa, hidroxipropilo ciclodextrinas, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutool, propilenglicol y dimetilo isosorbida y similares.

30 **[0088]** Los "estabilizadores" incluyen compuestos tales como cualquier agente antioxidante, por ejemplo, ácido cítrico, EDTA y sus sales farmacéuticamente aceptables, tampones, ácidos, conservantes y similares.

35 **[0089]** Los "agentes de suspensión" incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, p. ej., polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, p. ej. peso de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, como por ejemplo, goma de mascar tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, sorbitán monolaurato polietoxilado, sorbitán monolaurato polietoxilado, povidona y similares.

45 **[0090]** "Tensioactivos" incluyen compuestos tales como laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 o 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. Algunos otros tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunas realizaciones, se pueden incluir tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines.

50 **[0091]** Los "agentes potenciadores de la viscosidad" incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, goma de xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos.

55 **[0092]** Los "agentes humectantes" incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitano, monolaurato de polioxietileno sorbitano, docusato de sodio, oleato de sodio, laurilo sulfato de sodio, docato de sulfato de sodio, triaceato de sodio 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y similares.

60 **[0093]** Se debe apreciar que existe una considerable superposición entre las clases de ingredientes inactivos. Por lo tanto, los ingredientes enumerados anteriormente deben tomarse como ejemplos meramente ejemplares y no limitativos de los tipos de ingredientes inactivos que pueden incluirse en las formulaciones descritas en el presente documento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente las cantidades de tales ingredientes inactivos, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

[0094] En ciertas realizaciones específicas, las formulaciones para la administración de estabilizadores de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ararre, Acecromol, Acromax, Acticrom, Aeropaxyn, Alercom, Alercrom, Alercrom Nasal, Alerg, Alerg AT, Alerg Nasenspray, Alergocrom, Alerion, Allercrom, Allerg-Abak, Allergo-COMOD, Allergocomod, Allergocrom, Allergocrom Kombi, Allergocrom Kombinationspackung, Allergojovis, Allergostop, Allergotin, Allergoval, Allersol, Alloptrex, Apo-Cromolín, Botastin, Brol-Eze, Chromosol Ophta, Clariteyes, gotas Clarityn contra la alergia, gotas Clarityn, Claroftal, Clo-5, Coldacrom, Colimune, Croglina, Crolidin, Crolom, Crom-Ophtal, Crom-Ophtal Kombipackung, Crom-Ophtal Sine, Cromabak, Cromadoses, Cromal, Cromantal, Cromedil, Cromedil Unidose, Cromese, Cromex, Cromo, Cromo Asma, Cromo EDP, Cromo Einzeldosis, Cromo Kombipackung, Cromo UD, Cromo-Comod, Cromo-Pos, Cromo-Spray, Cromobene, Cromocato, Cromodyn, Cromoftal, Cromogen, Cromoglicin, Cromohexal, Cromohexal Kombipackung, Cromohexal UD, Cromol, Cromolerg, Cromolergin UD, Cromolind, Cromolux, Cromophtal, Cromopp, Cromoptic, Cromoptic Unidose, Cromorhinol, Cromosan, Cromosoft, Cromosol, Cromosol UD, Cromovet, Cromunal, Cronacol, Cronase, Cropoz, Cropoz G, Cropoz N, Crorin, Cusicrom, Cusilyn, Diffusyl, Dilospir, Dispacromil, Dispacromil Sine, DNCG, DNCG PPS, Duobetic, Duracroman, Erystamine-K, Esirhinol, Exaler, Farmacrom, gotas Fenistil, Fenolip, Fintal, Fivent, Flenid, Flui-DNCG, Fluvet, Frenal, Gaster, Gastrocrom, Gastrofrenal, Gelodrin, Gen-Cromoglicato, Gen-Cromoglicato Sterinebs, Gen-Cromolín, Glicacil, Glicinal, Glinor, Hay-Crom, gotas contra fiebre del heno, Hexacroman, Humex Conjonctivite Allergique, Ifiral, Indoprex, Inostrat, Intal, Intal 5, Intal Forte, Intal N, Intal Nasal, Intal Nebulizador, Intal Nebulizer, Intal Spincaps, Intal Syncroner, Intercron, Introl, Iopanhol, Kaosyl, Kiddicrom, Klonalcrom, Lecrolyn, Logomed Heuschnupfen-Spray, Lomudal, Lomudal Nebuliser, Lomudal sans FCKW, Lomudas, Lomupren, Lomusol, Lomuspray, Maxicrom, Multicrom, Multicrom Unidose, Nalcrom, Nalcron, Nalcron, Nasalcrom, Nasivin gegen Heuschnupfen, Nasmil, Natriumcromoglicat, Nebulasma, Nebulcrom, Novacro Novo-Cromolyn, Novo-Cromolyn Nebulizer, Nu-Cromolyn Plast Ophtacalm, Ophtacalm Unidose, Opticrom, Opticrom Allergy, Opticrom Aqueous, Opticrom UD, Opticron, Opticron Unidose, Optrex Hayfever Allergy, Oralcrom, Otriven H, Otrivin Hooikoorts, Padiacrom, Pentacrom, Pentatop, PMS-Cromoglicato sódico, Poledin, Pollenase Allergy, Pollyferm, Prevalin, Primover, Prothanon Cromo, Pulbil, Pulmosin, Renocil, Resiston Two, Rhinaris-CS Anti-Allergic Nasal Mist, Rilan, Rinil, Rinilyn, Rinofrenal, Rynacrom, Rynacrom M, Sificrom, Sofro, Solu-Crom, Spaziron, Spralyn, Stadaglicin, Steri-Neb Cromogen, Stop-Allerg, Taleum, Ufocollyre, Vekfanol, Vicrom, Vistacrom, Vivicrom, Vividrin, Vividrin iso EDO, Viz-On, Zineli, or Zulboral.

30 Formulaciones sólidas orales (no utilizadas en la invención)

[0095] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas según la invención pueden estar en la forma de un comprimido, (incluyendo una tableta suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta mordedura-desintegración, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente, una tableta con bomba osmótica o una cápsula), una píldora, un polvo (que incluye un polvo envasado estéril, un polvo prescindible o un polvo efervescente), una cápsula (que incluye tanto blando como duro) cápsulas, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsulas de espolvorear"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas o gránulos. En algunas realizaciones, se logran cantidades sistémicamente efectivas de estabilizadores de mastocitos con formulaciones orales sólidas incluyendo uno o más potenciadores de permeación y recubrimientos entéricos en las formulaciones orales sólidas. En algunas realizaciones, los recubrimientos entéricos regulan el suministro de un estabilizador de mastocitos durante su paso a través del estómago y el intestino.

[0096] Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir un estabilizador de los mastocitos y uno o más ingredientes farmacéuticamente inactivos tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, aromatizantes agente, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos.

[0097] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes, y cápsulas, se preparan mediante la mezcla de partículas de un estabilizador de los mastocitos con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se entiende que las partículas del estabilizador de mastocitos se dispersan uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y cápsulas. Las dosis unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran por ingestión oral o por contacto con diluyente. Estas formulaciones pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales, por ejemplo, una o una combinación de: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo y (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, revestimiento en bandeja, granulación por fusión, granulación, secado por pulverización en lecho fluidizado o revestimiento (por ejemplo, revestimiento Wurster), revestimiento tangencial, pulverización superior, formación de tabletas, extrusión y similares.

[0098] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más estabilizadores de mastocitos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla

de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. En algunas realizaciones, los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden agregarse colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificar el catión o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0099] En otras realizaciones, un polvo que incluye un estabilizador de los mastocitos puede formularse para incluir uno o más excipientes farmacéuticos y sabores. Tal polvo puede prepararse, por ejemplo, mezclando la formulación y los excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla a granel. Las realizaciones adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en unidades de envasado de dosis o unidades de envasado multidosis.

[0100] Los comprimidos prensados son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compactación de la mezcla a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En algunas realizaciones, las tabletas comprimidas incluirán una película que rodea la tableta comprimida final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del estabilizador de mastocitos de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda a la conformidad del paciente. Los recubrimientos de película como Opadry® típicamente varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso de la tableta. En otras realizaciones, las tabletas comprimidas incluyen uno o más excipientes farmacéuticos.

[0101] Una cápsula se puede preparar, por ejemplo, mediante la colocación de la mezcla a granel de la formulación del estabilizador de los mastocitos en el interior de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de espolvoreado, en la que la cápsula se puede tragar entera o la cápsula se puede abrir y el contenido se espolvorea sobre los alimentos antes de comerlos. En algunas realizaciones, la dosis terapéutica se divide en múltiples cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunas realizaciones, la dosis completa de la formulación se administra en forma de cápsula.

[0102] En algunas realizaciones, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. Los materiales útiles para la microencapsulación incluyen materiales compatibles con estabilizadores de mastocitos, que aíslan suficientemente los estabilizadores de mastocitos de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con los estabilizadores de mastocitos son aquellos que retrasan la liberación de los estabilizadores de mastocitos *in vivo*. Los ejemplos de materiales de microencapsulación útiles para retrasar la liberación de las formulaciones incluyen, pero no se limitan a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa como Methocel®-A, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF -LG, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (EC) y sus mezclas como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA) como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimentario modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12,5, Eudragit® S12,5, Eudragit® NE30D y Eudragit® NE 40D, ftalato de acetato de celulosa, sepifilms, como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales. En algunas realizaciones, los plastificantes como los polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico y triacetina se incorporan al material de microencapsulación.

[0103] Los estabilizadores de mastocitos microencapsulados pueden formularse mediante métodos conocidos por un experto en la materia. Dichos métodos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de disco giratorio-disolvente, procesos de fusión en caliente, métodos de enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación por suspensión rotatoria, polimerización en la interfaz de gas sólido o líquido, presión extrusión o pulverización baño de extracción con solvente. Además de estos, también se podrían usar varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación de solventes, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización *in situ*, secado en líquidos y desolvatación en medios líquidos. Además, también pueden usarse otros métodos tales como compactación por rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

[0104] En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento son dispersiones sólidas. Los métodos para producir tales dispersiones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la patente de EE.UU. N^{os} 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269 y la Pub. de Sol. de EE.UU. 2004/0013734. En otras realizaciones más, las formulaciones descritas aquí son soluciones sólidas. Las soluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el estabilizador de mastocitos y otros excipientes, de modo que el calentamiento de la mezcla da como resultado la disolución del fármaco y la composición resultante se enfría para

proporcionar una mezcla sólida que puede formularse o agregarse directamente a una cápsula o comprimirse en una tableta. Los métodos para producir tales soluciones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la patente de EE.UU. N^{os} 4,151,273, 5,281,420 y 6,083,518.

5 **[0105]** En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento incluyen una forma de dosificación basada en matriz. En una forma de dosificación basada en matriz descrita en el presente documento, al menos un estabilizador de mastocitos y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales se dispersan dentro de una matriz polimérica, que típicamente comprende uno o más polímeros solubles en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua. El fármaco se puede liberar de la forma de dosificación por difusión y/o erosión. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol, y/o mezclas de los mismos. Los polímeros insolubles en agua adecuados también incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo) y poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo), poli (etileno), baja densidad de poli (etileno), alta densidad de poli (etileno), poli (óxido de etileno), poli (tereftalato de etileno), poli (éter de vinilo isobutilo), poli (acetato de vinilo), poli (cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los mismos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, portadores, tales como citrato de sodio y fosfato dicálcico; rellenos o extendedores, tales como estearatos, sílices, yeso, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, talco y ácido silícico; aglutinantes, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar, carbonato de calcio, almidón de papa y tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, EXPLOTAB, crospovidona y carbonato de sodio; agentes retardadores de la solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato de sodio; estabilizadores, tales como ácido fumárico; agentes colorantes; agentes tamponantes; agentes dispersantes; conservantes; ácidos orgánicos; y bases orgánicas. Los excipientes mencionados anteriormente se dan solo como ejemplos y no están destinados a incluir todas las opciones posibles. Además, muchos excipientes pueden tener más de un rol o función, o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son solo descriptivas y no pretenden limitar el uso de un excipiente particular.

35 **[0106]** Las formulaciones de matriz se pueden preparar mediante el uso de, por ejemplo, compresión directa o granulación en húmedo. Entonces se puede aplicar un recubrimiento funcional. Además, se puede aplicar una capa barrera o sellante sobre el núcleo de una tableta matriz antes de la aplicación de un recubrimiento funcional. La barrera o el sellador puede servir para separar un ingrediente activo de un recubrimiento funcional, que puede interactuar con el ingrediente activo, o puede evitar que la humedad entre en contacto con el ingrediente activo.

40 **[0107]** En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación modificada descritas en el presente documento se proporcionan como formas de dosificación de bomba osmótica. En una forma de dosificación de bomba osmótica, un núcleo que contiene al menos un estabilizador de mastocitos y opcionalmente al menos un excipiente osmótico está típicamente encerrado por una membrana selectivamente permeable que tiene al menos un orificio. La membrana selectivamente permeable es generalmente permeable al agua, pero impermeable al fármaco. Cuando el sistema se expone a los fluidos corporales, el agua penetra a través de la membrana selectivamente permeable en el núcleo que contiene el fármaco y los excipientes osmóticos opcionales. La presión osmótica aumenta dentro de la forma de dosificación. En consecuencia, el fármaco se libera a través del orificio(s) en un intento de igualar la presión osmótica a través de la membrana selectivamente permeable.

50 **[0108]** En bombas más complejas, la forma de dosificación puede contener dos compartimentos internos en el núcleo. El primer compartimento contiene el fármaco y el segundo compartimento puede contener un polímero que se hincha al contacto con el fluido acuoso. Después de la ingestión, este polímero se hincha en el compartimento que contiene el fármaco, disminuyendo el volumen ocupado por el fármaco, forzando así el fármaco desde el dispositivo a una velocidad controlada durante un período prolongado de tiempo. Dichas formas de dosificación se usan a menudo cuando se desea un perfil de liberación de orden cero. Los polímeros hinchables adecuados interactúan típicamente con agua y/o fluidos biológicos acuosos, lo que hace que se hinchen o expandan a un estado de equilibrio. Los polímeros aceptables exhiben la capacidad de hincharse en agua y/o fluidos biológicos acuosos, reteniendo una porción significativa de tales fluidos embebidos dentro de su estructura polimérica, para aumentar la presión hidrostática dentro de la forma de dosificación. Los polímeros pueden hincharse o expandirse en un grado muy alto, generalmente exhibiendo un aumento de volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros pueden ser no reticulados o reticulados. En algunas realizaciones, los polímeros hinchables son polímeros hidrófilos.

65 **[0109]** En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos pueden proporcionarse en una formulación modificada con membrana multiparticulada. Las formulaciones modificadas con membrana pueden prepararse preparando un núcleo de liberación rápida, que puede ser de tipo monolítico (p. ej., tableta) o de múltiples unidades (p. ej., granulado), y recubriendo el núcleo con una membrana. El núcleo modificado con membrana puede recubrirse

luego con un recubrimiento funcional. Entre el núcleo modificado con membrana y el revestimiento funcional, se puede aplicar una barrera o sellador. El estabilizador de mastocitos puede formarse en un núcleo activo aplicando el compuesto a una semilla sin par. El al menos un estabilizador de mastocitos se puede aplicar con o sin excipientes adicionales sobre los núcleos inertes, y se puede rociar desde la solución o suspensión usando un recubridor de lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento en bandeja. Alternativamente, se puede aplicar un estabilizador de mastocitos como un polvo sobre los núcleos inertes usando un aglutinante para unir el estabilizador de mastocitos sobre los núcleos. Los núcleos activos también se pueden formar por extrusión del núcleo con plastificantes adecuados y cualquier otro auxiliar de procesamiento según sea necesario.

[0110] Las formas de dosificación orales sólidas farmacéuticas descritas aquí pueden formularse adicionalmente para proporcionar una liberación controlada del estabilizador de los mastocitos. La liberación controlada se refiere a la liberación del estabilizador de mastocitos desde una forma de dosificación en la que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y perfiles de liberación retardada. A diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Tales tasas de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente efectivos durante un período prolongado de tiempo y, por lo tanto, proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica al tiempo que minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas convencionales de dosificación de liberación rápida. Dichos períodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata correspondientes de acción corta.

[0111] En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento pueden formularse como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en este documento que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el pequeño intestino del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser una tableta/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, gránulos, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene gránulos, perlas o gránulos del vehículo sólido o la composición, que están recubiertos o no recubiertos.

[0112] El término "liberación retardada", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de modo que la liberación se puede lograr en una ubicación generalmente predecible en el tracto intestinal más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el método para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento debe aplicarse a un espesor suficiente de manera que todo el recubrimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a aproximadamente 5, pero se disuelva a un pH de aproximadamente 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que exhiba un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda usarse como un recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritas en el presente documento para lograr el suministro al tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones, los polímeros descritos aquí son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no se limitan a polímeros acrílicos de goma laca, derivados de celulosa y ftalato de acetato de polivinilo (PVAP).

[0113] Se emplean técnicas de revestimiento convencionales tales como el revestimiento por pulverización o por recubrimiento para aplicar revestimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

Formulaciones líquidas orales (no utilizadas en la invención).

[0114] Las formas de dosificación de formulación líquidas para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo incluyendo, pero no limitado a, dispersiones farmacéuticamente aceptables acuosas orales, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., Pp. 754-757 (2002). Además de las partículas de un estabilizador de mastocitos, las formas de dosificación líquidas pueden incluir aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante y (g) al menos un agente aromatizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir además un inhibidor cristalino. En algunas realizaciones, se logran cantidades sistémicamente efectivas de estabilizadores de mastocitos con formulaciones orales líquidas al incluir potenciadores de permeación en las formulaciones orales líquidas.

[0115] Los ejemplos de agentes desintegrantes para usar en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101,

Avicel®PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio; un polímero reticulado tal como crosopovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio); una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto; almidón glicolato de sodio; bentonita; una esponja natural un tensioactivo; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; laurilsulfato de sodio; laurilsulfato de sodio en combinación de almidón; y similares.

[0116] En algunas realizaciones, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; conocido comercialmente como Plasdone®), y agentes dispersantes basados en carbohidratos tales como, por ejemplo, éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol de polivinilo (PVA), polivinilo acetato de copolímero, copolímero de acetato de vinilo, copolímero de 6), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutilo)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)). En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 u 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L); hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa sódica; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa no cristalina; silicato de aluminio y magnesio; trietanolamina; alcohol polivinílico (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutilo)-fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®).

[0117] Los agentes humectantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano (por ejemplo, Tweens® disponible comercialmente, como por ejemplo Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerol, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitano, monolaurato de polioxietilensorbitano, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fosfotidilcolina y similares.

Formulaciones intranasales (no utilizadas en la invención).

[0118] Las formulaciones intranasales son conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N^{os} 4,476,116, 5,116,817 y 6,391,452. La elección de los vehículos adecuados depende en gran medida de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, ungüentos o geles. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. También pueden estar presentes cantidades menores de otros ingredientes, tales como ajustadores de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes potenciadores de la viscosidad, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes o amortiguadores y otros agentes estabilizantes y solubilizantes. En algunas realizaciones, la forma de dosificación nasal es isotónica con secreciones nasales. En algunas realizaciones, se formula una forma de dosificación nasal para lograr un suministro sostenido. Los ejemplos de formas de dosificación nasal de administración sostenida incluyen, pero no se limitan a, formas de dosificación que incluyen agentes mucoadhesivos tales como celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, se logran cantidades sistémicamente eficaces de estabilizadores de mastocitos con formulaciones intranasales mediante la optimización de uno o más tamaños de gotas o partículas e incluyendo potenciadores de permeación en la formulación intranasal.

Formulaciones bucales (no usadas en la invención)

[0119] Formulaciones bucales que incluyen estabilizadores de los mastocitos se pueden administrar usando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, entre otras, las descritas en las patentes de EE.UU. N^{os} 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386 y 5,739,136. Además, las formas de dosificación bucal pueden incluir además un portador polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica para erosionar gradualmente durante un período de tiempo predeterminado, en el que el suministro del estabilizador de mastocitos se proporciona esencialmente en todo momento. La administración bucal de fármacos, como apreciarán los expertos en la materia, evita las desventajas encontradas con la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, degradación

del agente activo por fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer paso en el hígado. Con respecto al vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable), se apreciará que se puede usar prácticamente cualquier vehículo de este tipo, siempre que el perfil de liberación del fármaco deseado no se vea comprometido y el vehículo sea compatible con el estabilizador de mastocitos y cualquier otro componente que puede estar presente en la unidad de dosificación bucal. En general, el vehículo polimérico comprende polímeros hidrófilos (solubles en agua y que se pueden soldar con agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de vehículos poliméricos útiles en el presente documento incluyen polímeros de ácido acrílico, por ejemplo, aquellos conocidos como "carbómeros" (Carbopol®), que puede obtenerse de BF Goodrich, es uno de tales polímeros). Otros componentes también pueden incorporarse en las formas de dosificación bucal descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, conservantes y similares. En algunas realizaciones, se logran cantidades sistémicamente efectivas de estabilizadores de mastocitos con formulaciones bucales mediante la optimización de uno o más tiempos de erosión de la formulación e incluyendo potenciadores de permeación en las formulaciones bucales.

15 Formulaciones transdérmicas (no utilizadas en la invención)

[0120] Las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento pueden administrarse usando una variedad de dispositivos que se han descrito en la técnica. Por ejemplo, dichos dispositivos incluyen, entre otros, los descritos en la patente de EE.UU. N^{os} 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 y 6,946,144.

[0121] Las formas de dosificación transdérmicas para su uso en los métodos descritos aquí pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En una realización, las formulaciones transdérmicas incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un estabilizador de mastocitos; (2) un potenciador de penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, entre otros, agentes gelificantes, cremas y bases para ungüentos, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica puede incluir además un material de respaldo tejido o no tejido para mejorar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel. En algunas formas de realización, se logran cantidades sistémicamente efectivas de estabilizadores de mastocitos con formas de dosificación transdérmicas al incluir potenciadores de permeación de la piel en las formas de dosificación transdérmicas.

[0122] Las formulaciones transdérmicas usadas en los métodos descritos en el presente documento pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches se pueden construir para la entrega continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, el suministro transdérmico de estabilizadores de mastocitos se puede lograr por medio de parches iontoforéticos, sistemas de microagujas y similares. Además, los parches transdérmicos pueden proporcionar un suministro controlado del estabilizador de mastocitos. La velocidad de absorción puede reducirse usando membranas de control de velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. Por el contrario, los potenciadores de absorción pueden usarse para aumentar la absorción. Un potenciador o vehículo de absorción puede incluir disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado período de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel. En algunas realizaciones, el suministro transdérmico de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se proporciona usando formulaciones tópicas del estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico.

50 Formulaciones inyectables (no utilizadas en la invención)

[0123] Las formulaciones que incluyen un estabilizador de los mastocitos adecuado para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa pueden contener soluciones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados que incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremóforo y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y orgánicos inyectables. ésteres como el etio oleato. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. La prevención del crecimiento de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de

sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

[0124] Para las inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en este documento pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son generalmente conocidos en la técnica.

[0125] Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los estabilizadores de mastocitos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los estabilizadores de mastocitos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato o triglicéridos de etilo, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. En algunas realizaciones, las formulaciones parenterales se preparan para proporcionar una liberación sostenida de un estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones, la liberación sostenida se proporciona incorporando liposomas, liposomas furtivos, polímeros bioerosionables y similares en formulaciones parenterales para maximizar el tiempo de residencia en circulación y/o aumentar la absorción del estabilizador de mastocitos.

Formulaciones implantables

[0126] Las formulaciones que incluyen un estabilizador de mastocitos adecuado para la implantación pueden contener soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables. En algunas realizaciones, las formulaciones están contenidas y se administran desde un implante de bomba osmótica para lograr la administración sostenida del estabilizador de mastocitos durante largas duraciones. En algunas realizaciones, un estabilizador de mastocitos se formula con un polímero bioerosionable que, tras la administración, facilita la formación de un depósito que contiene el estabilizador de mastocitos. El depósito se erosionaría y liberaría el estabilizador de mastocitos durante una duración determinada por la composición del polímero bioerosionable. En algunas realizaciones, se pueden usar agentes modificadores de la viscosidad, estabilizadores y otros excipientes en la formulación para lograr un suministro óptimo durante una duración prolongada.

Terapia de inhalación

[0127] Un "dispositivo de inhalación", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier dispositivo que sea capaz de administrar una formulación de fármaco a las vías respiratorias de un paciente. Los dispositivos de inhalación incluyen dispositivos de inhalación convencionales tales como inhaladores de dosis medida (MDI), inhaladores de polvo seco (DPI), nebulizadores de chorro, nebulizadores de ondas ultrasónicas, vaporizadores de calor e inhaladores de niebla suave. Los dispositivos de inhalación también incluyen nebulizadores de alta eficiencia. Los nebulizadores, los inhaladores de dosis medida y los inhaladores de niebla suave entregan productos farmacéuticos formando un aerosol que incluye tamaños de gotas que pueden inhalarse fácilmente. El aerosol puede ser utilizado por un paciente dentro de los límites de una terapia de inhalación, por lo que el estabilizador de mastocitos llega al tracto respiratorio del paciente tras la inhalación. En algunas realizaciones, los métodos descritos aquí comprenden administrar a un paciente una dosis nominal de un estabilizador de mastocitos mediante un dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, un dispositivo de inhalación no es un broncoscopio.

[0128] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico o un inhalador de nebulización en solución con base electrohidrodinámica, es efectivo para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos porque tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de los mastocitos y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos se logra en el paciente. Por lo tanto, en algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico, o un inhalador de nebulización en solución de base electrohidrodinámica, es efectivo para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos que no se cree que sea susceptible al tratamiento o la profilaxis con un estabilizador de mastocitos porque ambos son sistémicamente efectivos se logra una cantidad del estabilizador de mastocitos y una alta dosis pulmonar

5 depositada del estabilizador de mastocitos en el paciente. Además, en algunas realizaciones en las que se administra un estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico o un inhalador de nebulización de solución con base electrohidrodinámica, los métodos divulgados en el presente documento proporciona una eficacia mejorada para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno sistémico relacionado con mastocitos en relación con la administración de una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos por una ruta diferente de administración, por ejemplo, parenteral u oral, debido a la administración del estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico o un inhalador de nebulización de solución de base electrohidrodinámica, proporciona una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos en el paciente. En algunas realizaciones, se logra una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos al administrar el estabilizador de mastocitos en un aerosol generado por un nebulizador de malla vibratoria que produce gotas con un MMD de 3,0-4,0 μm y un GSD de 1,5-1,8. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, se administra un aerosol a través de una boquilla de un nebulizador usando respiración normal de marea.

Caracterización de dispositivos de inhalación

20 **[0129]** La eficiencia de un dispositivo de inhalación particular puede caracterizarse de muchas maneras diferentes, que incluyen propiedades farmacocinéticas, deposición pulmonar (dosis pulmonar depositada), dosis respirable (RD), dosis administrada (DD), fracción respirable (RF), tasa de suministro de fármaco respirable (RDDR), diámetro medio volumétrico o de masa (VMD o MMD), diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en combinación con la desviación estándar geométrica (GSD) y tasa de salida total (TOR), entre otros. El MMAD y el GSD se pueden medir utilizando un impactador en cascada como se describe en Estados Unidos Pharmacopeia (USP <1601>). El DD se puede medir utilizando un aparato de simulación de respiración como se describe en USP <1601>. La RF se deriva de medir la cantidad de fármaco depositada en las placas impactadoras en cascada con un tamaño de partícula de corte particular, y expresarla como una fracción de la cantidad total depositada en las placas impactadoras en cascada, el puerto de inducción y el filtro. El RD se calcula multiplicando el DD por el RF. El TOR se mide por la diferencia de peso del nebulizador antes y después de completar la nebulización dividido por la duración de la nebulización. VMD o MMD se pueden medir con un aparato de dispersión de luz láser estándar como Malvern Spraytec.

35 **[0130]** La farmacocinética se refiere a la captación, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Un perfil farmacocinético comprende una o más mediciones biológicas diseñadas para medir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Una forma de visualizar un perfil farmacocinético es mediante una curva de concentración de plasma sanguíneo, que es un gráfico que representa la concentración media de plasma sanguíneo de ingrediente activo en el eje Y y el tiempo (generalmente en horas) en el eje X. Algunos parámetros farmacocinéticos que se pueden visualizar mediante una curva de concentración plasmática en sangre incluyen $AUC_{\text{último}}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $T_{1/2}$ y T_{max} . Un perfil farmacocinético mejorado en un paciente puede estar indicado por un aumento de $AUC_{\text{último}}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} o $T_{1/2}$, una disminución de T_{max} o un aumento de T_{max} . Los niveles mejorados de un estabilizador de mastocitos en el plasma sanguíneo de un paciente pueden dar como resultado un mejor control o síntomas mejorados de un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos.

45 **[0131]** La dosis pulmonar depositada puede expresarse como un porcentaje de la dosis nominal que se deposita en el pulmón. Por ejemplo, una deposición pulmonar del 30% significa que el 30% de la dosis nominal se deposita en el pulmón. del mismo modo, una deposición pulmonar del 60% significa que el 60% de la dosis nominal se deposita en el pulmón, y así sucesivamente. La deposición pulmonar (dosis pulmonar depositada) se puede determinar utilizando métodos de gammagrafía o deconvolución.

50 **[0132]** RF, DD, RD y RDDR son parámetros calculados basados en datos *in vitro* que proporcionan dimensiones técnicas para la eficiencia de un dispositivo de inhalación. RF representa el porcentaje del aerosol administrado, o masa inhalada, que penetra en la región de intercambio de gases de los pulmones. La RF se puede medir con un impactador en cascada o un aparato de difracción láser. RF se expresa aquí como el porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partículas particular o un rango de diámetros de partículas. Por ejemplo, el término "RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$)", como se usa en el presente documento, se refiere al porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partículas menor o igual a 3,3 μm . De manera similar, los términos "RF (1-5 μm)" y "RF ($\leq 5 \mu\text{m}$)" como se usan en este documento se refieren al porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partículas en el rango de 1 μm a 5 μm , o menos de 5 μm , respectivamente. DD es la porción o porcentaje de la dosis nominal que realmente se emite desde la boquilla del dispositivo. La diferencia entre la dosis nominal y el DD es la cantidad de droga perdida principalmente como residuos, es decir, la cantidad de droga que queda en el dispositivo de inhalación después de la administración o se pierde en forma de aerosol. RD es una expresión de la masa administrada de droga contenida dentro de gotitas o partículas que tienen un cierto diámetro emitido desde un dispositivo de inhalación, como un DPI, MDI o nebulizador, que son lo suficientemente pequeñas como para penetrar en el pulmón de un paciente. El RD se determina multiplicando el DD por el RF. RDDR es la velocidad a la que se administra una dosis respirable del medicamento a los pulmones de un paciente. El RDDR, medido en función de μg o mg/min , se determina dividiendo el RD por la cantidad de tiempo necesario para la inhalación. La cantidad de tiempo necesaria para la inhalación se

mide como la cantidad de tiempo desde el primer momento de administración de la gotita o polvo emitido desde el nebulizador, DPI o MDI hasta que la gotita o polvo emitido o entregado de un diámetro respirable se entrega al pulmón.

5 **[0133]** El tamaño de partícula/gota de aerosol es un factor que determina la deposición de fármacos en aerosol en las vías respiratorias. La distribución del tamaño de partícula/gota de aerosol se puede expresar en términos de uno o más de VMD/MMAD y GSD. GSD es una medida adimensional de una curva de distribución de tamaño de gota relevante para caracterizar términos como VMD, MMD y MMAD. En general, cuanto más pequeño es el GSD para una distribución de tamaño de partícula particular, más estrecha es la curva de distribución.

10 Dispositivos convencionales de inhalación (no usados en la invención)

15 **[0134]** Dispositivos de inhalación convencional pueden ser mecánicos o eléctricos, e incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro y nebulizadores ultrasónicos. Los nebulizadores de chorro generalmente utilizan compresores para generar aire comprimido, que descompone el medicamento líquido en pequeñas gotas respirables, que forman una neblina en aerosol (atomizada). En algunas realizaciones, cuando el paciente respira, se abre una válvula en la parte superior, que luego permite que entre aire en el aparato, acelerando así la generación de niebla; cuando el paciente exhala, la válvula superior se cierra, lo que ralentiza la generación de neblina y al mismo tiempo permite que el paciente exhale a través de la abertura de una solapa de la boquilla. Algunos nebulizadores pueden proporcionar el aerosol en un modo continuo (p. ej., EFlow de PARI Pharma Starnberg), en un modo de respiración mejorada (p. ej., el PARI LC Plus o Sprint de PARI Starnberg), en modo accionado por la respiración que depende del patrón de respiración del paciente (p. ej., el AeroEclipse de Trudell, Canadá o el I-Neb de Philips Respironics), o según el perfil de inhalación dado (p. ej., el Akita de Activaero, Gmuenden, Alemania).

25 **[0135]** Algunos dispositivos de inhalación convencionales se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6,513,727, 6,513,519, 6,176,237, 6,085,741, 6,000,394, 5,957,389, 5,740,966, 5,549,102, 5,461,695, 5,458,136, 5,312,046, 5,309,900, 5,280,784 y 4,496,086. Los dispositivos comerciales convencionales de inhalación están disponibles en: PARI (Alemania) con los nombres comerciales PARI LC Plus®, LC Star® y PARI-Jet®; A & H Products, Inc. (Tulsa, OK) bajo el nombre comercial AquaTower®; Hudson RCI (Temecula, CA) con el nombre comercial AVA-NEB®; Intersurgical, Inc. (Liverpool, NY) con el nombre comercial Cirrus®; Salter Labs (Arvin, CA) con el nombre comercial Salter 8900®; Respironics (Murrysville, PA) con el nombre comercial Sidestream®; Bunnell (Salt Lake City, UT) con el nombre comercial Whisper Jet®; Smiths-Medical (Hyth Kent, Reino Unido) con el nombre comercial Downdraft®, y DeVilbiss (Somerset, PA) con el nombre comercial DeVilbiss®; o Trudell, Canadá con el nombre comercial AeroEclipse®.

35 **[0136]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos son administradas con un inhalador de polvo seco. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las composiciones administradas con inhaladores de polvo seco comprenden una o más de nanopartículas, materiales secados por pulverización, partículas porosas modificadas con un diámetro medio de baja masa pero un diámetro geométrico alto, liposomas y liposomas furtivos (o PEGilados). En algunas realizaciones, las composiciones administradas por inhaladores de polvo seco administrados en los métodos descritos aquí comprenden grupos de nanopartículas que se agregan en partículas de tamaño micrométrico a pH neutro o básico pero se disocian en nanopartículas al pH encontrado en el pulmón. En algunas realizaciones, los grupos de nanopartículas comprenden fumarilo diketopiperazina. En algunas realizaciones, las composiciones administradas con inhaladores de polvo seco comprenden lactosa. En algunas realizaciones, las composiciones administradas con inhaladores de polvo seco no comprenden lactosa. En algunas realizaciones, las composiciones administradas con un inhalador de polvo seco tienen un MMAD entre 2 y 4 µm, un GSD entre 1,5 y 2,5 µm, y un RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) entre 30% y 80%. En algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco usado para administrar una formulación de inhalación en los métodos descritos aquí comprende una dosis medida previamente, tal como el inhalador Plastiape Monodose, que comprende una cápsula precargada con un polvo. En algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco usado para administrar una formulación de inhalación en los métodos descritos en este documento tiene un sistema medido por dispositivo tal como Twisthaler, vendido por Schering Plough, que comprende un depósito para almacenar un polvo y una tapa giratoria para dispensar cada dosis. Las formulaciones de inhalación para la administración con un inhalador de polvo seco se pueden preparar mezclando un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, con lactosa, o secando por pulverización un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolín sódico, o peletizando un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolín sódico, para formar aglomerados esféricos de flujo libre.

50 **[0137]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de dosis medida. En algunas realizaciones, una composición administrada con un inhalador de dosis medida en los métodos descritos en el presente documento comprende una o más de nanopartículas, materiales secados por pulverización, partículas porosas modificadas con un diámetro medio de baja masa pero un diámetro geométrico alto, liposomas y liposomas disimulados (o PEGilados).

60 **[0138]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de aerosol térmico. En algunas realizaciones, el aerosol en un inhalador de aerosol térmico se genera calentando y vaporizando directamente una película delgada del estabilizador de

mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, o calentando y vaporizando una solución de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico en solventes como propilenglicol y/o glicerol y agua.

[0139] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de nebulización en solución de base electrohidrodinámica. En algunas realizaciones, el aerosol en el inhalador de nebulización en solución basado en electrohidrodinámica se genera sometiendo una solución de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, o un liposoma o liposoma pegilado que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, a fuerzas electrohidrodinámicas a través de la energía electrostática.

Los nebulizadores de alta eficiencia (utilizados en la invención)

[0140] Nebulizadores de alta eficiencia son los dispositivos de inhalación que comprenden una membrana microperforada a través de la cual se convierte una solución líquida a través de medios eléctricos o mecánicos en gotas de aerosol adecuadas para la inhalación. Los nebulizadores de alta eficiencia pueden administrar una gran fracción de una dosis cargada a un paciente. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia también utiliza una o más membranas microperforadas de vibración activa o pasiva. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una o más membranas oscilantes. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas y opcionalmente un generador de vibración con una cámara de mezcla de aerosol. En algunas de tales realizaciones, la cámara de mezcla funciona para recoger (o escalonar) el aerosol del generador de aerosol. En algunas realizaciones, una válvula de inhalación también se usa para permitir una entrada de aire ambiental en la cámara de mezcla durante una fase de inhalación y se cierra para evitar el escape del aerosol de la cámara de mezcla durante una fase de exhalación. En algunas de tales realizaciones, la válvula de exhalación está dispuesta en una boquilla que está montada de forma desmontable en la cámara de mezcla y a través de la cual el paciente inhala el aerosol de la cámara de mezcla. Aún así, en algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una membrana pulsante. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia está funcionando continuamente.

[0141] En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una membrana vibrante microperforada de boquillas cónicas que genera una columna de gotas sin la necesidad de gas comprimido. En estas realizaciones, una solución en el nebulizador de membrana microperforada está en contacto con una membrana, cuyo lado opuesto está abierto al aire. La membrana está perforada por un gran número de orificios de boquilla de un cabezal atomizador. Se crea un aerosol cuando se acumula presión acústica alterna en la solución cerca de la membrana, lo que hace que el fluido en el lado líquido de la membrana se emita a través de las boquillas como gotas de tamaño uniforme.

[0142] Algunas realizaciones de nebulizadores de alta eficiencia usan membranas de boquilla pasivas y un piezoeléctrico separado transductor que estimula la membrana. Por el contrario, algunos nebulizadores de alta eficiencia emplean una membrana de boquilla activa, que utiliza la presión acústica en el nebulizador para generar gotas muy finas de solución a través de la vibración de alta frecuencia de la membrana de la boquilla.

[0143] Algunos nebulizadores de alta eficiencia contiene un sistema resonante. En algunos de estos nebulizadores de alta eficiencia, la membrana es impulsada por una frecuencia para la cual la amplitud del movimiento vibratorio en el centro de la membrana es particularmente grande, lo que resulta en una presión acústica enfocada en las proximidades de la boquilla; La frecuencia de resonancia puede ser de aproximadamente 100 kHz. Se utiliza un montaje flexible para minimizar al mínimo la pérdida no deseada de energía vibratoria en el entorno mecánico del cabezal atomizador. En algunas realizaciones, la membrana vibratoria del nebulizador de alta eficiencia puede estar hecha de acero inoxidable, o de una aleación de níquel-paladio por electroformado.

[0144] En algunas realizaciones, un nebulizador de alta eficiencia puede adaptarse o ajustarse para operar junto con una forma de dosificación unitaria, tal como una ampolla o vial, que contiene una dosis única de una composición estabilizadora de mastocitos para el tratamiento de un sistema trastorno relacionado con los mastocitos. La forma de dosificación unitaria comprende un recipiente que contiene una formulación de inhalación que comprende el estabilizador de mastocitos, tal como cromolín sódico. El recipiente está adaptado para cooperar con el dispositivo nebulizador de alta eficiencia de tal manera que permita la administración de la dosis nominal de la formulación de inhalación a un paciente. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia y la forma de dosificación unitaria están configurados de modo que puedan usarse juntos, pero no con otros dispositivos o formas de dosificación. En algunas realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria está configurada de modo que se ajusta a una estructura similar a un ojo de cerradura en el nebulizador de alta eficiencia, pero no funcionará con otros dispositivos nebulizadores. En tales realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia está configurado de modo que acepte y opere adecuadamente con la forma de dosificación unitaria que contiene el estabilizador de mastocitos, pero no con otras formas de dosificación.

[0145] Los nebulizadores comerciales de alta eficiencia están disponibles en: PARI (Alemania) con el nombre comercial eFlow®; Aerogen, Ltd. (Irlanda) bajo los nombres comerciales AeroNeb® Go y AeroNeb® Pro, AeroNeb® Solo y otros nebulizadores que utilizan la tecnología de nebulizador OnQ®; Respironics (Murrysville, CA) con los

nombres comerciales I-Neb®; Omron (Bannockburn, IL) con el nombre comercial Micro-Air®; Activaero (Alemania) con el nombre comercial Akita®, y AerovectRx (Atlanta, GA) con el nombre comercial AerovectRx®.

5 **[0146]** En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden la administración a un paciente de una dosis nominal de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia, en donde la administración de la dosis nominal del estabilizador de mastocitos al paciente proporciona una o más de las siguientes ventajas: (1) un perfil farmacocinético mejorado en comparación con la administración de una solución oral o una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación convencional; (2) un efecto terapéutico mejorado en comparación con la administración de una solución oral o una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación convencional; (3) una deposición pulmonar mejorada (dosis pulmonar depositada) en comparación con un dispositivo de inhalación convencional evidenciado por gammagrafía o deconvolución, o derivado de indicadores *in vitro* adecuados, tales como RD, RDDR, RF y GSD inferiores, en comparación con la administración con un dispositivo de inhalación convencional; (4) tiempos, períodos y/o volúmenes de administración reducidos en comparación con la administración con un dispositivo de inhalación convencional; (5) una reducción en los efectos secundarios adversos asociados con las formulaciones orales de un estabilizador de mastocitos, como la irritación gastrointestinal, o asociadas con dispositivos de inhalación convencionales, como la tos; y (6) una mayor duración del efecto terapéutico en comparación con la administración de una solución oral o una formulación inhalada con un dispositivo de inhalación convencional.

20 **[0147]** En algunas realizaciones, la DD expresada como el porcentaje de la dosis nominal de un estabilizador de mastocitos administrado con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento es al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80%, aproximadamente 45% a aproximadamente 75%, aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 75%, aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, o aproximadamente 60% a aproximadamente el 70%.

30 **[0148]** TOR es la velocidad a la que se administra el líquido que contiene un estabilizador de mastocitos desde el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones, la administración del estabilizador de mastocitos con el nebulizador de alta eficiencia proporciona un TOR de al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces o 4 veces el TOR alcanzable con un dispositivo de inhalación convencional, tal como un nebulizador. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el TOR es al menos aproximadamente al menos aproximadamente 150 mg/min, al menos aproximadamente 200 mg/min, al menos aproximadamente 250 mg/min, al menos 300 mg/min, al menos 350 mg/min, al menos 400 mg/min, al menos 500 mg/min, o de 200 a aproximadamente 700 mg/min.

40 **[0149]** En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55% a aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de cromolín sódico de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, aproximadamente 55% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, aproximadamente 35% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 44% o aproximadamente 36%.

[0150] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en la presente memoria proporciona un RF (1-5 μm) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55% a aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos aquí proporciona una RF (1-5 μm) de cromolín sódico de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55% a aproximadamente 90%.

[0151] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, aproximadamente 55% a aproximadamente 90%, aproximadamente 70% a aproximadamente 80%, o aproximadamente 75%. En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) de cromolín sódico de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, aproximadamente 90%, aproximadamente 55% a aproximadamente 90%, aproximadamente 70% a aproximadamente 80%, aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, aproximadamente 65% a aproximadamente 80%, aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, aproximadamente 66% o aproximadamente 75%.

[0152] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en la presente memoria proporciona un RDDR de al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces o al menos aproximadamente 4 veces el RDDR alcanzable con un dispositivo de inhalación convencional. Por ejemplo, cuando el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, en algunas realizaciones el RDDR es al menos aproximadamente 5 mg/min, al menos aproximadamente 10 mg/min, al menos aproximadamente 15 mg/min, al menos aproximadamente 20 mg/min, al menos aproximadamente 25 mg/min, al menos aproximadamente 30 mg/min, al menos aproximadamente 35 mg/min, al menos aproximadamente 40 mg/min, al menos aproximadamente 45 mg/min, al menos aproximadamente 50 mg/min, al menos aproximadamente 55 mg/min, o al menos aproximadamente 60 mg/min.

[0153] En algunas realizaciones, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una GSD de distribución de tamaño de gota emitida de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,9, menos de aproximadamente 2, al menos aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,8, al menos aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6 o aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona un MMAD de tamaño de gota de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , aproximadamente 2 a aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3 a aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5 μm , o aproximadamente 3,5 μm . En algunas realizaciones particulares, la administración de un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en la presente memoria proporciona gotas que tienen una combinación particular de MMAD y GSD, por ejemplo: un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 3,5 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7; un MMAD de aproximadamente 4,1 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7; un MMAD de aproximadamente 3,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,7; o un MMAD de aproximadamente 4,1 μm y un GSD de aproximadamente 1,7.

[0154] En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de un aerosol estabilizador de mastocitos administrado con un nebulizador de alta eficiencia está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 6 μm , entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 4 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm , o aproximadamente 6 μm . En algunas realizaciones, el tamaño medio de partículas de aerosol cromolín sódico administrado con un nebulizador de alta eficiencia es de entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 6 μm , entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 4 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm , o aproximadamente 6 μm .

45 Formulaciones de inhalación

[0155] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación son administradas por un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, para proporcionar una cantidad sistémica efectiva de un estabilizador de mastocitos para el tratamiento de un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, los métodos descritos aquí comprenden administrar una dosis nominal de uno o más estabilizadores de mastocitos en una solución de inhalación acuosa al paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia.

[0156] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 100 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 110 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que 120 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 130 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 140 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 150 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 160 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 170 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 180 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 190 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 200 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 225 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 250 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 275 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 300 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 325 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 350 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 375 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 400 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 425 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 450 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 475 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor que aproximadamente 500 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, gre después de aproximadamente 525 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor de aproximadamente 550 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor de aproximadamente 575 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor de aproximadamente 600 $\text{ng} \cdot \text{h/ml}$, mayor de

aproximadamente 625 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 650 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 675 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 700 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 725 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 750 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 775 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 800 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 825 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 850 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 875 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 900 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 925 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 950 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 975 ng * h/ml, o mayor que aproximadamente 1000 ng * h/ml después de la administración de la formulación al paciente. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una AUC_(0-∞) de un estabilizador de mastocitos de aproximadamente 100 ng * h/ml, aproximadamente 110 ng * h/ml, 120 ng * h/ml, aproximadamente 130 ng * h/ml, aproximadamente 140 ng * h/ml, aproximadamente 150 ng * h/ml, aproximadamente 160 ng * h/ml, aproximadamente 170 ng * h/ml, aproximadamente 180 ng * h/ml, aproximadamente 190 ng * h/ml, aproximadamente 200 ng * h/ml, aproximadamente 225 ng * h/ml, aproximadamente 250 ng * h/ml, aproximadamente 275 ng * h/ml, aproximadamente 300 ng * h/ml, aproximadamente 325 ng * h/ml, aproximadamente 350 ng * h/ml, aproximadamente 375 ng * h/ml, aproximadamente 400 ng * h/ml, aproximadamente 425 ng * h/mL, aproximadamente 450 ng * h/ml, aproximadamente 475 ng * h/ml, aproximadamente 500 ng * h/ml, aproximadamente 525 ng * h/ml, aproximadamente 550 ng * h/ml, aproximadamente 575 ng * h/ml, aproximadamente 600 ng * h/ml, aproximadamente 625 ng * h/ml, aproximadamente 650 ng * h/ml, aproximadamente 675 ng * h/ml, aproximadamente 700 ng * h/ml, aproximadamente 725 ng * h/ml, aproximadamente 750 ng * h/ml, aproximadamente 775 ng * h/ml, aproximadamente 800 ng * h/ml, aproximadamente 825 ng * h/ml, aproximadamente 850 ng * h/ml, aproximadamente 875 ng * h/ml, aproximadamente 900 ng * h/ml, aproximadamente 925 ng * h/ml, aproximadamente 950 ng * h/ml, aproximadamente 975 ng * h/ml, o aproximadamente 1000 ng * h/ml después de la administración de la formulación al paciente.

[0157] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una AUC_(0-∞) de cromolín sódico superior a aproximadamente 100 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 110 ng * h/ml, mayor que 120 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 130 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 140 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 150 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 160 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 170 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 180 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 190 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 200 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 225 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 250 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 275 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 300 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 325 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 350 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 375 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 400 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 425 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 450 ng * h/mL, mayor que aproximadamente 475 ng * h/mL, mayor que aproximadamente 500 ng * h/mL, mayor th aproximadamente 525 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 550 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 575 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 600 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 625 ng * h/ml, mayor mayor de aproximadamente 650 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 675 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 700 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 725 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 750 ng * h/ml, mayor mayor que aproximadamente 775 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 800 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 825 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 850 ng * h/ml, mayor que aproximadamente 875 ng * h/ml, mayor después de aproximadamente 900 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 925 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 950 ng * h/ml, mayor de aproximadamente 975 ng * h/ml, o mayor de aproximadamente 1000 ng * h/ml después administración de la formulación al paciente. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una AUC_(0-∞) promedio de cromolín sódico de aproximadamente 100 ng * h/ml, aproximadamente 110 ng * h/ml, 120 ng * h/ml, aproximadamente 130 ng * h/ml, aproximadamente 140 ng * h/ml, aproximadamente 150 ng * h/ml, aproximadamente 160 ng * h/ml, aproximadamente 170 ng * h/ml, aproximadamente 180 ng * h/ml, aproximadamente 190 ng * h/ml, aproximadamente 200 ng * h/ml, aproximadamente 225 ng * h/ml, aproximadamente 250 ng * h/ml, aproximadamente 275 ng * h/ml, aproximadamente 300 ng * h/ml, aproximadamente 325 ng * h/ml, aproximadamente 350 ng * h/ml, aproximadamente 375 ng * h/ml, aproximadamente 400 ng * h/ml, aproximadamente 425 ng * h/ml, aproximadamente 450 ng * h/ml, aproximadamente 475 ng * h/ml, aproximadamente 500 ng * h/ml, aproximadamente 525 ng * h/ml, aproximadamente 550 ng * h/ml, aproximadamente 575 ng * h/ml, aproximadamente 600 ng * h/ml, aproximadamente 625 ng * h/ml, aproximadamente 650 ng * h/ml, aproximadamente 675 ng * h/ml, aproximadamente 700 ng * h/ml, aproximadamente 725 ng * h/ml, aproximadamente 750 ng * h/ml, aproximadamente 775 ng * h/ml, aproximadamente 800 ng * h/ml, aproximadamente 825 ng * h/ml, ab 850 ng * h/ml, aproximadamente 875 ng * h/ml, aproximadamente 900 ng * h/ml, aproximadamente 925 ng * h/ml, aproximadamente 950 ng * h/ml, aproximadamente 975 ng * h/ml, o aproximadamente 1000 ng * h/ml después de la administración de la formulación al paciente.

[0158] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una C_{max} promedio de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 40 ng/ml, mayor que aproximadamente 50 ng/ml, mayor que aproximadamente 60 ng/ml, mayor que aproximadamente 70 ng/ml, mayor que aproximadamente 80 ng/ml, mayor que aproximadamente 90 ng/ml, mayor que aproximadamente 100 ng/ml, mayor mayor que aproximadamente 110 ng/ml, mayor que aproximadamente 120 ng/ml, mayor que aproximadamente 130 ng/ml, mayor que aproximadamente 140 ng/ml, mayor que aproximadamente 150 ng/ml, mayor que

descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 525 ng * h/ml y una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 230 ng/ml.

5
[0161] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a 120 ng * h/ml y/o una C_{max} promedio de cromolín sódico superior a 55 ng/ml. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo humano sujeto una $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de mayor cromolín sódico de 120 ng * h/ml y un promedio de C_{max} de cromolín sódico superior a 55 ng/ml. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente 200 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico superior a aproximadamente 80 ng/ml. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico mayor que aproximadamente 330 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico mayor que aproximadamente 150 ng/ml. En algunas realizaciones, de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente 525 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico mayor que aproximadamente 230 ng/ml.

25
[0162] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente 200 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 80 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente 330 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 150 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente 525 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 230 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 80 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación.

40
[0163] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente 180 ng * h/ml a aproximadamente 220 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 70 ng/ml a aproximadamente 90 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo sujeto humano una $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolín sódico de aproximadamente 300 ng * h/ml a aproximadamente 360 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 135 ng/ml a aproximadamente 165 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 40 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones, de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente 475 ng * h/ml a aproximadamente 575 ng * h/ml y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 260 ng/ml cuando se administra una dosis nominal de 80 mg de cromolín sódico con el dispositivo de inhalación.

55
[0164] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 25% a aproximadamente 35%, aproximadamente 25 a aproximadamente 30%, aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, o aproximadamente 60% a aproximadamente 75% basado en la dosis nominal del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición

de cromolín sódico (dosis pulmonar depositada) de al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 25% a aproximadamente 35%, aproximadamente 25 a aproximadamente 30%, aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, o aproximadamente 60% a aproximadamente 75% basado en la dosis nominal de cromolín sódico.

[0165] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75% aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100% basado en la dosis nominal del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición de cromolín sodio en los pulmones (pulmón depositado dosis) de aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% o aproximadamente el 100% en función de la dosis nominal de cromolín sódico.

[0166] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, proporciona un depósito de pulmón estabilizador de mastocitos (dosis pulmonar depositada) mayor de aproximadamente 0,5 mg, mayor de aproximadamente 1 mg, mayor que aproximadamente 1,5 mg, mayor que aproximadamente 2 mg, mayor que aproximadamente 2,5 mg, mayor que aproximadamente 3 mg, mayor que aproximadamente 3,5 mg, mayor que aproximadamente 4 mg, mayor que aproximadamente 5 mg, mayor que aproximadamente 6 mg, mayor que aproximadamente 7 mg, mayor que aproximadamente 8 mg, mayor que aproximadamente 9 mg, mayor que aproximadamente 10 mg, mayor que aproximadamente 11 mg, mayor que aproximadamente 12 mg, mayor que aproximadamente 13 mg, mayor que aproximadamente 14 mg o mayor que alrededor de 15 mg. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 7,0 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg.

[0167] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, proporciona una deposición pulmonar de cromolín sódico (dosis pulmonar depositada) mayor de aproximadamente 0,5 mg, mayor de aproximadamente 1 mg., mayor que aproximadamente 1,5 mg, mayor que aproximadamente 2 mg, mayor que aproximadamente 2,5 mg, mayor que aproximadamente 3 mg, mayor que aproximadamente 3,5 mg, mayor que aproximadamente 4 mg, mayor que aproximadamente 5 mg, mayor que aproximadamente 6 mg, mayor mayor que aproximadamente 7 mg, mayor que aproximadamente 8 mg, mayor que aproximadamente 9 mg, mayor que aproximadamente 10 mg, mayor que aproximadamente 11 mg, mayor que aproximadamente 12 mg, mayor que aproximadamente 13 mg, mayor que aproximadamente 14 mg o mayor que aproximadamente 15 mg. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, proporciona deposición pulmonar de cromolín sódico (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 7,0 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg.

[0168] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a una administración de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de 100 mg/dosis dosis. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que

contiene cromolín sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a una administración de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg./dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de 100 mg/dosis. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, se administra un estabilizador de mastocitos en una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg de dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg de dosis. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, cromolín sódico se administra en una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg de dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg de dosis.

[0169] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia proporciona una biodisponibilidad de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 6%, mayor que aproximadamente 7%, mayor que aproximadamente 8%, mayor que aproximadamente 9%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 11%, mayor que aproximadamente 12%, mayor que aproximadamente 13%, mayor que aproximadamente 14%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 16%, mayor que aproximadamente 17%, mayor que aproximadamente 18%, mayor que aproximadamente 19%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 35%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 45%, mayor que aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 55% o mayor que aproximadamente 60% de la dosis nominal. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en los métodos descritos aquí proporciona una biodisponibilidad de un estabilizador de mastocitos de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55% o aproximadamente 60% de la dosis nominal.

[0170] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia proporciona una biodisponibilidad de cromolín sódico de más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 6%, más de aproximadamente 7%, mayor que aproximadamente 8%, mayor que aproximadamente 9%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 11%, mayor que aproximadamente 12%, mayor que aproximadamente 13%, mayor que aproximadamente 14%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 16%, mayor que aproximadamente 17%, mayor que aproximadamente 18%, mayor que aproximadamente 19%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 35%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 45%, o mayor que aproximadamente 50% de la dosis nominal. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación acuosa administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en los métodos descritos aquí proporciona una biodisponibilidad de cromolín sódico de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente

por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, tiene una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 40% y se produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico superior a aproximadamente $525 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$.

5 **[0179]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente $8,5 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente $3,9 \text{ ng/ml}$ por mg de cromolín sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente $6,6 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente $3,0 \text{ ng/ml}$ por mg de cromolín sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo sujeto humano una $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolín sódico de aproximadamente $5,3 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente $2,2 \text{ ng/ml}$ por mg de cromolín sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ de cromolín sódico de aproximadamente $5,3 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ a aproximadamente $8,5 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ y una C_{max} promedio de cromolín sódico de aproximadamente $2,2 \text{ ng/ml}$ a aproximadamente $3,9 \text{ ng/ml}$ por mg de cromolín sódico administrado con el dispositivo de inhalación cuando la dosis nominal de cromolín sódico administrada es rango de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg .

25 **[0180]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos tal como cromolín sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a un volumen de llenado de menos de aproximadamente $0,25 \text{ ml}$, menos de aproximadamente $0,5 \text{ ml}$, al menos aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente $1,5 \text{ ml}$, al menos aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente $1,8 \text{ ml}$, al menos aproximadamente $1,5 \text{ ml}$, o al menos aproximadamente $2,0 \text{ ml}$. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a un volumen de llenado de aproximadamente $0,1 \text{ ml}$ a aproximadamente $5,0 \text{ ml}$, de aproximadamente $0,25 \text{ ml}$ a aproximadamente $2,0 \text{ ml}$, de aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente $1,8 \text{ ml}$, aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente 2 ml , aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente $1,5 \text{ ml}$, aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ a aproximadamente $1,0 \text{ ml}$, aproximadamente $0,5 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente 1 ml o menos, aproximadamente $1,5 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $2,0 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $2,5 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $3,0 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $3,5 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $4,0 \text{ ml}$ o menos, aproximadamente $4,5 \text{ ml}$ o menos, o aproximadamente $5,0 \text{ ml}$ o menos. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, con un volumen de llenado de aproximadamente $0,5 \text{ ml}$, aproximadamente $1,0 \text{ ml}$, aproximadamente $1,5 \text{ ml}$, aproximadamente $1,8 \text{ ml}$, aproximadamente $2,0 \text{ ml}$, aproximadamente $2,5 \text{ ml}$, aproximadamente $3,0 \text{ ml}$, aproximadamente $3,5 \text{ ml}$, aproximadamente $4,0 \text{ ml}$, aproximadamente $4,5 \text{ ml}$ o aproximadamente $5,0 \text{ ml}$. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, que proporciona un volumen residual de estabilizador de mastocitos después de la administración del estabilizador de mastocitos de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente el 3% de la dosis nominal.

45 **[0181]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en el que la concentración del estabilizador de mastocitos es mayor de aproximadamente 1% en peso, mayor que aproximadamente 2% en peso, mayor que aproximadamente 3% en peso, mayor que aproximadamente 4% en peso, mayor que aproximadamente 5% en peso, mayor que aproximadamente 6% en peso, mayor que aproximadamente 7% en peso, mayor superior al 8% en peso, superior al 9% en peso o superior al 10% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración del estabilizador de mastocitos es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 8% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en el que la concentración del estabilizador de mastocitos es aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 9% en peso o aproximadamente 10% en peso.

65 **[0182]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolín sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración de cromolín sódico es mayor que aproximadamente 1% en peso, mayor que aproximadamente 2% en peso, mayor que aproximadamente 3% en peso, mayor que aproximadamente 4% en peso, mayor que

aproximadamente 5% en peso, mayor que aproximadamente 6% en peso, mayor que aproximadamente 7% en peso, mayor que aproximadamente 8% en peso, mayor que aproximadamente 9% en peso, o mayor que aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolín sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración de cromolín sódico es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 8% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolín sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración del cromolín sódico es aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 9% en peso o aproximadamente 10% en peso.

[0183] En algunas realizaciones, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 0,50 a aproximadamente 8 minutos, menos de aproximadamente 8 minutos, menos de aproximadamente 7 minutos, menos de aproximadamente 6 minutos, menos de aproximadamente 5 minutos, menos de aproximadamente 4 minutos, menos de aproximadamente 3 minutos, menos de aproximadamente 2 minutos, menos de aproximadamente 1,8 minutos, menos de aproximadamente 1,5 minutos, o menos de 1 minuto. En algunas realizaciones, la formulación de inhalación se administra en aproximadamente 3 minutos o menos. En algunas realizaciones, la formulación de inhalación se administra en aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos o aproximadamente 10 minutos.

[0184] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia proporciona al menos aproximadamente 1,5 veces, al menos aproximadamente 1,8 veces, al menos aproximadamente dos veces, al menos aproximadamente un triple, al menos aproximadamente cuatro veces, o al menos aproximadamente un aumento de cinco veces en uno o más de la $ADC_{\text{último}}$, $ADC_{(0-\infty)}$ o C_{max} en comparación con la misma dosis nominal o menor del estabilizador de mastocitos administrado con un dispositivo de inhalación convencional o una formulación oral, por ejemplo, una formulación oral líquida, tableta o cápsula.

[0185] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las formulaciones de inhalación administradas con un nebulizador de alta eficacia están sustancialmente libres de conservantes, tales como alcohol bencílico. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un nebulizador de alta eficiencia comprenden además al menos un excipiente. En algunas realizaciones, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en estabilizadores y antioxidantes (tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), metabisulfito de sodio o una sal de cualquiera de ellos), un agente de ajuste de la osmolaridad (tal como cloruro de sodio, manitol o sorbitol), un tensioactivo (como polisorbato 80, vitamina E, tocoferol, polietilenglicol y tiloxapol) o un tampón de pH.

[0186] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, son hipotónicas. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, son subisotónicas. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, tienen una osmolalidad mayor que aproximadamente 70 mOsm/kg. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, nebulizador de alta eficiencia, tienen una osmolalidad de al menos aproximadamente 100 mOsm/kg. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, nebulizador de alta eficiencia, tienen una osmolalidad de al menos aproximadamente 150 mOsm/kg.

Terapias de combinación

[0187] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una o más formulaciones diferentes de estabilizadores de mastocitos se administran conjuntamente por diferentes vías de administración para proporcionar cantidades sistémicamente efectivas de los estabilizadores de mastocitos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un inhalador de polvo seco y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en un líquido oral formulación para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un inhalador de polvo seco y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral sólida, p. ej., una cápsula o tableta, para tratar un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín

sódico, se administra con un inhalador de dosis medida y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral líquida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un inhalador de dosis medida y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral sólida, p. ej., una tableta o cápsula, para tratar un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un inhalador de polvo seco y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente con un inhalador de dosis medida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un inhalador de polvo seco y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente con un inhalador de dosis medida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral líquida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un nebulizador de alta eficiencia y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral líquida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un nebulizador de alta eficiencia y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral sólida, por ejemplo, una tableta o cápsula, para tratar un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un nebulizador de chorro y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral líquida para tratar un trastorno sistémico relacionado con mastocitos. En algunas realizaciones, una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra con un nebulizador de chorro y una composición diferente que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolín sódico, se administra conjuntamente en una formulación oral sólida, por ejemplo, una tableta o cápsula, para tratar un trastorno sistémico relacionado con los mastocitos.

30 EJEMPLOS

[0188] Los siguientes ejemplos describen algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento. Los métodos y materiales que no se describen específicamente en los siguientes ejemplos están dentro del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas, y serán evidentes para los expertos en la materia con referencia a la divulgación en este documento.

Ejemplo 1: Formulaciones

[0189] Las formulaciones descritas en la Tabla 1 se preparan de la siguiente manera: los ingredientes de la composición se agregan secuencialmente a un vaso de precipitados de vidrio con un agitador magnético y aproximadamente 90 g de agua purificada en el orden indicado en la Tabla 1, asegurando que cada ingrediente se disuelva antes de agregar el siguiente. Luego se ajusta el peso a 100,0 g mediante la adición de agua purificada adicional. Las soluciones resultantes se esterilizan luego por filtración a través de filtros estériles de 0,2 - 0,22 μm , y se agregan alícuotas de 0,5 a 5 ml a vidrio preesterilizado o viales de llenado y sellado de polietileno o polipropileno estériles mediante un procedimiento de llenado y sellado por soplado estándar. Se pueden aplicar métodos de esterilización alternativos utilizando esterilización por calor en un autoclave.

Tabla 1

Formulación N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Cromolín sódico (DSCG) (% en peso)	2,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	6,0	3,0	3,0	3,0	3,0
NaCl (% en peso)	0,7	0,5	0,3	0,25	0,2	0,2	0,2	0,15	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Manitol (% en peso)	0,4	0,8	1,0	1,1	1,2	1,25	1,25	1,4	1,5				
EDTA-Na (% en peso)	0,01	0,02	0,03	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04	0,01	0,02	0,03	0,04
Acido hialurónico (% en peso)	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0							
Propilenglicol (% en peso)	1,0	2,0	3,0	4,0									
Agua purificada (% en peso)	96,9	95,7	94,4	94,1	93,6	94,5	94,5	93,4	92,4	95,8	94,4	93,1	91,5

Ejemplo 2: Caracterización de aerosoles producidos con un nebulizador de alta eficiencia

5 [0190] El MMAD, GSD, DD y RF de una formulación representativa de cromolín sodio inhalado (PA -101) administrado a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI, 30L) se determinaron como se describe en USP <1601>. Los valores determinados fueron: MMAD = 3,5 µm ; GSD = 1,7; DD = 68%; RF (≤ 5 µm) = 75%; y RF (≤ 3,3 µm) = 44%.

10 [0191] El MMAD, GSD y RF de una formulación representativa de cromolín sodio inhalado (PA-101) administrada a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI, 40L) se determinaron como se describe en USP <1601>. Los valores determinados fueron: MMAD = 4,1 µm ; GSD = 1,7; RF (≤ 5 µm) = 66%; y RF (≤ 3,3 µm) = 36%.

Ejemplo 3: Dosis única, estudio aumento de dosis

15 *Objetivos:*

[0192] Los objetivos del estudio son los siguientes:

Primario:

20 [0193] Parte 1: Determinar la disponibilidad sistémica y el perfil farmacocinético (PK) de dosis únicas de una formulación de cromolín sódico inhalado representativa (PA-101) administrada a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI) usando dos membranas de aerosol diferentes (30L y 40L) en comparación con las formulaciones comercializadas de cromolín sódico (solución oral y un aerosol de inhalación) en sujetos sanos.

25 [0194] Parte 2: Para evaluar el perfil farmacocinético de PA-101 administrado como dosificación de día único tres veces al día de dosificación a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI) en comparación con las formulaciones comercializadas de cromolín sódico (solución oral y de inhalación de aerosol) administradas como dosis de TID de un solo día en pacientes con mastocitosis sistémica.

30 *Secundario:*

[0195] Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de PA-101 en comparación con las formulaciones comercializadas de cromolín sódico (solución oral y un aerosol de inhalación).

35 [0196] **Metodología:** Este fue un estudio cruzado de fase 1, aleatorizado, abierto, de centro único, rango de dosis, cruzado, realizado en dos partes en total de 18 sujetos. La Parte 1 se realizó en un total de 12 sujetos adultos sanos de 18 a 45 años de edad. La Parte 2 se realizó en un total de 5 pacientes adultos de 18 a 45 años de edad con mastocitosis sistémica. Las partes 1 y 2 se realizaron en paralelo.

40 **Tratamientos de estudio, dosis y modo de administración:**

Parte 1:

45 [0197]

1. 40 mg de PA-101 (4% DSCG, 40 mg/1 ml), inhalación oral a través de eFlow 30L.
2. 80 mg de PA-101 (4% DSCG, 80 mg/2 ml), inhalación oral a través de eFlow 30L.
3. 40 mg de PA-101 (4% DSCG, 40 mg/1 ml), inhalación oral a través de eFlow 40L.
4. 20 mg de aerosol de inhalación de cromolín sódico (DSCG al 1%, 20 mg/2 mL) (producto disponible comercialmente), inhalación oral a través de LC Plus.
5. 200 mg de solución de cromoglicato de sodio oral (producto disponible en el mercado), administración oral.

Parte 2:

55 [0198]

1. 40 mg de PA-101 (4% DSCG 40 mg/1 ml), inhalación oral a través de eFlow 30L
2. 200 mg de solución de cromoglicato de sodio oral (producto disponible en el mercado), administración oral.

60 [0199] En la Parte 1, todos los sujetos del estudio recibieron cada tratamiento del estudio en la mañana (a las 8:00, +/- 30 minutos) como un tratamiento de dosis única. Antes de cada día de dosificación, los sujetos ingresaron a la clínica en la mañana para evaluaciones de referencia (predosis). Se requirió que los sujetos permanecieran en la clínica durante 12 horas después de la administración del fármaco del estudio en cada día de dosificación. Las visitas de tratamiento se separaron por un período de lavado de 2 a 5 días.

65

5 [0200] En la Parte 2, todos los sujetos del estudio recibieron cada tratamiento del estudio tres veces al día (TID) (a las 8:00, 14:00 y 20:00, +/- 30 minutos) como tratamiento de un solo día. Antes de cada día de dosificación, los sujetos fueron ingresados en la clínica por la mañana para evaluaciones iniciales (antes de la dosis). Se requirió que los sujetos permanecieran en la clínica durante 24 horas después de la administración del fármaco del estudio en cada día de dosificación.

10 [0201] El dispositivo de suministro principal para la administración de PA-101 era el sistema abierto de nebulizador eFlow usando la cabeza de aerosol 30L, que genera partículas de aerosol con un tamaño medio de aproximadamente 3,0 μm . La cabeza de aerosol de 40 L (que genera partículas de aerosol con un tamaño medio de aproximadamente 4,0 μm) se probó como un brazo de comparación en la Parte 1 solamente.

Duración del estudio:

15 [0202] La duración de las partes 1 y 2 del estudio fue de un día.

Criterios para la evaluación:

20 [0203] Mediciones farmacocinéticas: los parámetros PK evaluados para cromolín sódico (DSCG) fueron concentración máxima (C_{max}), tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}), vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$), área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo = 0 hasta el momento de la última concentración medible del fármaco (AUC_{0-t}), y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo = 0 hasta el infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$). Los niveles de DSCG en orina se midieron para la excreción total de DSCG en la orina, y la biodisponibilidad de DSCG se calculó a partir de los niveles medidos.

25 [0204] Medidas de seguridad: eventos adversos que incluyen trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, náuseas, vómitos), cambios en los signos vitales, ECG de 12 derivaciones y pruebas clínicas de laboratorio (hematología, química y análisis de orina).

Mediciones estadísticas:

30 [0205] Los parámetros farmacocinéticos y las concentraciones plasmáticas se enumeran y resumen. Las estadísticas de resumen se presentan como la media geométrica, la media aritmética, la desviación estándar aritmética (DE), min, mediana, max y n. Las estadísticas geométricas no se presentan para T_{max} . El análisis de varianza (ANOVA) que incluye los términos de sujeto y tratamiento se utilizan para calcular las estimaciones puntuales, y se calculan los intervalos de confianza (IC) para las diferencias de tratamiento con respecto a los parámetros PK (IC del 90%).

40 [0206] La incidencia de acontecimientos adversos se comparó entre los grupos de tratamiento. Se proporcionan tablas de resumen y listados de temas individuales para todas las mediciones de seguridad y los resultados se presentan por grupo de tratamiento. Las estadísticas descriptivas se utilizan para resumir los datos cuando corresponde.

Resultados:

45 [0207] Los parámetros farmacocinéticos medidos en el estudio de dosis única (Parte 1) se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2

Parámetro PK	Solución oral, 200 mg.	Aerosol de inhalación, 20 mg	PA-101 (40L), 40mg	PA-101 (30L), 40mg	PA-101 (30L), 80mg	Relación (PA-101 (30L; 40 mg))/(solución oral (200 mg))	Relación (PA-101 (30L; 40 mg))/(aerosol de inhalación (20 mg))
C _{max} (ng/ml)	5,2 (± 3,1)	17,8 (± 10,4)	88,6 (± 45,5)	156 (± 104)	236 (± 124)	x30	x8,8
T _{max} (h)	3,2 (± 2,1)	0,6 (± 0,1)	0,6 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)	0,7 (± 0,1)		
AUC _{0-t} (h * ng/ml)	29,4 (± 10,4)	39,1 (± 15,1)	206 (± 94,3)	329 (± 144)	514 (± 186)	x11	x8,4
AUC _(0-∞) (h * ng/ml)	33,3 (± 11,7)	40,6 (± 15,6)	212 (± 96,0)	338 (± 146)	526 (± 198)		
T _{1/2} (h)	4,3 (± 1,3)	2,5 (± 0,8)	2,5 (± 0,7)	2,2 (± 0,6)	2,1 (± 0,5)		
Biodisponibilidad (%)	0,6	6,5	16,3	25,0	22,7	X42	X3,8

Los valores mostrados entre paréntesis son (± DE).

[0208] Modelado de la deposición pulmonar con un aerosol de los dispositivos 30L y 40L usando el modelo Finlay (Finlay, WH y AR Martin, "Recent advances in predictive understanding respiratory tract deposition", Journal of Aerosol Medicine, Vol. 21: 189- 205 (2008)) indicó que la deposición pulmonar con los dos dispositivos debería ser muy similar. Sin embargo, el valor de AUC obtenido con una dosis de 40 mg usando el dispositivo de 30L (338 ng * h/ml) fue sorprendentemente alto en comparación con el valor (212 ng * h/ml) del dispositivo de 40L. Cromolín sódico no se metaboliza en el cuerpo y se excreta intacto a través de la bilis y la orina. El cromolín sódico depositado en el pulmón durante la inhalación aparecerá en el plasma y, por lo tanto, el AUC sería un sustituto del cromolín sódico depositado en el pulmón. Cualquier cromolín sódico ingerido durante la inhalación contribuirá de manera insignificante al AUC ya que la biodisponibilidad oral de cromolín es solo de aproximadamente 1% (Richards et al, J Pharmacol Exp Ther, Vol. 241, No. 3: 1028-1032 (1987)). Por lo tanto, los datos de AUC indican que a la misma dosis (40 mg), la deposición pulmonar con el dispositivo 30L fue sorprendentemente más alta que con el dispositivo 40L.

[0209] El número de eventos adversos observados en el estudio de dosis única (Parte 1) se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 3

Acontecimiento adverso	Placebo	PA-101 (40L), 40mg	PA-101 (30L), 40mg	PA-101 (30L), 80mg	Aerosol de inhalación, 20 mg	Solución oral, 200 mg.
Tos	1	1	-	1	1	-
Dolor orofaríngeo	-	-	-	-	1	1
Rinorrea	1	-	-	-	-	-
Mareo	-	-	2	-	-	-
Dolor de cabeza	-	-	-	1	-	1
Disgeusia	-	-	-	-	-	1
Somnolencia	-	-	-	1	-	-
Reacción en el sitio del catéter	-	-	1	-	-	1
Nasofaringitis	-	-	-	-	1	-
Sinusitis	-	-	-	1	-	-
Molestias abdominales	-	-	-	-	-	1
Apetito aumentado	-	1	-	-	-	-

Ejemplo 4: Estudio de eficacia

Objetivo

5 [0210] Los objetivos del estudio son: determinar el perfil de eficacia de la formulación de inhalación de cromolín sódico cuando se administra usando un nebulizador de alta eficiencia en comparación con la formulación oral de cromolín sódico en pacientes con mastocitosis sistémica; evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de inhalación de cromolín sódico cuando se administra usando un nebulizador de alta eficiencia; comparar el perfil farmacocinético de la formulación de inhalación de cromolín sódico cuando se administra usando un nebulizador de alta eficiencia en comparación con la formulación oral de cromolín sódico en pacientes con mastocitosis sistémica indolente.

10 Metodología

10 [0211] Este es un estudio de eficacia de fase 2, aleatorizado, doble ciego, de control activo, de brazo paralelo, en pacientes con mastocitosis sistémica indolente.

15 [0212] Al menos aproximadamente treinta y seis (36) pacientes adultos con mastocitosis sistémica humana se asignan al azar a uno de tres grupos de tratamiento: (1) formulación de inhalación de cromolín sodio administrada tres veces al día con un nebulizador de alta eficiencia; (2) formulación de placebo administrada tres veces al día con un nebulizador de alta eficiencia; y (3) formulación oral de cromolín sódico administrada cuatro veces al día.

20 [0213] Después de la visita de selección (SV), los sujetos elegibles ingresan a un período de lavado/línea de base de 4 semanas para la evaluación diaria de los síntomas de línea de base utilizando un diario y para lavar el cromolín sódico en usuarios de cromolín sódico oral. Al final del período de lavado, los sujetos elegibles se asignan al azar para recibir la formulación de inhalación de cromolín sódico utilizando un nebulizador de alta eficiencia o formulación de cromolín sódico oral o placebo durante 6 semanas.

25 [0214] Los criterios principales para la inclusión son: a) pacientes con mastocitosis sistémica indolente no controlados con terapia antihistamínica; b) 18-65 años de edad; c) diagnóstico de mastocitosis confirmado por biopsia positiva de médula ósea; d) no hay tratamiento reciente con corticosteroides sistémicos o inmunosupresores; e) sin antecedentes de cáncer, excepto carcinoma basocelular; y, f) ninguna enfermedad no controlada concurrente.

30 Criterios para la evaluación:

35 [0215] La variable de eficacia primaria es una mejora significativa en los síntomas clínicos al final del período de tratamiento después del tratamiento con formulación de inhalación de cromolín sódico cuando se administra usando un nebulizador de alta eficiencia en comparación con la formulación oral de cromolín sódico.

40 [0216] Los parámetros de PK evaluados para cromolín sódico en plasma son concentración máxima (C_{max}), tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}), vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$), área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo desde el tiempo = 0 hasta el momento de la última concentración medible del fármaco (AUC_{0-t}), y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo = 0 hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$).

45 [0217] Los parámetros de seguridad incluyen eventos adversos (EA) que incluyen la evaluación de trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, náuseas, vómitos) y cambios en los signos vitales y pruebas clínicas de laboratorio.

50 Resultados:

[0218] Al final del período de tratamiento, los pacientes muestran una mejora significativa en los síntomas clínicos con EA mínimos en comparación con el placebo y la formulación oral de cromolín sódico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una dosis nominal de un estabilizador de mastocitos que es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolín para usar en un método de tratamiento de un paciente que tiene un trastorno sistémico relacionado con mastocitos que comprende administrar al paciente la composición con un nebulizador de alta eficiencia, en donde la administración de la composición al paciente con un nebulizador de alta eficiencia proporciona una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar el trastorno sistémico relacionado con los mastocitos, en donde la composición además comprende agua purificada, cloruro de sodio y EDTA de sodio y no comprende manitol, y en el que el trastorno sistémico relacionado con los mastocitos se selecciona del grupo que consiste en mastocitosis; fibrosis renal; enfermedades fibróticas de la piel y fibrosis hepática.
- 10 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en la que la biodisponibilidad del estabilizador de mastocitos es superior al 5% de la dosis nominal administrada.
- 15 3. La composición para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la administración de la composición produce en un grupo de sujetos humanos una $AUC_{(0-\infty)}$ del estabilizador de mastocitos mayor de 120 ng * h/ml y/o una C_{max} promedio del estabilizador de mastocitos mayor que 55 ng/ml.
- 20 4. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos se selecciona de cromolín sódico, cromolín lisinato, cromoglicato de amonio y cromoglicato de magnesio.
5. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico.
- 25 6. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la RF ($\leq 3,3 \mu m$) es al menos 30% y/o la RF ($\leq 5 \mu m$) está a al menos 65%, o en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico y en donde la RF ($\leq 3,3 \mu m$) es al menos 45% y/o el RF ($\leq 5 \mu m$) es al menos 75%.
- 30 7. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, en donde la composición comprende una formulación de solución de alta concentración, hipotónica, estable a temperatura ambiente de cromolín sódico, opcionalmente en donde la composición es estable a temperatura ambiente por más de dos años.
- 35 8. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende más del 2% en peso de cromolín sódico, en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende de 2% en peso a 6% en peso de cromolín sódico, en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende aproximadamente 4% en peso de cromolín sódico, en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende aproximadamente 6% en peso de cromolín sódico.
- 40 9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende cromolín sódico, agua purificada, cloruro de sodio y EDTA de sodio.
- 45 10. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un volumen de relleno de 0,1 ml a 5 ml, o en el que la composición tiene un volumen de relleno de 2 ml o menos.
- 50 11. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende 1 mg a 120 mg de cromolín sódico, en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende 5 mg a 80 mg de cromolín sódico. en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende 20 mg a 60 mg de cromolín sódico, en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende 30 mg a 50 mg de cromolín sódico, o en donde el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde la composición comprende aproximadamente 40 mg de cromolín sódico.
- 55 12. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene una osmolalidad mayor de 70 mOsm/kg.
- 60 13. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el estabilizador de mastocitos es cromolín sódico, y en donde el tamaño medio de partícula del aerosol de cromolín sódico está entre 3 μm y 4 μm .
- 65 14. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el nebulizador de alta eficiencia emite gotas que tienen un MMAD de 4,1 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7, o en donde el nebulizador de alta eficiencia emite gotas que tienen un MMAD de 3,5 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7.

15. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se administra en menos de cinco minutos, en la que la composición se administra en menos de tres minutos.
- 5 16. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se administra una vez al día, en la que la composición se administra dos veces al día, en la que la composición se administra tres veces al día o en la que la composición se administra cuatro veces al día.
- 10 17. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el trastorno sistémico relacionado con mastocitos es la fibrosis renal.
18. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el trastorno sistémico relacionado con mastocitos es la fibrosis hepática.
- 15 19. La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el trastorno sistémico relacionado con mastocitos es enfermedades de la piel fibrótica.

20