

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 253**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61M 15/00	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)	
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/167	(2006.01)	
A61K 31/56	(2006.01)	
A61K 31/58	(2006.01)	
A61K 31/46	(2006.01)	
A61K 31/137	(2006.01)	
A61K 31/573	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 16164845 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3106149**

54 Título: **Composiciones para administración pulmonar de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas del receptor adrenérgico beta-2 de acción prolongada y métodos y sistemas asociados**

30 Prioridad:

29.05.2009 US 182565 P
04.11.2009 US 258172 P
01.03.2010 US 309365 P
17.05.2010 US 345536 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

PEARL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
200 Saginaw Drive
Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

VEHRING, REINHARD;
HARTMAN, MICHAEL, STEVEN;
SMITH, ADRIAN, EDWARD;
JOSHI, VIDYA, B y
DWIVEDI, SARVAJNA, KUMAR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 772 253 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

Composiciones para administración pulmonar de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas del receptor adrenérgico beta-2 de acción prolongada y métodos y sistemas asociados

5 Campo técnico

10 La presente descripción se refiere a composiciones y sistemas para administración pulmonar de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada a través de un inhalador de dosis medida.

Antecedentes

15 Los métodos de administración dirigida de fármacos que administran un agente activo en el sitio de acción son a menudo deseables. Por ejemplo, la administración dirigida de agentes activos puede reducir los efectos secundarios indeseables, disminuir los requisitos de dosificación y disminuir los costos terapéuticos. En el contexto de la administración a través de respiración, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un agente activo al tracto respiratorio de un sujeto, y actualmente hay varios sistemas de inhaladores disponibles comercialmente. Tres sistemas de inhaladores comunes incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medida (MDI).

20 Los MDI pueden usarse para administrar medicamentos en forma solubilizada o como una suspensión. Típicamente, los MDI usan un propulsor de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotas en aerosol que contienen un agente activo en el tracto respiratorio cuando se activa el MDI. Los inhaladores de polvo seco generalmente se basan en los esfuerzos inspiratorios del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en el tracto respiratorio. Por otro lado, los nebulizadores forman un aerosol de medicamento que se inhala al impartir energía a una solución o suspensión líquida.

25 Los MDI son dispositivos para administración activa que utilizan la presión generada por un propulsor. Convencionalmente, los clorofluorocarbonos (CFC) se han utilizado como propulsores en los sistemas MDI debido a su baja toxicidad, presión de vapor deseable e idoneidad para la formulación de suspensiones estables. Sin embargo, se entiende que los propulsores de CFC tradicionales tienen un impacto ambiental negativo, lo que ha llevado al desarrollo de propulsores alternativos que se consideran más respetuosos con el medio ambiente, tales como los compuestos perfluorados (PFC) y los hidrofluoroalcanos (HFA).

30 El agente activo que se administrará mediante un MDI en suspensión se proporciona típicamente como un particulado fino disperso dentro de un propulsor o combinación de dos o más propulsores (es decir, un "sistema" propulsor). Para formar el particulado fino, el agente activo se microniza típicamente. El particulado fino del agente activo suspendido en un propulsor o sistema propulsor tiende a agregarse o flocular rápidamente. Esto es particularmente cierto para los agentes activos presentes en forma micronizada. A su vez, la agregación o floculación de estas partículas finas puede complicar la administración del agente activo. Por ejemplo, la agregación o la floculación pueden provocar fallas mecánicas, tales como las que pueden ser causadas por la obstrucción del orificio de la válvula del contenedor del aerosol. La agregación o floculación no deseada de partículas de fármaco también puede conducir a una rápida sedimentación o formación de cremas de partículas de fármaco, y tal comportamiento puede resultar en una administración de dosis inconsistente, lo que puede ser particularmente problemático con medicamentos de dosis baja altamente potentes. Otro problema asociado con tales formulaciones de MDI en suspensión se relaciona con el crecimiento cristalino del fármaco durante el almacenamiento, lo que resulta en una disminución en el tiempo de las propiedades del aerosol y la uniformidad de la dosis administrada de tales MDI. Más recientemente, se han propuesto enfoques de solución, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.964.759, para formulaciones de MDI que contienen anticolinérgicos.

35 Un enfoque para mejorar el desempeño del aerosol en inhaladores de polvo seco ha sido incorporar partículas transportadoras de partículas finas, tales como lactosa. El uso de tales excipientes finos no se ha investigado en gran medida para los MDI. Un informe reciente de Young et al., "The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers"; Aerosol Science 40, páginas. 324-337 (2009), sugiere que el uso de tales portadores de partículas finas en los MDI en realidad da como resultado una disminución en el desempeño del aerosol. El documento US2008/226564 describe dispersiones respiratorias de agentes bioactivos con perforaciones para la administración pulmonar.

40 En los sistemas de CFC tradicionales, cuando el agente activo presente en una formulación de MDI se suspende en el propulsor o sistema propulsor, los tensioactivos se usan a menudo para recubrir las superficies del agente activo con el fin de minimizar o prevenir el problema de agregación y mantenimiento de una dispersión sustancialmente uniforme. El uso de tensioactivos de esta manera a veces se denomina como "estabilización" de la suspensión. Sin embargo, muchos tensioactivos que son solubles y, por lo tanto, efectivos en los sistemas de CFC no son efectivos en los sistemas propulsores de HFA y PFC porque dichos tensioactivos exhiben características de solubilidad diferentes en los propulsores sin CFC.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula exhibida por un ejemplo de una composición de cosuspensión de acuerdo con la presente descripción, que incluía glicopirrolato, un antagonista muscarínico de acción prolongada, como el agente activo. Los MDI de cosuspensión se sometieron a condiciones de ciclos de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C) durante 12 semanas.
- 10 La Figura 2 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula exhibida por un ejemplo de una composición de cosuspensión de acuerdo con la presente descripción, que incluía glicopirrolato, un antagonista muscarínico de acción prolongada, como el agente activo. Los MDI de cosuspensión se sometieron a condiciones de ciclos de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C) durante 24 semanas.
- 15 La Figura 3 proporciona una micrografía que ilustra las morfologías de una variedad de partículas en suspensión preparadas de acuerdo con el Ejemplo 5.
- La Figura 4 es una fotografía de dos viales que permite la visualización de una cosuspensión formada usando partículas del agente activo formadas utilizando glicopirrolato y partículas en suspensión formadas usando un sacárido.
- 20 La Figura 5 es un gráfico, que representa el nivel de concentración de glicopirrolato en suero alcanzado durante un período de 24 horas después de una sola administración de cuatro dosis diferentes de glicopirrolato administradas desde una composición de cosuspensión como se describe en este documento.
- La Figura 6 es un gráfico, que representa el cambio medio en el FEV₁ desde el valor inicial (en litros) experimentado en pacientes durante un período de 24 horas después de recibir una sola administración de la dosis indicada de glicopirrolato formulado en una cosuspensión como se describe en este documento. En este estudio, se incluyó Spiriva (18 µg de tiotropio) como control activo, y también se representa el cambio medio en el FEV₁ desde el valor inicial (en litros) experimentado en pacientes que reciben una única administración de Spiriva.
- 25 La Figura 7 es un gráfico de barras, que representa el cambio máximo en el FEV₁ desde el valor inicial (en litros) experimentado en pacientes después de recibir una sola administración de la dosis indicada de glicopirrolato formulado en una cosuspensión como se describe en este documento en relación con el placebo, el área bajo el curva del FEV₁ durante 12 horas después de la dosificación, y el área bajo la curva del FEV₁ durante 24 horas después de la dosificación en relación con el placebo en las cuatro dosis evaluadas. En este estudio, se incluyó Spiriva (18 µg de tiotropio) como control activo y los resultados después de la administración única de Spiriva para los parámetros anteriores también se muestran en esta figura.
- 30 La Figura 8 es un gráfico que muestra la proporción de pacientes que lograron un cambio de más del 12% en el FEV₁ desde el valor inicial y una mejora del cambio de 150 mL desde el valor inicial o una mejora absoluta de 200 mL desde el valor inicial independientemente del % de cambio en el FEV₁ desde el valor inicial, después de recibir una única administración de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en este documento. En este estudio, se incluyó Spiriva (18 µg de tiotropio) como control activo y los resultados después de la administración única de Spiriva para el parámetro anterior también se muestran en esta figura.
- 35 La Figura 9 es un gráfico de barras, que representa el cambio máximo en la capacidad inspiratoria experimentado en pacientes después de recibir una administración única de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en este documento. En este estudio, se incluyó Spiriva (18 µg de tiotropio) como control activo y los resultados después de la administración única de Spiriva para el parámetro anterior también se muestran en esta figura.
- 40 La Figura 10 es un gráfico de barras que proporciona el cambio en el AUC de FEV₁ logrado en pacientes después de recibir una sola administración de las dosis indicadas de una cosuspensión de glicopirrolato como se describe en este documento. Los resultados logrados por la cosuspensión de glicopirrolato de acuerdo con la presente descripción se muestran en comparación con el cambio en el AUC de FEV₁ informado en un estudio publicado en pacientes que recibieron una formulación en polvo de glicopirrolato no preparado de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en este documento.
- 45 La Figura 11 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 4,5 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometidas a condiciones de ciclos de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C).
- 50 La Figura 12 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula de un ejemplo de cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 36 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometidas a condiciones de ciclos de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C).
- 55 La Figura 13 es un gráfico que representa la dosis administrada a través de la vida útil del recipiente de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 4,5 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión.
- 60 La Figura 14 es un gráfico que representa la dosis administrada a través de la vida útil del recipiente de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 36 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión.
- 65 La Figura 15 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 36 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometida a 12 meses de almacenamiento a 25 °C/60% HR sin protección.

La Figura 16 es un gráfico, que representa la dosis media administrada a través de la vida útil del recipiente de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 32 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometidas a condiciones de ciclado de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C).

La Figura 17 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 32 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometidas a condiciones de ciclos de temperatura (alternando 6 horas de tiempo de espera a -5 o 40 °C).

La Figura 18 es un gráfico, que representa la distribución del tamaño de partícula de un ejemplo de una cosuspensión de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción, que contiene 24 µg/accionamiento de dosis administrada de glicopirrolato y 6 mg/mL de partículas en suspensión y sometidas a 6 semanas de almacenamiento a 50 °C/humedad relativa ambiental y 12 semanas a 40 °C.

La Figura 19 es una fotografía que permite la visualización de composiciones de cosuspensión preparadas de acuerdo con la presente descripción que incluyen partículas del agente activo fumarato de formoterol.

La Figura 20 es un gráfico, que representa la uniformidad de la dosis administrada lograda por las composiciones de cosuspensión de fumarato de formoterol preparadas de acuerdo con la presente descripción.

La Figura 21 es un gráfico, que representa la distribución de tamaño de partícula aerodinámica determinada por impactación en cascada de ejemplos de composiciones de cosuspensión de fumarato de formoterol preparadas de acuerdo con la presente descripción y almacenadas durante tres meses a 25 °C/75% de HR, sin envoltura protectora, o a 40 °C/75% de HR con envoltura protectora.

La Figura 22 es un gráfico, que representa la estabilidad química de un ejemplo de composiciones en cosuspensión que incluyen fumarato de formoterol como agente activo. Los resultados representados en esta figura permiten la comparación de la estabilidad química del fumarato de formoterol lograda en una composición de cosuspensión formulada usando fumarato de formoterol cristalino con la estabilidad química de las formulaciones en suspensión preparadas usando fumarato de formoterol seco por atomización.

La Figura 23 hasta la Figura 26 son micrografías electrónicas de partículas en suspensión preparadas a partir de diversos materiales diferentes, con la Figura 23 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de trehalosa, la Figura 24 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, la Figura 25 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de Ficoll MP 70, y la Figura 26 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de inulina.

La Figura 27 proporciona un gráfico que representa la distribución de tamaño de partícula aerodinámica determinada por impactación en cascada de un ejemplo de composiciones en cosuspensión preparadas de acuerdo con la presente descripción y que incluyen partículas del agente activo glicopirrolato.

La Figura 28 proporciona un gráfico que representa la distribución de tamaño de partícula aerodinámica determinada por impactación en cascada de ejemplos de composiciones de cosuspensión preparadas de acuerdo con la presente descripción y que incluyen partículas del agente activo fumarato de formoterol.

La Figura 29 proporciona un gráfico que representa la uniformidad de la dosis administrada lograda mediante composiciones de cosuspensión de fumarato de formoterol en dosis ultrabajas preparadas de acuerdo con la presente descripción.

La Figura 30 proporciona gráficos que ilustran la distribución del tamaño de partícula de glicopirrolato (arriba) y formoterol (abajo) lograda mediante un ejemplo de cosuspensión en comparación con las distribuciones de tamaño de partícula logradas por formulaciones que incluyen ya sea solamente glicopirrolato o fumarato de formoterol.

Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias que no están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención reivindicada actualmente.

De acuerdo con una primera realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede suministrar a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende:

un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable;
una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato y formoterol y cualquier sal, éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que al menos el 90% del material particulado del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 7 µm o menos; y
una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas y que exhiben un diámetro óptico medio en volumen seleccionado entre 0,2 µm y 50 µm, entre 0,5 µm y 15 µm, entre 1,5 µm y 10 µm, y entre 2 µm y 5 µm;
en la que una masa total de las partículas en suspensión excede una masa total de las partículas del agente activo, y la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una cosuspensión.

De acuerdo con una segunda realización, la invención se refiere a un inhalador de dosis medida que contiene una composición de la invención.

De acuerdo con una tercera realización, la invención se refiere a una composición de la invención para uso en medicina.

5 De acuerdo con una cuarta realización, la invención se refiere a una composición del uso de la invención en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

Los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento mediante la administración de un agente activo LAMA o LABA a través de un MDI. Por ejemplo, y las composiciones, métodos y sistemas descritos en este documento pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertas realizaciones, las composiciones y sistemas descritos en el presente documento pueden usarse para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad, condición, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de un LAMA o LABA, solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, las composiciones, descritas en este documento, pueden usarse para tratar la inflamación pulmonar y la obstrucción asociada con la fibrosis quística. Como se usa en este documento, los términos "EPOC" y "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" abarcan la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), la limitación crónica del flujo de aire (CAL) y la enfermedad respiratoria obstructiva crónica (CORD) e incluyen bronquitis crónica, bronquiectasia y enfisema. Como se usa en el presente documento, el término "asma" se refiere al asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El asma también debe entenderse como un síndrome del lactante con sibilancia.

Se entenderá fácilmente que las realizaciones descritas en el presente documento son ejemplos. La siguiente descripción más detallada de diversas realizaciones no pretende limitar el alcance de la presente descripción, sino que es meramente representativa de diversas realizaciones. Además, los expertos en la materia pueden cambiar el orden de las etapas o acciones de los métodos descritos en relación con las realizaciones descritas en el presente documento sin apartarse del alcance de la presente divulgación. En otras palabras, a menos que se requiera un orden específico de etapas o acciones para el funcionamiento adecuado de la realización, el orden o uso de etapas o acciones específicos puede modificarse.

35 I. Definiciones

A menos que se defina específicamente lo contrario, los términos técnicos, como se usan en el presente documento, tienen su significado normal tal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente en aras de la claridad.

40 El término "agente activo" se usa en el presente documento para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que pueda usarse o administrarse a un humano o animal y sea un LAMA o LABA. El término "agente activo" se puede usar indistintamente con los términos "fármaco", "compuesto farmacéutico", "medicamento", "sustancia farmacológica" o "compuesto terapéutico".

45 Los términos "asociado", "asociado con" o "asociación" se refieren a una interacción o relación entre una entidad química, composición o estructura en una condición de proximidad a una superficie, tal como la superficie de otra entidad química, composición o estructura. La asociación incluye, por ejemplo, adsorción, adhesión, unión covalente, unión de hidrógeno, unión iónica y atracción electrostática, interacciones de Lifshitz-van der Waals e interacciones polares. El término "adherencia" o "adhesión" es una forma de asociación y se usa como un término genérico para todas las fuerzas que tienden a provocar que una partícula o masa sea atraída hacia una superficie. "Adherencia" también se refiere a poner y mantener en contacto las partículas entre sí, de modo que no exista una separación visible entre las partículas debido a su flotabilidad diferente en un propulsor en condiciones normales. En una realización, una partícula que se agrega o se une a una superficie está englobada por el término "adherencia". Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debido a la gravedad. Como se describe en el presente documento, las partículas del agente activo pueden asociarse con las partículas en suspensión para formar una cosuspensión, en la que no hay una separación visible sustancial entre las partículas en suspensión y las partículas del agente activo o flóculos de las mismas debido a diferencias en la flotabilidad dentro de un propulsor.

60 Las "partículas en suspensión" se refieren a un material o combinación de materiales que es aceptable para administración con la respiración, y actúa como un vehículo para partículas del agente activo. Las partículas en suspensión interactúan con las partículas del agente activo para facilitar la dosificación repetida, la administración o el transporte del agente activo al sitio objetivo de administración, es decir, el tracto respiratorio. Las partículas en suspensión descritas en el presente documento se dispersan dentro de un medio de suspensión que incluye un propulsor o sistema propulsor, y pueden configurarse de acuerdo con cualquier forma, tamaño o característica de

superficie adecuada para lograr una estabilidad deseada de la suspensión o un desempeño de la administración del agente activo. Los ejemplos de partículas en suspensión incluyen partículas que exhiben un tamaño de partícula que facilita la administración con la respiración del agente activo y tienen configuraciones físicas adecuadas para la formulación y administración de las suspensiones estabilizadas como se describe en este documento.

5 El término "cosuspensión" se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones dentro de un medio de suspensión, en el que un tipo de partícula se asocia al menos parcialmente con uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales suspendidas en el medio de suspensión. Las características modificadas por la asociación pueden incluir, por ejemplo, una o más de la velocidad de agregación o floculación, la velocidad y la naturaleza de la separación, es decir, sedimentación o formación de cremas, densidad de una capa de crema o sedimento, adhesión a las paredes del recipiente, adhesión a los componentes de la válvula y la velocidad y el nivel de dispersión después de agitación.

15 Los ejemplos de métodos para evaluar si está presente una cosuspensión pueden incluir los siguientes: si un tipo de partícula tiene una densidad picnométrica mayor que el propulsor y otro tipo de partículas tiene una densidad picnométrica menor que el propulsor, una observación visual del comportamiento cremoso o de sedimentación se puede emplear para determinar la presencia de una cosuspensión. El término "densidad picnométrica" se refiere a la densidad de un material que forma una partícula, excluyendo huecos dentro de la partícula. En una realización, los materiales pueden formularse o transferirse a un vial transparente, típicamente un vial de vidrio, para observación visual. Después de la agitación inicial, el vial se deja sin perturbar durante un tiempo suficiente para la formación de una capa de sedimento o crema, típicamente 24 horas. Si se observa que la capa de sedimento o crema es completa o mayoritariamente una capa única uniforme, está presente una cosuspensión. El término "cosuspensión" incluye cosuspensiones parciales, en las que la mayoría de al menos dos tipos de partículas se asocian entre sí, sin embargo, se puede observar cierta separación (es decir, menos de la mayoría) de al menos dos tipos de partículas.

La prueba de cosuspensión a modo de ejemplo se puede realizar a diferentes temperaturas del propulsor para acentuar el comportamiento de sedimentación o cremosidad de los tipos de partículas con una densidad cercana a la densidad del propulsor a temperatura ambiente. Si los diferentes tipos de partículas tienen la misma naturaleza de separación, es decir, todos el sedimento o toda la crema, la presencia de una cosuspensión puede determinarse midiendo otras características de la suspensión, tales como la velocidad de agregación o floculación, la velocidad de separación, la densidad de la capa de crema o de sedimento, adhesión a las paredes del recipiente, adhesión a los componentes de la válvula y velocidad y nivel de dispersión tras la agitación, y comparándolos con las características respectivas de los tipos de partículas individuales suspendidas de manera similar. Se pueden emplear varios métodos analíticos generalmente conocidos por los expertos en la materia para medir estas características.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, el término "dosis de partículas finas" o "FPD" se refiere a la dosis, ya sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que está dentro de un intervalo respirable. La dosis que está dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* para ser la dosis que se deposita más allá de la etapa de entrada de un impactador en cascada, es decir, la suma de la dosis administrada en las etapas 3 a través del filtro en un impactador de próxima generación operado a una velocidad de flujo de 30 L/min.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, el término "fracción de partículas finas" o "FPF" se refiere a la proporción del material administrado en relación con la dosis administrada (es decir, la cantidad que sale del accionador de un dispositivo de administración, tal como un MDI) que está dentro de un intervalo respirable. La cantidad de material administrado dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la cantidad de material que se deposita más allá de la etapa de entrada de un impactador en cascada, por ejemplo, la suma del material administrado en las 3 etapas a través del filtro en un impactador de próxima generación operado a una velocidad de flujo de 30 L/min.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" se refiere a una disminución medible de la tendencia a que ocurra un fenómeno, síntoma o afección o al grado en que se produce ese fenómeno, síntoma o afección. El término "inhibir" o cualquier forma del mismo, se usa en su sentido más amplio e incluye minimizar, prevenir, reducir, reprimir, suprimir, frenar, constreñir, restringir, progresar lentamente y similares.

El "diámetro aerodinámico medio de masa" o "MMAD", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro aerodinámico de un aerosol por debajo del cual el 50% de la masa del aerosol consiste en partículas con un diámetro aerodinámico menor que el MMAD, siendo el MMAD calculado de acuerdo con la monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP").

Cuando se menciona en el presente documento, el término "diámetro óptico" indica el tamaño de una partícula medida por el modo de difracción de Fraunhofer usando un analizador de tamaño de partículas de difracción láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

El término transformación mediada por solución se refiere al fenómeno en el que una forma más soluble de un material sólido (es decir, partículas con un pequeño radio de curvatura (una fuerza impulsora para la maduración de Ostwald), o material amorfo) se disuelve y se recristaliza en la forma cristalina más estable que puede coexistir en equilibrio con su solución propulsora saturada.

5 Un "paciente" se refiere a un animal en el que los agentes activos LAMA o LABA tendrán un efecto terapéutico. En una realización, el paciente es un ser humano.

10 Las "microestructuras perforadas" se refieren a la suspensión de partículas que incluyen una matriz estructural que exhibe, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones u orificios que permiten que el medio de suspensión circundante penetre, llene o impregne la microestructura, tal como aquellos materiales y preparaciones descritos en la patente de los Estados Unidos N° 6.309.623 de Weers, et al. La forma primaria de la microestructura perforada generalmente no es esencial, y cualquier configuración general que proporcione las características de la formulación deseada se contempla en el presente documento. Por consiguiente, en una realización, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tales como microsferas huecas, en suspensión y secadas por atomización. Sin embargo, las partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas de cualquier forma primaria o relación de aspecto también pueden ser compatibles.

20 Como ocurre con la suspensión de partículas descritas en el presente documento, las microestructuras perforadas pueden formarse de cualquier material biocompatible que no se degrade o disuelva sustancialmente en el medio de suspensión seleccionado. Si bien puede usarse una amplia variedad de materiales para formar las partículas, en algunas realizaciones, la matriz estructural está asociada con, o incluye, un tensioactivo tal como un tensioactivo fosfolípido o fluorado. Aunque no es necesario, la incorporación de un tensioactivo compatible en la microestructura perforada o, más generalmente, las partículas en suspensión, puede mejorar la estabilidad de las dispersiones respiratorias, aumentar la deposición pulmonar y facilitar la preparación de la suspensión.

30 El término "medio de suspensión" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual las partículas del agente activo y las partículas en suspensión pueden dispersarse para proporcionar una formulación de cosuspensión. El medio de suspensión usado en las formulaciones de cosuspensión descritas en este documento incluyen un propulsor. Como se usa en el presente documento, el término "propulsor" se refiere a una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor suficientemente alta a temperatura ambiente normal para impulsar un medicamento desde el recipiente de un MDI a un paciente al accionar la válvula dosificadora del MDI. Por lo tanto, el término "propulsor" se refiere tanto a un único propulsor como a una combinación de dos o más propulsores diferentes que forman un "sistema propulsor".

35 El término "respirable" generalmente se refiere a partículas, agregados, gotas, etc. dimensionadas de tal manera que puedan inhalarse y alcanzar las vías respiratorias del pulmón.

40 Cuando se usa para referirse a las composiciones de cosuspensión descritas en el presente documento, los términos "estabilidad física" y "físicamente estable" se refieren a una composición que es resistente a uno o más cambios de agregación, floculación y tamaño de partícula debido a las transformaciones mediadas por la solución y es capaz de mantener sustancialmente el MMAD de las partículas en suspensión y la dosis de partículas finas. En una realización, la estabilidad física puede evaluarse sometiendo las composiciones a condiciones de degradación acelerada, tal como por ciclos de temperatura como se describe en el presente documento.

50 Cuando se refiere a agentes activos, el término "potente" indica agentes activos que son terapéuticamente eficaces con dosis iguales o inferiores que varían desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. Las dosis típicas de agentes activos potentes generalmente varían de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg.

55 Cuando se refiere a agentes activos, el término "altamente potente" indica agentes activos que son terapéuticamente efectivos a dosis iguales o inferiores a aproximadamente 10 µg/kg. Las dosis típicas de agentes activos altamente potentes generalmente varían hasta aproximadamente 100 µg.

Los términos "estabilidad de suspensión" y "suspensión estable" se refieren a formulaciones de suspensión capaces de mantener las propiedades de una cosuspensión de partículas del agente activo y partículas en suspensión durante un período de tiempo. En una realización, la estabilidad de la suspensión se puede medir a través de la uniformidad de la dosis administrada lograda por las composiciones de cosuspensión descritas en el presente documento.

60 El término "sustancialmente insoluble" significa que una composición es totalmente insoluble en un disolvente particular o es poco soluble en ese disolvente particular. El término "sustancialmente insoluble" significa que un soluto particular tiene una solubilidad de menos de una parte por 100 partes de disolvente. El término "sustancialmente insoluble" incluye las definiciones de "ligeramente soluble" (de 100 a 1000 partes de disolvente por 1 parte de soluto), "muy poco soluble" (de 1000 a 10.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto) y "prácticamente insoluble" (más de 10.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto) como se indica en la Tabla 16-1 de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, página 212

El término "tensioactivo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que se adsorba preferencialmente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz de disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos generalmente poseen una fracción hidrófila y una fracción lipofílica, de modo que, al adsorberse en micropartículas, tienden a presentar fracciones a la fase continua que no atrae partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas. En algunas realizaciones, los tensioactivos también pueden promover la adsorción de un fármaco y aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es la cantidad de compuesto que logra un efecto terapéutico al inhibir una enfermedad o trastorno en un paciente o al inhibir o prevenir profilácticamente la aparición de una enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad que alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente; vuelve a la normalidad, ya sea parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con la enfermedad o trastorno o causales de esta; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad o el trastorno.

Los términos "químicamente estable" y "estabilidad química" se refieren a formulaciones de cosuspensión en las que los productos de degradación individuales del agente activo permanecen por debajo de los límites especificados por los requisitos reglamentarios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, 1 % del área del pico cromatográfico total de acuerdo con la guía ICH Q3B (R2)) y existe un balance de masa aceptable (por ejemplo, como se define en la guía ICH Q1 E) entre el ensayo del agente activo y los productos de degradación total.

II. Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones descritas en el presente documento son cosuspensiones que incluyen un medio de suspensión que incluye un propulsor, partículas del agente activo y partículas en suspensión. Por supuesto, si se desea, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Además, pueden usarse variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, dos o más especies de partículas en suspensión pueden usarse en composiciones para la formulación y administración de un agente activo seleccionado. Alternativamente, por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir dos o más especies de partículas del agente activo. En ciertas de tales realizaciones, las composiciones pueden incluir partículas del agente activo cosuspendidas con partículas en suspensión, en las que, además del material del agente activo incluido en las partículas del agente activo, al menos algunas de las partículas en suspensión incorporan el agente activo seleccionado. Aún más, si se desea, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir dos o más especies diferentes de partículas que contienen el agente activo seleccionado en combinación con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión.

Se ha encontrado que, en formulaciones de acuerdo con la presente descripción, las partículas del agente activo exhiben una asociación con las partículas en suspensión de tal manera que se evita sustancialmente la separación de las partículas del agente activo las partículas en suspensión, dando como resultado la colocalización de partículas de agentes activos y partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Generalmente, debido a las diferencias de densidad entre las distintas especies de partículas y el medio dentro del cual están suspendidas (por ejemplo, un propulsor o sistema propulsor), las fuerzas de flotabilidad causan la formación de partículas de menor densidad que el propulsor y la sedimentación de partículas con una densidad mayor que el propulsor. Por lo tanto, en suspensiones que incluyen una mezcla de partículas que varían en sus densidades, el comportamiento de sedimentación o formación de crema de cada tipo de partícula puede variar y puede conducir a la separación de los diferentes tipos de partículas dentro del propulsor.

Sin embargo, las combinaciones de propulsor, partículas del agente activo y partículas en suspensión descritas en la presente memoria proporcionan cosuspensiones en las que las partículas del agente activo y las partículas en suspensión se ubican dentro del propulsor (es decir, las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que las partículas en suspensión y las partículas del agente activo no exhiben una separación sustancial entre sí, tal como por sedimentación diferencial o formación de crema, incluso después de un tiempo suficiente para la formación de una capa de crema o sedimento). En realizaciones particulares, por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento forman cosuspensiones en las que las partículas en suspensión permanecen asociadas con partículas del agente activo cuando se someten a fuerzas de flotabilidad amplificadas por fluctuaciones de temperatura y/o centrifugación a aceleraciones iguales y superiores por ejemplo a, 1 g, 10 g, 35 g, 50 g y 100 g. Sin embargo, las cosuspensiones descritas en este documento no necesitan definirse o limitarse a una fuerza de umbral de asociación específica. Por ejemplo, una cosuspensión tal como se contempla en el presente documento puede lograrse con éxito cuando las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión de tal manera que no haya una separación sustancial de las partículas del agente activo y las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión bajo las condiciones de uso para un paciente típico.

Las composiciones de cosuspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de formulación y administración para agentes activos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, cuando están presentes dentro de un recipiente MDI, las cosuspensiones como se describen en el presente documento pueden inhibir o reducir uno o más de los siguientes:

- 5 floculación de material del agente activo; sedimentación diferencial o formación de cremas de partículas del agente activo y partículas en suspensión; transformación mediada por solución de material del agente activo; y pérdida del agente activo en las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Además, las composiciones como se describe en el presente documento proporcionan estabilidad química para los agentes activos contenidos en ellas. Dichas cualidades funcionan para lograr y preservar el desempeño del aerosol, ya que la cosuspensión se administra desde un MDI, de modo que se logran las características deseables de fracción de partículas finas, dosis de partículas finas y uniformidad de dosis administrada, y se mantienen sustancialmente durante el vaciado de un recipiente MDI dentro del cual la composición de la cosuspensión está contenida. Además, como se ilustra en las realizaciones detalladas en el presente documento, las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación estable que proporciona características de dosificación y administración a través de respiración consistente para los agentes activos, mientras que utiliza un medio de suspensión de HFA relativamente simple que no requiere modificación mediante la adición de, por ejemplo, codisolventes, antisolventes, agentes solubilizantes o adyuvantes.

20 El proporcionar una cosuspensión de acuerdo con la presente descripción también puede simplificar la formulación, administración y dosificación de agentes activos. Sin limitarse a una teoría particular, se cree que al lograr una cosuspensión de partículas del agente activo y partículas en suspensión, la administración y la dosificación del agente activo contenido dentro de dicha dispersión puede controlarse sustancialmente a través del control del tamaño, composición, morfología y cantidad relativa de las partículas en suspensión, y menos dependientes del tamaño y la morfología de las partículas del agente activo.

25 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento proporcionan la administración de agentes activos desde un MDI. La administración de las composiciones de cosuspensión descritas en el presente documento proporcionan características farmacocinéticas y farmacodinámicas deseables, y la administración de MDI de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es adecuado para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva que responde a la administración del agente activo. En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar una enfermedad o afección seleccionada de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema y cualquier otra enfermedad, condición, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de un LAMA o LABA, solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, las composiciones, sistemas y métodos descritos en este documento pueden usarse para tratar la inflamación y la obstrucción pulmonar asociada con la fibrosis quística.

40 (i) Medio de suspensión

El medio de suspensión incluido en una composición descrita en este documento incluye uno o más propulsores. En general, los propulsores adecuados para su uso como medios de suspensión son aquellos gases propulsores que pueden licuarse bajo presión a temperatura ambiente y, por inhalación o uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Además, es deseable que el propulsor seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión o las partículas del agente activo. Ejemplos de propulsores compatibles incluyen hidrofluoroalcanos (HFA), compuestos perfluorados (PFC) y clorofluorocarbonos (CFC).

50 Los ejemplos específicos de propulsores que pueden usarse para formar el medio de suspensión de las cosuspensiones descritas en el presente documento incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA-227), perfluoroetano, monoclorofluorometano, 1,1-difluoroetano y combinaciones de los mismos. Aún más, los propulsores adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de cadena corta; clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno C_{1-4} tales como CH_2ClF , $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ y CClF_2CH_3 ; fluorocarbonos que contienen hidrógeno C_{1-4} (por ejemplo, HFA) tales como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 y $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$; y perfluorocarbonos tales como CF_3CF_3 y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

60 Los fluorocarbonos específicos, o clases de compuestos fluorados, que se pueden usar como medios de suspensión incluyen, pero no se limitan a, fluoroheptano, fluorocicloheptano, fluorometilcicloheptano, fluorohexano, fluorociclohexano, fluoropentano, fluorociclopentano, fluorometilciclopentano, fluorodimetil-ciclopentanos, fluorometilciclobutano, fluorodimetilciclobutano, fluorotrimetilciclobutano, fluorobutano, fluorociclobutano, fluoropropano, fluoroéteres, fluoropoliéteres y fluorotrietilaminas. Estos compuestos pueden usarse solos o en combinación con propulsores más volátiles.

65 Además de los fluorocarbonos e hidrofluoroalcanos mencionados anteriormente, también se pueden usar varios ejemplos de clorofluorocarbonos y compuestos fluorados sustituidos como medios de suspensión. A este respecto, pueden usarse también FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F),

FC21B1 (CHBrCIF), FC-21B2 (CHBr₂F), FC-31B1 (CH₂BrF), FC113A (CCl₃CF₃), FC-122 (CClF₂CHCl₂), FC-123 (CF₃CHCl₂), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF₂), FC-141 (CH₂ClCHClF), FC-141B (CCl₂FCH₃), FC-142 (CHF₂CH₂Cl), FC-151 (CH₂FCH₂Cl), FC-152 (CH₂FCH₂F), FC-1112 (CClF=CClF), FC-1121 (CHCl=CFCl) y FC-1131 (CHCl=CHF), al tiempo que se reconocen las posibles preocupaciones ambientales concomitantes. Como tal, cada uno de estos compuestos puede usarse, solo o en combinación con otros compuestos (es decir, fluorocarbonos menos volátiles) para formar las suspensiones estabilizadas descritas en este documento.

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un único propulsor. En otras realizaciones, se puede usar una combinación de propulsores (un "sistema propulsor") para formar el medio de suspensión. En algunas realizaciones, los compuestos relativamente volátiles se pueden mezclar con componentes de menor presión de vapor para proporcionar medios de suspensión que tienen características físicas específicas seleccionadas para mejorar la estabilidad o mejorar la biodisponibilidad del agente activo disperso. En algunas realizaciones, los compuestos de presión de vapor más baja comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarbonos) que tienen un punto de ebullición mayor de aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, los compuestos fluorados de menor presión de vapor para uso en el medio de suspensión pueden incluir bromuro de perfluorooctilo C₈F₁₇Br (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano C₈F₁₆Cl₂, perfluorooctiletano C₈F₁₇C₂H₅ (PFOE), bromuro de perfluorodecilo C₁₀F₂₁Br (PFDB) o perfluorobutiletano C₄F₉C₂H₅. En ciertas realizaciones, estos compuestos de menor presión de vapor están presentes en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos pueden agregarse directamente al medio de suspensión o pueden asociarse con las partículas en suspensión.

El medio de suspensión incluido en las composiciones como se describe en el presente documento puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor que esté sustancialmente libre de materiales adicionales, que incluyen, por ejemplo, antidisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor sin CFC, tal como un propulsor o sistema propulsor de HFA, que esté sustancialmente libre de materiales adicionales. Dichas realizaciones simplifican la formulación y fabricación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía respiratoria de un agente activo LAMA o LABA.

Sin embargo, en otras realizaciones, dependiendo de la selección del propulsor, las propiedades de las partículas en suspensión o la naturaleza del agente activo que se administrará, el medio de suspensión utilizado puede incluir materiales además del propulsor o sistema propulsor. Dichos materiales adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un antidisolvente, agente solubilizante, codisolvente o adyuvante apropiado para ajustar, por ejemplo, la presión de vapor de la formulación o la estabilidad, o la solubilidad de las partículas suspendidas. Por ejemplo, se puede incorporar propano, etanol, alcohol isopropílico, butano, isobutano, pentano, isopentano o un dialquileter, tal como dimetiléter, con el propulsor en el medio de suspensión. De manera similar, el medio de suspensión puede contener un fluorocarbono volátil. En otras realizaciones, se puede agregar una o ambos de polivinilpirrolidona ("PVP") o polietilenglicol ("PEG") al medio de suspensión. Agregar PVP o PEG al medio de suspensión puede lograr una o más características funcionales deseadas, y en un ejemplo, se puede agregar PVP o PEG al medio de suspensión como un inhibidor del crecimiento cristalino. En general, cuando se usa un codisolvente o coadyuvante volátil, dicho coadyuvante o codisolvente puede seleccionarse de materiales hidrocarbonados o fluorocarbonados conocidos y puede representar hasta aproximadamente 1% p/p del medio de suspensión. Por ejemplo, cuando se incorpora un codisolvente o adyuvante en el medio de suspensión, el codisolvente o adyuvante puede comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión. Cuando se incluyen PVP o PEG en el medio de suspensión, tales constituyentes pueden incluirse hasta aproximadamente 1% p/p, o pueden comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión.

(ii) Partículas del agente activo

Las partículas del agente activo incluidas en las cosuspensiones descritas en el presente documento están formadas para poder dispersarse y suspenderse dentro del medio de suspensión y están dimensionadas para facilitar la administración de partículas respirables desde la cosuspensión. En una realización, por lo tanto, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% del material particulado del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En otras realizaciones, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% de las partículas del agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 6 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm y de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 3 µm. En realizaciones adicionales, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% de las partículas del agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de 6 µm o menos, 5 µm o menos y 4 µm o menos. En otra realización, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 50% del material particulado del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos. En otras realizaciones, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 50% de las partículas del agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm, y de aproximadamente 2,5 µm a aproximadamente 1 µm. En otra realización, las partículas del agente activo se proporcionan como un material

micronizado en el que al menos el 50% de las partículas del agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de 4 µm o menos, 3 µm o menos, y 2 µm o menos.

5 En realizaciones específicas, el material del agente activo usado como o para formar las partículas del agente activo puede ser total o sustancialmente cristalino, es decir, la mayoría de las moléculas del agente activo están dispuestas en un patrón que se repite regularmente, en un intervalo largo o planos de cara externo. En otra realización, las partículas del agente activo pueden estar presentes tanto en estado cristalino como amorfo. En otra realización más, las partículas del agente activo pueden estar presentes sustancialmente en un estado amorfo, es decir, las partículas del agente activo son en general de naturaleza no cristalina y no tienen una disposición repetitiva regular de moléculas mantenidas a lo largo del intervalo. Los excipientes adecuados para la formulación de partículas del agente activo incluyen los descritos en este documento en asociación con las partículas en suspensión. En realizaciones específicas, por ejemplo, las partículas del agente activo pueden formularse con uno o más de lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales, o materiales tensoactivos como se describe, por ejemplo, en asociación con las partículas en suspensión. En otras realizaciones, las partículas del agente activo se forman únicamente a partir del material del agente activo micronizado.

20 Debido a que las composiciones descritas permiten la formulación y la administración reproducible de dosis muy bajas de agentes activos, en ciertas realizaciones, los agentes activos incluidos en las composiciones descritas en el presente documento pueden seleccionarse de uno o más agentes activos potentes o altamente potentes. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir un potente agente activo que se administra a una única dosis de administración seleccionada entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 100 mg por dosis, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg por dosis, y aproximadamente 100 µg y 1 mg por dosis. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir un agente activo potente o altamente potente que se administra a una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 80 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 40 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 20 µg por dosis de administración única, hasta aproximadamente 10 µg por dosis de administración única o entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg por dosis de administración única. Además, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir un agente activo altamente potente administrado a una dosis seleccionada entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 µg por dosis de administración única, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 µg por dosis de administración única, y aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 µg por dosis de administración única.

35 En ciertas realizaciones, el agente activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento es glicopirrolato, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 El glicopirrolato puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Como anticolinérgico, el glicopirrolato actúa como broncodilatador y proporciona un efecto antisecretor, que es un beneficio para el uso en la terapia de enfermedades y trastornos pulmonares caracterizados por un aumento de las secreciones mucosas. El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Cuando sea apropiado, el glicopirrolato puede usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Además, el glicopirrolato puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. A este respecto, la forma del glicopirrolato puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o estabilidad del glicopirrolato y/o para minimizar la solubilidad del glicopirrolato en el medio de suspensión. Los contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En realizaciones particulares de las composiciones descritas en el presente documento, se usa la sal de bromuro de glicopirrolato, a saber, bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, que se puede preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en la patente de Estados Unidos No. 2.956.062.

55 Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen glicopirrolato, en ciertas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada objetivo seleccionada entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 200 µg por accionamiento de un MDI, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 150 µg por accionamiento de un MDI, y aproximadamente 18 µg y 144 µg por accionamiento de un MDI. En otras de tales realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 200 µg, hasta aproximadamente 150 µg, hasta aproximadamente 75 µg, hasta aproximadamente 40 µg, o hasta aproximadamente 20 µg por accionamiento. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada desde aproximadamente 18 µg por accionamiento, 36 µg por accionamiento, o aproximadamente 72 µg por accionamiento. Para lograr las dosis administradas dirigidas como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen glicopirrolato como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de glicopirrolato incluida en las composiciones puede seleccionarse, por ejemplo, entre aproximadamente 0,04 mg/mL y aproximadamente 2,25 mg/mL.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol y cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El formoterol se selecciona como el agente activo LABA. El formoterol puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. El formoterol tiene el nombre químico (\pm) -2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, y se usa comúnmente en composiciones farmacéuticas como la sal de fumarato dihidrato racémico. Cuando sea apropiado, el formoterol puede usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Además, el formoterol puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. A este respecto, la forma del formoterol puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o la estabilidad del formoterol y/o para minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Las sales farmacéuticamente aceptables de formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutámico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o-hidroxibenzoico y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílico. Los hidratos de formoterol se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos No. 3.994.974 y la patente de Estados Unidos No. 5.684.199. Las formas cristalinas específicas de formoterol y otros agonistas del receptor adrenérgico β_2 se describen, por ejemplo, en el documento WO95/05805, y los isómeros específicos de formoterol se describen en la patente de Estados Unidos No. 6.040.344.

En realizaciones específicas, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es fumarato de formoterol, y en una de tales realizaciones, el fumarato de formoterol está presente en forma de dihidrato. Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol a una concentración que alcanza una dosis administrada dirigida seleccionada entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 30 μg , aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 μg , aproximadamente 2 μg y 5 μg , aproximadamente 2 μg y aproximadamente 10 μg , aproximadamente 5 μg y aproximadamente 10 μg , y 3 μg y aproximadamente 30 μg por accionamiento de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada dirigida seleccionada de hasta aproximadamente 30 μg , hasta aproximadamente 10 μg , hasta aproximadamente 5 μg , hasta aproximadamente 2,5 μg , hasta aproximadamente 2 μg , o hasta aproximadamente 1,5 μg por accionamiento. Para lograr las dosis administradas dirigidas como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de formoterol incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 1 mg/mL, entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 0,5 mg/mL, y entre aproximadamente 0,03 mg/mL y aproximadamente 0,4 mg/mL.

Aunque el material del agente activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento puede ser amorfo o sustancialmente amorfo, en realizaciones específicas, el material del agente activo utilizado como o en la formación de las partículas del agente activo incluidas en las composiciones descritas en el presente documento es sustancial o totalmente cristalino. El material del agente activo que es sustancial o completamente cristalino puede seleccionarse para mejorar la estabilidad química del agente activo LAMA o LABA cuando se formula en las composiciones descritas en el presente documento. Por lo tanto, en realizaciones específicas, el material del agente activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento es un material LAMA cristalizado micronizado. En una de tales realizaciones, las partículas del agente activo se forman únicamente de material LAMA cristalino micronizado, tal como un material cristalino micronizado seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, darotropio y cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otras realizaciones específicas, el material del agente activo incluido en las composiciones descritas en este documento es un material LABA cristalino micronizado. En una de tales realizaciones, las partículas del agente activo están formadas únicamente de material LABA cristalino micronizado, tal como un material cristalino micronizado seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y que contiene saligenina o indol y, agonistas β_2 derivados de adamantilo, y cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se puede emplear cualquier proceso adecuado para lograr material del agente activo micronizado como o en la formulación de las partículas del agente activo incluidas en las composiciones descritas en el presente documento. Se puede usar una variedad de procesos para crear partículas del agente activo adecuadas para su uso en las formulaciones de cosuspensión descritas en este documento, que incluyen, pero no se limitan a micronización mediante procesos de molienda o pulverización, procesos de cristalización o recristalización, y procesos que usan precipitación a partir de disolventes supercríticos o casi supercríticos, secado por atomización, liofilización por atomización o liofilización. Las referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para obtener partículas del agente activo micronizadas se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos No. 6.063.138, patente de Estados Unidos No. 5.858.410, patente de Estados Unidos No. 5.851.453, patente de Estados Unidos No. 5.833.891, patente de Estados Unidos No. 5.706.634, y publicación internacional de patente No. WO 2007/009164. Cuando las partículas del agente activo incluyen material de agente activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, se pueden formar partículas del agente activo micronizadas usando uno o más de los procesos anteriores y dichos

procesos se pueden utilizar para lograr partículas del agente activo que tengan una distribución de tamaño deseada y configuración de partícula.

(iii) Partículas en suspensión

5 Las partículas en suspensión incluidas en las composiciones de cosuspensión descritas en el presente documento trabajan para facilitar la estabilización y la administración del agente activo incluido en las composiciones. Aunque se pueden usar varias formas de partículas en suspensión, las partículas en suspensión se forman típicamente de material farmacológicamente inerte que es aceptable para la inhalación y es sustancialmente insoluble en el propulsor seleccionado. Generalmente, la mayoría de las partículas en suspensión se dimensionan dentro de un intervalo respirable. En realizaciones particulares, por lo tanto, el MMAD de las partículas en suspensión no excederá de aproximadamente 10 μm , pero no será inferior a aproximadamente 500 nm. En una realización alternativa, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 750 nm. En otra realización más, el MMAD de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm . Cuando se usa en una realización para administración nasal desde un MDI, el MMAD de las partículas en suspensión está entre 10 μm y 50 μm .

20 Con el fin de lograr partículas en suspensión respirables dentro de los intervalos de MMAD descritos, las partículas en suspensión exhibirán típicamente un diámetro óptico medio en volumen entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 50 μm . En una realización, las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico medio en volumen que no supera aproximadamente 25 μm . En otra realización, las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico medio en volumen seleccionado entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , y entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm .

25 La concentración de las partículas en suspensión incluidas en una composición de acuerdo con la presente descripción se puede ajustar, dependiendo, por ejemplo, de la cantidad de partículas del agente activo y el medio de suspensión utilizado. En una realización, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración seleccionada de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 15 mg/mL, aproximadamente 3 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, 5 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL, y aproximadamente 6 mg/mL. En otra realización, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración de hasta aproximadamente 30 mg/mL. En otra realización más, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración de hasta aproximadamente 25 mg/mL.

35 La cantidad relativa de partículas en suspensión a las partículas del agente activo se selecciona para lograr una cosuspensión como se contempla en el presente documento. Se puede lograr una composición de cosuspensión en la que la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, excede la de las partículas del agente activo. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de partículas del agente activo puede estar entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, o alternativamente de aproximadamente 2:1 y 8:1. Alternativamente, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de partículas del agente activo puede ser superior a aproximadamente 1, tal como hasta aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150 y hasta aproximadamente 200, dependiendo de la naturaleza de las partículas en suspensión y las partículas del agente activo utilizadas. En realizaciones adicionales, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo puede seleccionarse entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 60 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 170, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, aproximadamente 16, aproximadamente 60 y aproximadamente 170.

50 En otras realizaciones, la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, es menor que la de las partículas del agente activo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la masa de las partículas en suspensión puede ser tan baja como 20% de la masa total de las partículas del agente activo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o igualarse a la masa total de las partículas del agente activo.

60 Las partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento pueden estar formadas por uno o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración por inhalación y no se degradan o disuelven sustancialmente en el medio de suspensión. En una realización, las microestructuras perforadas, como se definen en el presente documento, pueden usarse como partículas en suspensión. Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en la formulación de partículas en suspensión descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a (a) carbohidratos, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como sacarosa, lactosa, trehalosa, celobiosa y similares; ciclodextrinas, tales como 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina; y polisacáridos, tales como rafinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, quitina, quitosano, inulina y similares; (b) aminoácidos, tales como alanina, glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina,

valina y similares; (c) sales metálicas y orgánicas preparadas a partir de ácidos y bases orgánicas, tales como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina y similares; (d) péptidos y proteínas tales como aspartamo, trileucina, albúmina sérica humana, colágeno, gelatina y similares; (e) alditoles, tales como manitol, xilitol y similares; (f) polímeros sintéticos o naturales o combinaciones de los mismos, tales como polilactidas, polilactida-glicólidos, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes de polivinilo, polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, ácido hialurónico, polietilenglicoles; y (g) tensioactivos que incluyen compuestos fluorados y no fluorados tales como lípidos saturados e insaturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos iónicos y combinaciones de los mismos. Las partículas en suspensión incluyen cloruro de calcio, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos No. 7.442.388.

Además, se pueden usar fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas en la preparación de partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento. En realizaciones particulares, el fosfolípido elegido tendrá una transición de fase de gel a cristal líquido de más de aproximadamente 40 °C. Los ejemplos de fosfolípidos son lípidos saturados de cadena relativamente larga (es decir, C₁₆-C₂₂) y pueden comprender fosfolípidos saturados, tales como fosfatidilcolinas saturadas que tienen longitudes de cadena acilo de 16C o 18C (palmitoilo y estearoilo). Ejemplos de fosfolípidos incluyen fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibhenoilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, y fosfatidilinositoles saturados cadena larga. Se describen excipientes adicionales en la publicación internacional de patente No. WO 96/32149 y en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.358.530, 6.372.258 y 6.518.239.

En realizaciones particulares, las partículas en suspensión pueden formarse usando uno o más lípidos, fosfolípidos o sacáridos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las partículas en suspensión incluyen uno o más tensioactivos. El uso de partículas en suspensión formadas o que incorporan uno o más tensioactivos puede promover la absorción del agente activo seleccionado, aumentando así la biodisponibilidad. Las partículas en suspensión descritas en el presente documento, tales como, por ejemplo, partículas en suspensión formadas usando uno o más lípidos, pueden formarse para exhibir una rugosidad superficial deseada (rugosidad), que puede reducir aún más las interacciones entre partículas y mejorar la aerosolización al reducir el área de superficie disponible para la interacción entre partículas. En realizaciones adicionales, si es adecuado, se podría usar un lípido que se produce naturalmente en el pulmón para formar las partículas en suspensión, como las partículas en suspensión que tienen el potencial de reducir la opsonización (y de ese modo reducir la fagocitosis por los macrófagos alveolares), proporcionando así una partícula de liberación controlada de mayor duración en el pulmón.

En otro aspecto, las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones descritas en el presente documento pueden seleccionarse para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento del agente activo seleccionado, similar a la descrita en la publicación internacional de patente No. WO 2005/000267. Por ejemplo, en una realización, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes de estabilización vítrea farmacéuticamente aceptables que tienen una Tg de al menos 55 °C, al menos 75 °C o al menos 100 °C. Los formadores vítreos adecuados para usar en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, uno o más de trileucina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa y prolina. Los ejemplos de excipientes adicionales de formación vítrea se describen en las patentes de los Estados Unidos Nos. RE 37.872, 5.928.469, 6.258.341.

Las partículas en suspensión pueden diseñarse, dimensionarse y conformarse según se desee para proporcionar estabilidad deseable y características de administración de agente activo. En un ejemplo de realización, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento. Cuando se usan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en el presente documento, se pueden formar usando uno o más excipientes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en realizaciones particulares, las microestructuras perforadas pueden incluir al menos uno de los siguientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles y combinaciones de los mismos, particularmente aquellos aprobados para uso pulmonar. Los tensioactivos específicos que pueden usarse en la preparación de microestructuras perforadas incluyen el poloxámero 188, el poloxámero 407 y el poloxámero 338. Otros tensioactivos específicos incluyen el ácido oleico o sus sales alcalinas. En una realización, las microestructuras perforadas incluyen más de aproximadamente 10% p/p de tensioactivo.

En algunas realizaciones, las partículas en suspensión pueden prepararse formando una emulsión de aceite en agua, usando un aceite fluorocarbonado (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina) que puede emulsionarse usando un tensioactivo tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. La emulsión de perfluorocarbono en agua resultante se puede procesar usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de la gota de aceite. La emulsión de perfluorocarbono se puede alimentar a un secador por pulverización, opcionalmente con una solución de agente activo, si es deseable incluir agente activo dentro de la matriz de las microestructuras perforadas. Como es bien sabido, el secado por pulverización es un proceso de una sola etapa que convierte una alimentación líquida en una forma de partículas secas. El secado por pulverización se ha utilizado para

proporcionar material farmacéutico en polvo para diversas rutas administrativas, incluida la inhalación. Las condiciones de funcionamiento del secador por pulverización (como la temperatura de entrada y salida, la velocidad de alimentación, la presión de atomización, la velocidad de flujo del aire de secado y la configuración de la boquilla) se pueden ajustar para producir el tamaño de partícula deseado que produce un desempeño de las microestructuras secas resultantes. Tales métodos de ejemplos de producción de microestructuras perforadas se describen en la patente de Estados Unidos No. 6.309.623 de Weers et al.

Las microestructuras perforadas como se describe en el presente documento también pueden formarse mediante liofilización y posterior molienda o micronización. La liofilización es un proceso de secado por congelación en el que el agua se sublima de la composición después de congelarse. Este proceso permite el secado sin temperaturas elevadas. En otras realizaciones adicionales, las partículas en suspensión pueden producirse usando un proceso de liofilización por pulverización, tal como se describe en la patente de Estados Unidos 5.727.333.

Además, la suspensión de partículas como se describe en el presente documento puede incluir agentes de carga, tales como partículas poliméricas. Los polímeros poliméricos pueden formarse a partir de polímeros, copolímeros o mezclas biocompatibles y/o biodegradables. En una realización, se pueden usar polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, tales como copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados y polianhídridos biodegradables. Por ejemplo, se pueden usar polímeros erosivos a granel con base en poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). El ácido poliglicólico (PGA), el ácido poliláctico (PLA) o sus copolímeros pueden usarse para formar partículas en suspensión. El poliéster puede incluir un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar formadas por poli(ácido D, L-láctico) y/o poli(ácido D, L-láctico-co-glicólico) (PLGA), que incorporan un tensioactivo como DPPC.

Otros posibles candidatos de polímeros para usar en las partículas en suspensión pueden incluir poliamidas, policarbonatos, polialquilenos tales como polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), compuestos de polivinilo como los alcoholes de polivinilo, éteres de polivinilo y ésteres de polivinilo, polímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos, celulosas y otros polisacáridos, y péptidos o proteínas, o copolímeros o mezclas de los mismos. Los polímeros pueden seleccionarse o modificarse para tener las tasas de estabilidad y degradación apropiadas *in vivo* para diferentes aplicaciones de administración controlada de fármacos.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir dos o más especies de partículas en suspensión. Aún más, las composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir partículas en suspensión que incluyen glicopirrolato incorporado en las partículas en suspensión. Cuando el agente activo se incorpora en partículas en suspensión, las partículas en suspensión serán de un tamaño respirable y se pueden formular y producir utilizando, por ejemplo, los métodos y materiales descritos en este documento.

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento inhiben una o más de floculación, agregación y la transformación mediada por solución del material del agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para la administración a través de la respiración y MDI de una manera que logre la uniformidad deseable de la dosis administrada ("DDU") de los agentes activos LABA y LAMA, incluidos los agentes LABA y LAMA potentes y altamente potentes durante el vaciado de un recipiente del MDI. Como se describe en detalle en los Ejemplos incluidos en este documento, incluso cuando se administran dosis muy bajas de agentes activos LAMA o LABA, las composiciones descritas en este documento pueden lograr una DDU para el agente activo $\pm 30\%$, o mejor durante el vaciado de un recipiente MDI. En una de tales realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento alcanzan una DDU para el agente activo $\pm 25\%$, o mejor durante el vaciado de un recipiente MDI. En otra realización de este tipo, las composiciones descritas en el presente documento alcanzan una DDU para el agente activo $\pm 20\%$, o mejor durante el vaciado de un recipiente MDI.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también sirven para preservar sustancialmente el desempeño de FPF y FPD durante el vaciado de un recipiente MDI, incluso después de haber sido sometidas a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95% o más del desempeño original de FPF y FPD durante el vaciado de un recipiente MDI, incluso después de haber sido sometidas a condiciones de degradación acelerada. Las composiciones descritas en este documento proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho desempeño mientras se formulan usando propulsores sin CFC. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento alcanzan uno o todos los resultados deseados de una DDU, FPF y FPD mientras se formulan con medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propulsor sin CFC, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antisolventes, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

En una realización, una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento incluye: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, suspendidos en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis

administrada de glicopirrolato de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 150 µg por accionamiento del Inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento que exhibe un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en el que las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas del agente activo para formar una cosuspensión. En una de tales realizaciones, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas por material de glicopirrolato cristalino. En otra realización de este tipo, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En otra realización de este tipo, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas por material de glicopirrolato cristalino y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En aún otra realización de este tipo, las partículas del agente activo glicopirrolato están formadas por material de glicopirrolato cristalino, al menos el 90% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se seleccionan entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otra realización, una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento incluye: un medio en suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, suspendido en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 10 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento que exhibe un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en el que las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas del agente activo para formar una cosuspensión. En una de tales realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas por material de formoterol cristalino. En otra realización de este tipo, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En otra realización de este tipo, las partículas del agente activo formoterol están formadas por material de formoterol cristalino y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En otra realización de este tipo, las partículas del agente activo formoterol están formadas de material de formoterol cristalino, al menos el 90% de las partículas del agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se seleccionan entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En una realización, una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento incluye: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 10 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento que exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en el que las microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas del agente activo para formar una cosuspensión. En una de tales realizaciones, las partículas del agente activo formoterol están formadas por material de formoterol cristalino. En otra realización de este tipo, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En otra realización de este tipo, las partículas del agente activo formoterol están formadas por material de formoterol cristalino y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1. En otra realización de este tipo, las partículas del agente activo formoterol están formadas de material de formoterol cristalino, al menos el 90% de las partículas del agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se seleccionan entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

III. Sistemas de inhalación de dosis medida

Como se describe en relación con los métodos proporcionados en el presente documento, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en un sistema MDI. Los MDI están configurados para administrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una realización, un sistema MDI incluye un recipiente presurizado lleno de formulación en fase líquida dispuesto en un accionador formado con una boquilla. El sistema MDI puede incluir las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un medio de suspensión, glicopirrolato y al menos una especie de partículas en suspensión. El recipiente usado en el MDI puede ser cualquiera de cualquier configuración adecuada, y en un ejemplo de realización, el recipiente puede tener un volumen que varía

de aproximadamente 5 mL a aproximadamente 25 mL, tal como, por ejemplo, un recipiente que tiene un volumen de 19 mL. Después de agitar el dispositivo, la boquilla se inserta en la boca del paciente entre los labios y los dientes. El paciente generalmente exhala profundamente para vaciar los pulmones y luego respira lenta y profundamente mientras acciona el cartucho.

Dentro de un ejemplo de cartucho hay una válvula dosificadora que incluye una cámara dosificadora capaz de contener un volumen definido de la formulación (por ejemplo, 63 μ L o cualquier otro volumen adecuado disponible en las válvulas dosificadoras disponibles comercialmente), que se libera en una cámara de expansión en el extremo distal del vástago de la válvula cuando se acciona. El accionador retiene el recipiente y también puede incluir un puerto con una boquilla de accionamiento para recibir el vástago de la válvula dosificadora. Cuando se acciona, el volumen especificado de formulación viaja a la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y entra en un aerosol de alta velocidad que se introduce en los pulmones de un paciente.

IV. Métodos

En el presente documento se proporcionan métodos para formular composiciones farmacéuticas para la administración a través de respiración de agentes activos. En realizaciones particulares, tales métodos implican las etapas de proporcionar un medio de suspensión, partículas del agente activo seleccionadas de partículas del agente activo que comprenden un glicopirrolato y partículas del agente activo que comprenden formoterol, y una o más especies de partículas en suspensión, como se describe en el presente documento, y combinar dichos constituyentes para formar una formulación en la que las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se colocan con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión de manera que se forma una cosuspensión. En una de tales realizaciones, la asociación de las partículas de glicopirrolato y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a sus diferentes flotabilidades en un propulsor. Como se apreciará, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas en suspensión en combinación con partículas del agente activo. En otra realización, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas del agente activo y combinar las dos o más especies de partículas del agente activo con una o más especies de partículas en suspensión de una manera que da como resultado una cosuspensión. En ciertas realizaciones, las partículas del agente activo consisten esencialmente en agente activo como se describe en este documento.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una composición estabilizada de agente activo para administración pulmonar, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución del agente activo en una composición farmacéutica para administración pulmonar. En una realización, se obtiene un medio de suspensión como se describe en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor de HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como se describe en el presente documento. También se obtienen partículas del agente activo, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas del agente activo se combinan para formar una cosuspensión en la que las partículas del agente activo se asocian con partículas en suspensión y se colocan con las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. En comparación con las partículas del agente activo contenidas en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha encontrado que las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción exhiben una mayor tolerancia a la transformación de la fase mediada por solución que conduce a una agregación de cristales irreversible, y por lo tanto puede conducir a una mejor estabilidad y uniformidad de dosificación.

En otras realizaciones, los métodos para formar composiciones estabilizadas de agentes activos para administración pulmonar incluyen preservar el FPF y/o FPD de la composición durante el vaciado de un recipiente MDI. En realizaciones específicas de métodos para preservar el FPF y/o FPD proporcionados por una composición farmacéutica para administración pulmonar, se proporciona una cosuspensión respirable como se describe en el presente documento que es capaz de mantener el FPD y/o el FPF dentro de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o incluso $\pm 5\%$ del FPD y/o FPF inicial, respectivamente, durante el vaciado de un recipiente MDI. Tal desempeño se puede lograr incluso después de que la cosuspensión se someta a condiciones de degradación acelerada. En una realización, se obtiene un medio de suspensión como se describe en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor de HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como se describe en el presente documento. También se obtienen partículas del agente activo, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas del agente activo se combinan para formar una cosuspensión en la que las partículas de glicopirrolato se asocian con partículas en suspensión y se colocan con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Incluso después de la exposición de dicha composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura, la cosuspensión mantiene un FPD o FPF dentro de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o incluso $\pm 5\%$ de los valores respectivos medidos antes de la exposición de la composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura.

Se describen métodos para preparar un MDI para la administración pulmonar de agente activo. El método de preparación del MDI puede incluir cargar un recipiente, como se describe en el presente documento, con partículas del agente activo y partículas en suspensión. Se puede conectar una válvula de accionamiento a un extremo del recipiente y sellar el recipiente. La válvula de accionamiento puede estar adaptada para dispensar una cantidad medida de la formulación farmacéutica de glicopirrolato por accionamiento. El recipiente puede cargarse con un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, tal como un propulsor como se describe en el presente documento. Con

lo cual las partículas del agente activo y las partículas en suspensión producen una cosuspensión estable en el medio de suspensión.

En los métodos que implican la administración pulmonar del agente activo usando las composiciones descritas en el presente documento, las composiciones pueden administrarse mediante un MDI. Por lo tanto, en tales métodos, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en el presente documento, y el agente activo se administra a un paciente mediante administración pulmonar a través de la activación del MDI. Por ejemplo, después de agitar el dispositivo MDI, la boquilla se inserta en la boca del paciente entre los labios y los dientes. El paciente generalmente exhala profundamente para vaciar los pulmones y luego respira lenta y profundamente mientras acciona el cartucho del MDI. Cuando se acciona, el volumen especificado de formulación viaja a la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y entra en un aerosol de alta velocidad que se introduce en los pulmones de un paciente. En una descripción, la dosis del agente activo administrado durante el vaciado de un recipiente MDI no es más del 30% mayor que la dosis administrada media y no es menor al 30% menos que la dosis administrada promedio. Por lo tanto, también se revelan los métodos para lograr una DDU deseada de glicopirrolato administrado desde un MDI. En tales realizaciones, el método puede incluir lograr una DDU para glicopirrolato administrado desde un MDI seleccionado de, por ejemplo, una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 20\%$, o mejor.

En el presente documento se describen métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva. Los métodos específicos incluyen la administración pulmonar de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, y en ciertas realizaciones de este tipo, la administración pulmonar de la composición farmacéutica se logra administrando la composición usando un MDI. La enfermedad o afección a tratar puede seleccionarse de cualquier enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva que responda a la administración de un agente LAMA o LABA. En métodos particulares, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema y cualquier otra enfermedad, condición, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de un LAMA o LABA, solo o en combinación con otras terapias. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de la inflamación pulmonar y la obstrucción asociada con la fibrosis quística.

Además, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administradas desde un MDI proporcionan un desempeño farmacodinámico (PD) deseable. En realizaciones particulares, la administración pulmonar de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria da como resultado una mejora rápida y significativa en la capacidad pulmonar, que puede caracterizarse por una mejora en el volumen espiratorio forzado del paciente en un segundo (FEV_1). Por ejemplo, en particular, se proporcionan métodos para lograr un aumento clínicamente relevante en el FEV_1 , en los que tales métodos incluyen proporcionar una composición de cosuspensión que comprende un agente activo LABA o LAMA como se describe en el presente documento y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar a través de un MDI. Para los propósitos de la presente divulgación, un aumento clínicamente relevante en el FEV_1 es cualquier aumento de 100 mL o más, y en ciertas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV_1 dentro de 1 hora o menos. En otros métodos de este tipo, administrar una composición como se describe en el presente documento a un paciente a través de un MDI da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV_1 en 0,5 horas o menos. Las composiciones proporcionadas y administradas en tales realizaciones pueden incluir una composición que incluye formoterol o una composición que incluye un glicopirrolato, como se describe en el presente documento.

Se proporcionan métodos adicionales para lograr un aumento en el FEV_1 mayor de 100 mL. Por ejemplo, los métodos descritos en este documento incluyen métodos para lograr un FEV_1 de 150 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.

En otros casos, los métodos descritos en este documento incluyen métodos para lograr un FEV_1 de 200 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, y 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos. En ciertas de tales realizaciones, se proporciona una composición que comprende un agente activo LABA o LAMA como se describe en el presente documento y se administra a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar a través de un MDI.

Se describen aún otros métodos para lograr y mantener un aumento clínicamente significativo en el FEV_1 . En particular, tras la administración de una dosis única de agente activo formulada en una composición como se describe en este documento a un paciente a través de un MDI, se logra un aumento clínicamente significativo en el FEV_1 en un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, y 1,5 horas o menos, y el aumento clínicamente significativo en el FEV_1 se mantiene por hasta 12 horas o más. En ciertos métodos, el aumento en el FEV_1 puede seleccionarse entre un aumento de 150 mL o más, 200 mL o más y 250 mL o más, y el aumento en el FEV_1 sigue siendo clínicamente significativo durante un período de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8

horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas o más. En ciertas de tales realizaciones, se proporciona una composición que comprende el agente activo como se describe en este documento se proporciona y se administra a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar a través de un MDI.

5 Las composiciones, los sistemas y los métodos descritos en el presente documento no solo son adecuados para lograr un desempeño farmacodinámico deseable en cortos períodos de tiempo, sino que lograrán tales resultados en un alto porcentaje de pacientes. Por ejemplo, en el presente documento se describen métodos para lograr un aumento del 10% o más en el FEV₁ en el 50% o más de los pacientes que experimentan inflamación u obstrucción pulmonar. Por ejemplo, en métodos particulares, los métodos para lograr un aumento del 10% o más en el FEV₁ en un paciente incluyen proporcionar una composición de cosuspensión que comprende el agente activo como se describe en este documento y administrar dicha composición a través de un MDI a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar. En ciertos métodos de este tipo, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o más en el FEV₁ dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, y 2 horas en el 50% o más de los pacientes. En otros métodos de este tipo, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o más en el FEV₁ dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos en el 60% o más de los pacientes. En otros métodos similares, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o más en el FEV₁ dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos en 70% o más de los pacientes. En otros métodos similares, la administración de la composición da como resultado un aumento del 10% o más en el FEV₁ dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos en 80% o más de los pacientes.

Los métodos específicos descritos en este documento facilitan el tratamiento de pacientes que experimentan inflamación u obstrucción pulmonar, en los que dichos métodos incluyen proporcionar una composición de cosuspensión que comprende el agente activo como se describe en este documento y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar a través de un MDI y que da como resultado una alta proporción de tales pacientes que experimentan un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un aumento del 12%, o mayor, desde línea base en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL. En ciertos métodos de este tipo, la administración de la composición da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, y 2,5 horas o menos en el 50% o más de los pacientes. En otros métodos de este tipo, la administración de la composición da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL en un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos en el 60% o más de los pacientes. En otros métodos similares, la administración de la composición da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos, y 3 horas o menos en 70% o más de los pacientes. En otros métodos similares, la administración de la composición da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos, y 3 horas o menos en el 80% o más de los pacientes.

45 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administradas a partir de un MDI proporcionan una mejora en la capacidad pulmonar, que puede caracterizarse por una mejora en la capacidad inspiratoria (IC), que se define como el volumen máximo de gas que puede ser tomado en los pulmones en una inhalación completa después de una espiración normal. Por ejemplo, se proporcionan métodos para lograr un aumento clínicamente relevante en IC, en los que dichos métodos incluyen proporcionar una composición de cosuspensión que comprende un agente activo LABA o LAMA como se describe en este documento y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar a través de un MDI. Para los propósitos de la presente divulgación, un aumento clínicamente relevante en IC es cualquier aumento de 70 mL o más, y en ciertas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento clínicamente significativo en IC dentro de 2 horas o menos. En otros métodos de este tipo, administrar una composición como se describe en el presente documento a un paciente a través de un MDI da como resultado un aumento clínicamente significativo en IC en 1 hora o menos. En otros métodos de este tipo, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento en la IC de 100 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. En otros métodos similares, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento en la IC de 150 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Incluso en tales métodos adicionales, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento en la IC de 300 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Las composiciones proporcionadas y administradas pueden incluir una composición que incluye un formoterol o una composición que incluye glicopirrolato como se describe en el presente documento.

En particular, las composiciones proporcionadas incluyen glicopirrolato, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones específicas, la composición es una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento que incluye glicopirrolato o cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando el glicopirrolato se selecciona como el agente activo para su uso en las composiciones producidas o administradas como parte de los métodos descritos en el presente documento, la cantidad de glicopirrolato incluida en la composición puede seleccionarse, por ejemplo, de aquellas cantidades específicamente descritas con respecto a las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

En realizaciones específicas, la composición es una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento que incluye formoterol o cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se selecciona formoterol como el agente activo para su uso en las composiciones producidas o administradas como parte de los métodos descritos en el presente documento, la cantidad de formoterol incluida en la composición se puede seleccionar, por ejemplo, de aquellas cantidades específicamente descritas con respecto a las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

Las composiciones, métodos y sistemas descritos en el presente documento proporcionan una eficacia de dosis deseable y una respuesta a la dosis para agentes activos formulados para administración pulmonar. Por ejemplo, la administración pulmonar de glicopirrolato para el tratamiento de afecciones como la EPOC ha sido previamente sugerida o informada por Schroeckenstein et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988; 82 (1): 115-119, Leckie et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000; 9 (1): 3-23, Skorodin, *Arch. Intern. Med.*, 1993; 153: 814-828, Walker et al., *Chest*, 1987; 91 (1): 49-51, y la publicación internacional de patente WO/1997/039758. Estas referencias informan una dosis mínima efectiva para glicopirrolato de 200 µg-1000 µg. Dichos requisitos de dosificación están en línea con los resultados clínicos en humanos informados por Bannister et al., en la patente de Estados Unidos No. 7.229.607, en la que los sujetos recibieron una dosis de 480 µg de glicopirrolato. Como se describe en el Ejemplo 6 proporcionado en este documento, las composiciones de glicopirrolato preparadas de acuerdo con la presente descripción y administradas a sujetos humanos a través de un MDI lograron un inicio de acción rápido y mejoras clínicamente relevantes en el FEV₁ e IC de acuerdo con los métodos detallados en este documento, incluso cuando se administran dosis significativamente menores de glicopirrolato (la dosis única más grande administrada en el estudio fue de 144 µg).

Singh et al., [D Singh, P A Corris y S D Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD", póster presentado en la Conferencia Internacional de la American Thoracic Society, San Diego, California, 19-24 de mayo de 2006] informó un trabajo clínico en el que el glicopirrolato se administró a sujetos humanos mediante administración pulmonar con dosis de 20 µg, 125 µg, 250 µg y 400 µg. Aunque tales dosis oscilaron por debajo del umbral de 200 µg informado previamente, como también se detalla en el Ejemplo 6, las composiciones de glicopirrolato formuladas y administradas como se describe en el presente documento todavía lograron una eficacia de dosis relativamente mejorada. Por ejemplo, los cambios en el AUC del FEV₁ logrados mediante cosuspensiones de glicopirrolato como se describe y evalúa en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 6 se comparan con los logrados por las composiciones de Singh et al., en la Figura 10. La dosis de glicopirrolato de 18 µg del Ejemplo 6 proporcionó una respuesta broncodilatadora significativamente mejor que la dosis de 20 µg informada por Singh et al., y las dosis de glicopirrolato de 36 µg y 144 µg del Ejemplo 6 proporcionaron una respuesta broncodilatadora comparable a las dosis de 125 µg y 250 µg, respectivamente, reportados por Singh et al.

Se proporcionan métodos particulares para lograr los efectos farmacodinámicos deseados, en los que los métodos incluyen administrar una composición de cosuspensión como se describe en el presente documento a un paciente a través de un inhalador de dosis medida, en la que la cosuspensión incluye partículas del agente activo glicopirrolato como se describe en el presente documento a paciente a través de un inhalador de dosis medida de modo que se suministre una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. En uno, se proporciona un método para lograr un aumento clínicamente significativo en el FEV₁, en el que el método incluye administrar una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida de manera que se administra una dosis suministrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. En una de tales realizaciones, se suministra una dosis administrada de no más de 100 µg de glicopirrolato al paciente, y en otra realización, se suministra una dosis administrada de no más de 80 µg de glicopirrolato al paciente. Incluso cuando se administran al paciente dosis de no más de 80 µg, no más de 100 µg de glicopirrolato, o no más de 150 µg de glicopirrolato, en realizaciones particulares, el aumento clínicamente significativo de FEV₁ se logra en 1 hora o menos. En algunas de tales realizaciones, el aumento clínicamente significativo en el FEV₁ se logra en 0,5 horas o menos.

Se proporcionan métodos adicionales para lograr un aumento en el FEV₁ mayor de 100 mL, en los que los métodos incluyen administrar una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida de manera que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. Por ejemplo, se proporcionan ciertos métodos para lograr un FEV₁ de 150 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos, en los que los métodos incluyen administrar una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida de modo que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente.

Otros métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para lograr un FEV₁ de 200 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, y 1,5 horas o menos, y 2 horas o menos, en los que los métodos incluyen administrar un cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida, de manera que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente.

Todavía se proporcionan métodos adicionales para lograr y mantener un aumento clínicamente significativo en el FEV₁, en los que los métodos incluyen administrar una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida de manera que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. En ciertos métodos de este tipo, tras la administración de una sola dosis administrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, se logra un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, y 1,5 horas o menos, y el aumento clínicamente significativo en el FEV₁ se mantiene por hasta 12 horas o más. Por ejemplo, el aumento en el FEV₁ puede seleccionarse entre un aumento de 150 mL o más, 200 mL o más y 250 mL o más, y el aumento en el FEV₁ sigue siendo clínicamente significativo durante un período de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas o más.

También se describen métodos para lograr un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL, en los que los métodos incluyen la administración de una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida, de manera que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. En ciertos métodos de este tipo, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, y 2,5 horas o menos en 50% o más de los pacientes. En otros métodos de este tipo, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o un 12% o más, del valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, y 2,5 horas o menos en 60% o más de los pacientes. En otros métodos similares, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos, y 3 horas o menos en 70% o más de los pacientes. En otros métodos similares, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5 horas o menos, y 3 horas o menos en 80% o más de los pacientes.

Se describen métodos para lograr un aumento clínicamente significativo en IC, en los que los métodos incluyen administrar una cosuspensión como se describe en el presente documento que comprende partículas del agente activo glicopirrolato a un paciente a través de un inhalador de dosis medida de manera que se suministra una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato al paciente. En ciertos métodos de este tipo, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento clínicamente significativo en IC en 1 hora o menos. En otros métodos de este tipo, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato a partir de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento en la IC de 100 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. En otros métodos similares, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento en la IC de 150 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos. Incluso en tales métodos adicionales, el suministro de una dosis administrada de no más de 150 µg de glicopirrolato de una cosuspensión como se describe en este documento a través de un inhalador de dosis medida da como resultado un aumento en la IC de 300 mL o más dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos.

Ejemplo 1

Las partículas del agente activo formadas de glicopirrolato (pirrolidinio, 3-((ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi)-1,1-dimetil, bromuro) se formaron micronizando glicopirrolato usando un molino de chorro. La distribución del tamaño de partícula del glicopirrolato micronizado (GP) se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 2,1 µm, el 90% en volumen fue menor a 5 µm.

5 Las partículas en suspensión se fabricaron de la siguiente manera: se prepararon 500 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido. Se homogeneizaron 18,7 g del fosfolípido, DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,3 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75 °C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Se añadieron lentamente 100 mL de PFOB durante la homogeneización. La emulsión gruesa resultante se homogeneizó luego adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pasadas.

10 La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95 °C, temperatura de salida 72 °C, velocidad de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, flujo total de gas 525 l/min. La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas en suspensión eran más pequeñas que 2,9 µm, la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 1,8.

15 Los inhaladores de dosis medida se prepararon pesando las masas objetivo de partículas de GP micronizadas y suspendiendo partículas en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. Las masas objetivo y la dosis administrada objetivo suponiendo una deposición del accionador del 20% se presentan en la Tabla 1 para cinco configuraciones diferentes (configuraciones 1A a 1C que representan diferentes suspensiones de partículas de GP y partículas en suspensión; configuración 1D que representa partículas de GP solamente; configuración 1E que representa partículas en suspensión solamente). Los recipientes se sellaron con válvulas de 63 µL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 12,4 g de HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los recipientes se equiparon con accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). Se prepararon inhaladores adicionales para la observación visual de la calidad de la suspensión usando viales de vidrio.

Tabla 1: Resultados para co-suspensiones de glicopirrolato del Ejemplo 1

ID de la configuración	GP (mg/recipiente)	Partículas en suspensión (mg/recipiente)	Dosis objetivo suministrada (µg)	Dosis suministrada (µg)	FPF (%)	MMAD (µm)
1A	3,4	61	16,5	17,8	41,3	3,7
1B	4,1	61	20	19,4	42,0	3,9
1C	4,1	15	20	19,2	42,7	3,2
1D	4,1	0	20	11,1-15,3	27,0	3,3
1E	0	61	-	-	53,6*	3,2

*Con base en el ensayo de DSPC.

30 El desempeño del aerosol se evaluó poco después de la fabricación de acuerdo con la USP <601> (Monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos). Se usó un impactador de próxima generación (NGI) operado a una velocidad de flujo de 30 L/min para determinar la distribución del tamaño de partícula. Los recipientes de muestra se sedimentaron en un accionador con dos accionamientos de residuos y dos accionamientos adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco actuaciones en el NGI con una entrada USP unida. La válvula, el accionador, la entrada, las copas de NGI, las etapas y el filtro se enjuagaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico de fármaco. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las etapas 3 a través del filtro. La uniformidad de la dosis administrada a través de la prueba de uso se realizó usando un aparato de muestreo de uniformidad de dosis como se describe en USP <601>.

35 Los inhaladores se sedimentaron y prepararon como se describió anteriormente. Se recogieron y ensayaron dos accionamientos al comienzo, a la mitad y al final del uso.

45 La observación visual de las configuraciones cosuspendidas (1A, 1B, 1C) no mostró sedimentación de cristales de fármaco. La suspensión floculó lentamente y formó una sola capa de crema homogénea similar a la configuración de comparación 1E, la que incluía partículas en suspensión únicamente. Por el contrario, las partículas de GP micronizadas solas (configuración 1D) flocularon y sedimentaron rápidamente. La configuración 1B no mostró indicios de separación de partículas de GP de las partículas en suspensión incluso después de la centrifugación a 35 g durante 20 minutos. Se observó el mismo resultado (es decir, falta de separación de partículas de GP) cuando se centrifuga hasta 200 g. La configuración 1C (baja concentración de la suspensión) mostró una pequeña cantidad de cristales de GP sedimentada después de la centrifugación a 35 g durante 20 minutos.

55 Mientras que las configuraciones cosuspendidas lograron una dosis administrada dentro del 10% del objetivo, las partículas de GP suspendidas solas mostraron una variabilidad mucho mayor en la dosis administrada en un intervalo significativamente inferior al objetivo. La fracción de partículas finas con respecto a la configuración 1D se mejoró en más del 50%. Los MMAD de las configuraciones cosuspendidas eran aceptables y dependían de la concentración de la suspensión de las partículas en suspensión. La uniformidad de la dosis administrada a través del uso se probó para

las configuraciones 1B y 1C. Todas las dosis administradas individuales estuvieron dentro de $\pm 20\%$ de la media. Los resultados mostraron que los cristales del fármaco que forman las partículas de GP se asocian a las partículas en suspensión, se formó una cosuspensión y el desempeño en aerosol de la cosuspensión se determinó principalmente por las partículas en suspensión.

5 La asociación entre los cristales de GP y las partículas en suspensión fue lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotabilidad, ya que se observó que los cristales de GP no se separan de las microestructuras perforadas y se inhibe la sedimentación de los cristales.

10 **Ejemplo 2**

15 Las partículas de glicopirrolato (GP) se formaron por micronización usando un molino de chorro. Las partículas en suspensión se fabricaron como se describe en el Ejemplo 1. La distribución del tamaño de partícula de GP micronizado se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 1,7 μm , el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor a 4,1 μm . Se fabricaron cinco lotes diferentes de inhaladores de dosis medida. Para las configuraciones 2A, 2B y 2C, la concentración total de DSPC, CaCl_2 y GP en la materia prima fue de 40 mg/mL, para la configuración 2D y 2E esta concentración se duplicó.

20 Se prepararon inhaladores de dosis medida pesando las masas objetivo de partículas de GP y suspendiendo partículas en recipientes como se describe en el Ejemplo 1. No se usaron excipientes adicionales. Las masas objetivo fueron 4 mg/recipiente para partículas de GP y 60 mg/recipiente para las partículas en suspensión, dando como resultado una relación de partículas en suspensión con respecto a partículas de GP de 15 para las configuraciones 2A y 2D. Las masas objetivo fueron 5,1 mg/recipiente para partículas de GP y 51 mg/recipiente para las partículas en suspensión, dando como resultado una relación de partículas en suspensión con respecto a partículas de GP de 10 para la configuración 2B. Las masas objetivo fueron 8 mg/recipiente para partículas de GP y 60 mg/recipiente para las partículas en suspensión, dando como resultado una relación de partículas en suspensión con respecto a partículas de GP de 7,5 para las configuraciones 2C y 2E. El sistema de cierre del propulsor y el recipiente fueron como se describe en el Ejemplo 1.

30 Los cristales de GP se colocaron en HFA-134a en un recipiente a presión y se equilibraron durante 3 semanas a temperatura ambiente para determinar su solubilidad en el propulsor. Las muestras se filtraron a presión a temperatura ambiente a través de filtros con un ancho de poro de 0,22 μm . El filtrado se evaporó y el GP se disolvió en metanol y se analizó cromatográficamente. Se encontró una solubilidad de $0,17 \pm 0,07 \mu\text{g/g}$. Usando este valor se determinó que 2,1 μg o 0,05% de GP presente en el recipiente se disolvieron en el propulsor. Los artículos anteriores enseñan que el material microcristalino con una solubilidad medible en el propulsor no será físicamente estable debido a la transformación mediada por la solución [N. C. Miller, The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations, en: P. A. Byron, Ed., Respiratory Drug Delivery, CRC Press, 1990, p 250], o que los compuestos activos con una solubilidad superior a 0,1 $\mu\text{g/g}$ deben formularse con un adyuvante para evitar una transformación mediada por la solución [P. Rogueda, Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery, Expert Opin. Drug Deliv. 2, 625-638, 2005].

45 Los inhaladores de dosis medida llenos se almacenaron con válvula sin envoltura en dos condiciones diferentes: 1) refrigerados a 5 °C; y 2) temperatura ambiente a 25 °C/60% de HR. El desempeño del aerosol y las pruebas de uniformidad de la dosis administrada como se describe en el Ejemplo 1 se llevaron a cabo en diferentes puntos de tiempo. Los resultados, que se resumen en la Tabla 2, muestran una fracción de partículas finas estable en condiciones refrigeradas y a temperatura ambiente.

Tabla 2: Fracción de partículas finas de configuraciones en el Ejemplo 2

#	Almacenamiento	FPF en %			
		Inicial	2 meses	3 meses	6 meses
2A	5 °C	49	51	52	-
	25 °C / 60 % de HR		48	51	-
2B	25 °C / 60 % de HR	50	46	49	48
2D	5 °C	51	54	54	-
	25 °C / 60 % de HR		46	49	49

50 Las configuraciones 2C y 2E se sometieron a una prueba de ciclos de temperatura. Los recipientes se sometieron a -5 °C y 40 °C alternando entre temperaturas cada 6 horas durante un total de doce semanas. La fracción de partículas finas fue del 53% para ambas configuraciones al comienzo del estudio. Después de doce semanas de los ciclos, el FPF no cambió, es decir, al 55% para la configuración 2C y al 53% para la configuración 2E.

55 La uniformidad de la dosis administrada a través del uso se probó en los puntos de tiempo de 1, 2 y 6 meses. Todas las dosis administradas individuales estuvieron dentro de $\pm 20\%$ de la media.

Las Figuras 1 y 2 muestran las distribuciones de tamaño de partícula del aerosol medidas por el NGI para las configuraciones 2A y 2B, respectivamente. También se muestran las cantidades de fármaco recuperadas del accionador, y del puerto de inducción (entrada) y su adaptador de boquilla. Las masas recuperadas se expresan como porcentaje de la dosis nominal. Para la configuración 2A, las repeticiones individuales de distribución de tamaño de partícula aerodinámica se muestran a las 4, 8 y 12 semanas y a las 8, 12 y 24 semanas para la configuración 2B. Aunque hay una fracción medible del GP suspendido disuelto en el propulsor, no hay evidencia de un engrosamiento de las distribuciones de tamaño. Además, como se evidencia en estos ejemplos, el desempeño en aerosol de una cosuspensión en una proporción de partículas en suspensión a GP adecuada está determinado en gran medida por las partículas en suspensión.

Ejemplo 3

Se prepararon varios lotes similares de partículas en suspensión como se describe en el Ejemplo 1. Las partículas en suspensión se combinaron con partículas de glicopirrolato (GP) que se micronizaron en diferentes grados, usando dos tipos diferentes de molinos de chorro con diversos parámetros de molienda. El diámetro óptico y la distribución del tamaño de partícula de las partículas de GP micronizadas se determinó por difracción láser. La Tabla 3 enumera los valores de d_{50} y d_{90} para los diferentes lotes de material micronizado utilizados. d_{50} y d_{90} denotan el tamaño de partícula en el que la distribución de volumen acumulada informada por el instrumento de dimensionamiento de partículas alcanza el 50% y el 90% respectivamente.

Se prepararon doce lotes diferentes de inhaladores de dosis medida como se describe en el Ejemplo 1. En todos los casos, la concentración de la suspensión de partículas de GP en HFA-134a estaba en el intervalo de 0,32 a 0,45 mg/mL y la concentración de la suspensión de las partículas en suspensión estaba en el intervalo de 5,8 - 6,1 mg/mL. Las configuraciones se consideraron lo suficientemente similares como para agrupar los datos para un metaanálisis presentado en este Ejemplo.

Los inhaladores de dosis medida llenos se almacenaron con la válvula hacia abajo sin envoltura en dos condiciones diferentes: refrigerados a 5 °C y temperatura ambiente controlada a 25 °C/60% de HR. Las pruebas de desempeño del aerosol como se describe en el Ejemplo 1 se llevaron a cabo en diferentes puntos de tiempo. Los resultados no mostraron ninguna tendencia estadísticamente significativa en función del tiempo hasta doce semanas de almacenamiento. No se encontró ninguna diferencia entre el almacenamiento a temperatura ambiente y el almacenamiento refrigerado. Por lo tanto, los resultados de diferentes condiciones de estrés y puntos de tiempo se agruparon para determinar cómo la distribución del tamaño de partícula del material micronizado afecta el desempeño del aerosol.

La Tabla 3 resume los resultados de MMAD del metaanálisis. La primera columna describe las seis configuraciones diferentes. La segunda columna identifica cuántos lotes individuales se usaron en la compilación de los datos para la configuración respectiva. La tercera columna enumera el número de determinaciones individuales de MMAD utilizadas para calcular el MMAD promedio para la configuración respectiva. Las columnas cuatro y cinco muestran el d_{90} y d_{50} del material micronizado utilizado para fabricar las cosuspensiones. Los resultados se ordenan por valor d_{90} de grueso a fino. Las dos últimas columnas muestran el MMAD promedio y la desviación estándar.

Tabla 3: Resultados de MMAD agrupados para 12 cosuspensiones de glicopirrolato, clasificadas por el d_{90} de las partículas de glicopirrolato micronizadas.

Id del lote	Número de lotes	Número de mediciones de MMAD	d_{90} (mm)	d_{50} (mm)	MMAD promedio (μm)	SD
3A	3	21	5,0	1,8	4,0	0,28
3B	2	9	4,9	2,1	4,1	0,37
3C	1	6	4,8	1,8	3,6	0,12
3D	1	4	4,3	1,7	3,5	0,22
3E	3	20	4,1	1,6	3,7	0,28
3F	2	10	3,5	1,7	3,6	0,10

Estos resultados muestran una dependencia débil de MMAD del d_{90} del material micronizado. Un análisis similar para el d_{50} no mostró una tendencia estadísticamente significativa. Se puede concluir que los cambios en la distribución del tamaño del material micronizado (por ejemplo, diferentes lotes de material micronizado, o inducidos por transformaciones mediadas por solución) conducen a diferencias menores en la distribución del tamaño del aerosol emitido por el inhalador de dosis medida.

Ejemplo 4

Se formaron partículas de glicopirrolato (GP) micronizado probadas como se describe en el Ejemplo 1. Se determinó el diámetro óptico de las partículas de GP micronizadas y 50% en volumen de las partículas de GP micronizadas eran más pequeñas que 1,7 µm, 90% en volumen fueron más pequeñas que 3,8 µm.

- 5 Se prepararon cinco lotes de partículas en suspensión como se describe en el Ejemplo 1. Los lotes diferían en la concentración, C_F y la fracción en volumen de PFOB, V_{PFOB} , de la emulsión de alimentación antes del secado por pulverización, que variaba de 20 mg/mL a 160 mg/mL y 20% a 40%, respectivamente. Las diferentes configuraciones se describen en la Tabla 4.
- 10 Se prepararon inhaladores de dosis medida pesando las masas objetivo de GP micronizado y las partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 mL. Las concentraciones de la suspensión objetivo y las relaciones de las partículas en suspensión con respecto a GP se dan en la Tabla 4 para los 26 viales diferentes probados. Los recipientes se sellaron con válvulas de 63 µL (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 10 g o 12 g de HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos.

Como se describe en el Ejemplo 1, las partículas de GP micronizadas formuladas solas floclaron y sedimentaron rápidamente. Los viales de vidrio en este ejemplo se dejaron sedimentar durante al menos 24 h sin agitación y luego se probó mediante observación visual si las partículas de GP cristalinas, se cosuspendieron por completo. Para los viales marcados con "Sí" en la Tabla 4, no se observaron partículas de GP en el fondo de los viales, a excepción de muy pocas partículas extrañas en algunos viales. Las partículas extrañas ocasionales también eran visibles en una cantidad muy baja similar en viales llenos solo con partículas en suspensión. Para los viales marcados como "Parcial", una fracción de las partículas de GP era visible en el fondo del vial.

25 Tabla 4: Observaciones de cosuspensión para configuraciones de glicopirrolato con varias relaciones de partículas en suspensión con respecto a las partículas de glicopirrolato.

	C_F en mg/mL	V_{PFOB} (%)	C_s (mg/mL)	Relación de partículas en suspensión con respecto a las partículas de glicopirrolato	Cosuspensión
#			Partículas en suspensión		
4A	20	40	1,8	3,8	Parcial
	20	40	7,2	15	Sí
4B	40	40	3,0	1,9	Parcial
	40	40	1,8	3,8	Parcial
	40	40	3,0	3,8	Sí
	40	40	6,0	3,8	Sí
	40	40	9,0	5,6	Sí
	40	40	3,0	7,5	Sí
	40	40	6,0	7,5	Sí
	40	40	9,0	11,3	Sí
	40	40	6,0	15	Sí
	40	40	7,2	15	Sí
	40	40	9,0	22,5	Sí
4C	80	20	3,0	1,9	Parcial
	80	20	3,0	3,8	Parcial
	80	20	6,0	3,8	Sí
	80	20	9,0	5,6	Sí
	80	20	3,0	7,5	Sí
	80	20	6,0	7,5	Sí
	80	20	9,0	11,3	Sí
	80	20	6,0	15	Sí
	80	20	9,0	22,5	Sí
4D	80	40	1,8	3,8	Parcial
	80	40	7,2	15	Sí
4E	160	40	1,8	3,8	Parcial
	160	40	7,2	15	Sí

Ejemplo 5

Las partículas de glicopirrolato (GP) se micronizaron con un molino de chorro y se probaron como se describe en el Ejemplo 1. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 1,7 µm, el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor a 4,4 µm.

Se elaboraron seis lotes de partículas en suspensión mediante secado por pulverización como se describe en el Ejemplo 1. La configuración 5A se secó por pulverización a partir de una emulsión. La configuración 5B se fabricó de manera similar pero utilizando dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) en lugar de DSPC. La configuración 5C se secó por pulverización a partir de una solución etanólica. Para las configuraciones 5D, 5E y 5F, los sacáridos se secaron por pulverización a partir de una solución acuosa. Los parámetros de secado por pulverización para todas las configuraciones se dan en la Tabla 5a.

Tabla 5a: Configuraciones de partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 5.

Lote #	Composición en polvo (% p/p)	Composición de la alimentación (% v/v)	C _F (mg/mL)	Parámetros del secado por pulverización			
				Velocidad de alimentación (mL/min)	T _{entrada} (°C)	T _{salida} (°C)	Flujo total del gas (L/min)
5A	93,5 % de DSPC, 6,5 % de CaCl ₂	80 % de H ₂ O, 20 % de PFOB	40	2,4	95	72	526
5B	92,9 % de DPPC, 7,1 % de CaCl ₂	70 % de H ₂ O, 30 % de PFOB	60	2,4	95	67	525
5C	100 % de DSPC	95 % de etanol, 5 % de PFOB	100	5	95	70	520
5D	100 % de lactosa	100 % de H ₂ O	100	4	95	70	668
5E	100 % de trehalosa	100 % de H ₂ O	10	2,4	100	68	527
5F	100 % de trehalosa	100 % de H ₂ O	89	4	100	71	670

La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión se determinó por difracción láser. La mediana del diámetro óptico del volumen, VMD, y la desviación estándar geométrica, GSD, para las diferentes configuraciones se dan en la Tabla 5b.

Tabla 5b: Características de las configuraciones de las partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 5.

Lote #	VMD (µm)	GSD	Separación	Cosuspensión	Comentario
5A	3,6	1,8	Cremas	Sí	No o pocos cristales visibles en el fondo de los viales
5B	3,6	1,8	Cremas	Sí	
5C	1,2	1,9	Cremas	Parcial	
5D	1,7	2,3	Sedimentos	Sí	Hace que los cristales de GP se sedimenten con las partículas en suspensión
5E	0,9	1,7	Sedimentos	Sí	
5F	1,7	2,4	Sedimentos	Sí	

Las micrografías electrónicas de las partículas en suspensión mostraron una variedad de morfologías, resumidas en la Figura 3. Las partículas que se secaron por pulverización de la emulsión, 5A y 5B, tenían alta porosidad y baja densidad. Las partículas de DSPC se secaron por pulverización a partir de una solución etanólica, 5C, que mostró un tamaño de partícula mucho más pequeño sin porosidad notable, lo que indica una alta densidad. Todos los sacáridos produjeron partículas lisas sin porosidad visible. La configuración 5E tenía las partículas más pequeñas, como se esperaba debido a su baja concentración de alimentación.

Se prepararon inhaladores de dosis medida pesando los 4 mg de partículas de GP micronizadas y 60 mg de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 mL. Los recipientes se sellaron con válvulas de 63 µL (Valois DF30/63 RCU, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,5 mL de HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Se fabricaron inhaladores adicionales con partículas en suspensión solo como control para cada configuración.

Las partículas en suspensión en los Ejemplos 5A, 5B y 5C tienen densidades verdaderas más bajas que el propulsor. Formaron una capa de crema y se analizaron para detectar la presencia de una cosuspensión como se describe en el Ejemplo 4. No se observaron partículas de GP en el fondo de los viales para la configuración 5A y 5B. La configuración 5C formó una cosuspensión parcial.

Las partículas de sacárido se sedimentan porque tienen una densidad verdadera más alta que el propulsor. Sin embargo, todos los viales de control para las configuraciones de sacárido mostraron una velocidad de sedimentación significativamente más rápida que las partículas de GP micronizadas solas. En las configuraciones 5D, 5E y 5F, la velocidad de sedimentación fue similar a la de los viales de control con las partículas en suspensión solas y más rápida que las partículas de GP micronizadas solas, lo que demuestra la asociación de los cristales de GP con las partículas en suspensión. Se formó una cosuspensión en estos casos. La Figura 4 muestra un ejemplo de este comportamiento para la configuración 5D. El vial de vidrio se observó un minuto después de la agitación. La cosuspensión ya se ha sedimentado dejando una capa de propulsor transparente, mientras que en el control que contiene solo partículas de GP, la mayoría de los cristales todavía están suspendidos en el propulsor.

Ejemplo 6

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico. Se proporcionaron dispositivos MDI que contenían una composición farmacéutica de glicopirrolato preparada de acuerdo con la presente descripción.

Las partículas en suspensión usadas se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La fabricación de MDI se realizó usando un recipiente de adición de fármaco (DAV) al agregar primero la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, luego llenar el GP microcristalino, y finalmente agregar la mitad restante de las partículas en suspensión a la parte superior. Se agregaron materiales al recipiente en un ambiente con humedad controlada <10% de HR. El DAV se conectó luego a un recipiente de suspensión de 4 L y se lavó con propulsor de HFA-134a y luego se mezcló. La temperatura dentro del recipiente se mantuvo a 21-23 °C durante toda la producción del lote. Después de la recirculación del lote durante 30 minutos, los recipientes se llenaron con la mezcla de suspensión a través de válvulas de EPDM de 50 µL. Los recipientes de muestra se seleccionaron al azar para el ensayo del recipiente total para garantizar las cantidades correctas de formulación. El lote de MDI de cosuspensión recién fabricado se colocó luego en cuarentena una semana antes del análisis inicial de desempeño del producto.

La composición se formuló y los dispositivos MDI se configuraron para proporcionar una dosis de 18 µg de glicopirrolato por accionamiento de MDI.

El estudio fue un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, de cuatro períodos, seis tratamientos, con placebo y control activo que evaluó la administración única de 4 dosis ascendentes de glicopirrolato en pacientes con EPOC leve a moderada en comparación con placebo y tiotropio de etiqueta abierta de (18 µg a través del Spiriva Handihaler) como control activo. Los seis tratamientos del estudio fueron con MDI de glicopirrolato con dosis de 18, 36, 72 y 144 µg que se lograron con una, dos, cuatro u ocho accionamientos consecutivos de los 18 µg por accionamiento del MDI de glicopirrolato. El Handihaler de tiotropio de 18 µg, y el MDI de placebo, que era idéntico al MDI de glicopirrolato pero sin glicopirrolato. Cada paciente fue aleatorizado a una de las seis posibles secuencias que incluían cuatro de los tratamientos del estudio. Cada secuencia incluía dos o tres dosis del MDI de glicopirrolato, que se administraron en orden ascendente a cada paciente. Los tratamientos con MDI de glicopirrolato y MDI de placebo fueron ciegos y el tiotropio fue de etiqueta abierta. Treinta y tres pacientes fueron reclutados y analizados por seguridad; treinta pacientes fueron analizados para la eficacia. Mejora máxima en el FEV₁ en relación con el valor inicial del día de la prueba (FEV₁ es el volumen máximo de aire exhalado durante el primer segundo de esfuerzo máximo a partir de una inhalación máxima), tiempo para el inicio del accionamiento, tiempo para el FEV₁ máximo, AUC₀₋₁₂ del FEV₁, AUC₀₋₂₄ del FEV₁, AUC₁₂₋₂₄ del FEV₁, FEV₁ de 12 y 24 horas, y se evaluaron análisis similares para la velocidad de flujo máxima del espirador (PEFR) y FVC, así como la mejora máxima en la capacidad inspiratoria (IC). Se recogieron muestras de sangre antes de la dosis y 2, 6, 20 minutos y 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis para determinar las concentraciones en plasma utilizadas para calcular los parámetros PK. Se determinaron las relaciones de los resultados clínicos de espirometría (FEV₁) con respecto a los resultados de PK de glicopirrolato (AUC₀₋₁₂ y C_{máx}).

Todas las dosis de MDI de glicopirrolato fueron seguras y bien toleradas, y los perfiles medios de concentración-tiempo de glicopirrolato en plasma se caracterizaron bien con concentraciones en plasma máximas que se producen rápidamente, generalmente en 20 minutos. El glicopirrolato en plasma aumentó con el nivel de dosis. La Figura 5 muestra la concentración de glicopirrolato en suero (en pg/mL) en comparación con el placebo durante un período de 24 horas experimentado en los sujetos del estudio.

El MDI de glicopirrolato mostró una eficacia superior estadísticamente significativa y clínicamente relevante en comparación con el MDI de Placebo ($p < 0,001$ para las cuatro dosis de glicopirrolato) con una relación clara de respuesta a la dosis. La eficacia del MDI de glicopirrolato de 144 µg y 72 µg de glicopirrolato se ubicó entre los niveles de 18 µg de tiotropio en términos de mejora máxima en el FEV₁ con el tiempo. Para una mejoría en los puntos finales secundarios del FEV₁ en relación con el valor inicial del día de la prueba, incluido el FEV₁ mínimo a las 12 horas, el AUC₀₋₁₂ de FEV₁, el AUC₀₋₂₄ de FEV₁, el AUC₁₂₋₂₄ de FEV₁ y el FEV₁ mínimo de 12 y 24 horas, todas las dosis de MDI de glicopirrolato demostraron clínicamente superioridad estadística y relevante en comparación con MDI de placebo ($p \leq 0,049$ para los cuatro niveles de dosis), con la excepción de la mejora en el FEV₁ mínimo a las 24 horas después de la administración de 36 µg de MDI de glicopirrolato (diferencia en comparación con el placebo = 0,073 L; $p = 0,059$). Similar a la clara relación dosis-respuesta observada para la mejora en el FEV₁ máximo, el orden de dosis en las

cuatro dosis de MDI de glicopirrolato evaluado también se observó para las mejoras en el AUC₀₋₁₂ de FEV₁, AUC₀₋₂₄ de FEV₁ y AUC₁₂₋₂₄ de FEV₁.

Las dosis de 144 µg y 72 µg de MDI de glicopirrolato mostraron ser estadísticamente no inferiores a 18 µg tiotropio en términos de cambio máximo en el FEV₁, AUC₀₋₁₂ de FEV₁, AUC₀₋₂₄ de FEV₁, con el límite de no inferioridad previamente definido de 100 mL. La dosis de 144 µg de glicopirrolato tampoco fue inferior al tiotropio durante un período mínimo de 12 horas y AUC₁₂₋₂₄ de FEV₁. Las estimaciones puntuales para la mayoría de los parámetros de FEV₁ para las dosis de 72 y 144 µg estaban dentro de ± 50 mL en comparación con el tiotropio. En general, los puntos finales secundarios (tiempo hasta el inicio del efecto, FEV₁ máximo y mínimo, FVC, PEFr e IC máxima) confirmaron los hallazgos del punto final primario. El MDI de glicopirrolato demostró un inicio de acción más rápido en comparación con 18 µg de tiotropio, con una mejora del tiempo medio ≥ 10% en el FEV₁ de 1 hora o menos para todas las dosis de MDI de glicopirrolato evaluadas, en comparación con aproximadamente 3 horas para 18 µg de tiotropio.

La Figura 6 grafica el cambio medio en el FEV₁ desde el valor inicial (en litros) experimentado por los sujetos del estudio durante un período de 24 horas. La Figura 7 muestra el cambio en el FEV₁ desde el valor inicial (en litros) para pacientes con diferentes niveles de dosificación de glicopirrolato en comparación con los resultados obtenidos para tiotropio. Específicamente, la Figura 7 compara el cambio máximo desde el valor inicial sobre el valor de placebo para diferentes concentraciones de glicopirrolato y el área bajo la curva durante un período de 12 horas y 24 horas. La Figura 8 muestra la proporción de pacientes que experimentaron 1) un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 mL o 2) un aumento del 12% o más desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL o mayor. La Figura 9 muestra la mejora máxima en IC experimentada por los pacientes a los que se administraron las diversas dosis de glicopirrolato, así como la mejora máxima en IC para pacientes que reciben tiotropio. La Figura 10 muestra el cambio en el FEV₁ acumulativamente durante un período de 24 horas en pacientes que reciben glicopirrolato, en comparación con los resultados obtenidos de otro estudio clínico en el que se suministró NVA237 (una formulación en polvo de glicopirrolato) en varias dosis por Singh et al., (D Singh, PA Corris y SD Snape. "NVA237, a once-daily inhaled antimuscarinic, provides 24-hour bronchodilator efficacy in patients with moderate to-severe COPD", póster presentado en la Conferencia Internacional de la American Thoracic Society, San Diego, California, 19-24 de mayo, 2006).

Ejemplo 7

El glicopirrolato (GP) se micronizó usando un molino de chorro a un diámetro óptico medio en volumen (d₅₀) de 1,4 µm con un 90% de la distribución acumulativa (d₉₀) que tenía un diámetro óptico en volumen inferior a 3,0 µm. Las partículas en suspensión se fabricaron de manera similar a las del Ejemplo 1. Los recipientes de MDI se fabricaron usando recipientes Presspart recubiertos con FEP para proporcionar productos con una dosis medida de 5,5 µg/accionamiento de GP y 44 µg/accionamiento de GP que se correlaciona con aproximadamente 4,5 µg/accionamiento y 36 µg/accionamiento de GP, dosis administrada desde una cámara de dosificación de un volumen de 50 µL de válvulas Bepak disponibles comercialmente. Las formulaciones contenían 6 mg/mL de partículas en suspensión. Los recipientes MDI se fabricaron utilizando un proceso de llenado a presión estándar en el que la sustancia farmacológica y la suspensión se mezclaron con HFA-134a en un recipiente de suspensión y se llenaron en recipientes a través de un cabezal de llenado disponible comercialmente.

Cada lote fue probado para determinar la uniformidad de la dosis entregada a través de la vida útil del recipiente y la distribución aerodinámica del tamaño de partícula por el impactador de próxima generación después de la fabricación. Las distribuciones aerodinámicas del tamaño de partícula medidas por el NGI se muestran en las Figuras 11 y 12. También se muestran las cantidades de fármaco recuperadas del vástago de la válvula y el accionador, y del puerto de inducción (entrada) y su adaptador de boquilla. Las masas recuperadas se expresan como porcentaje de la dosis nominal. La fracción de partículas finas permaneció sin cambios durante 168 ciclos, lo que ilustra la estabilidad de las cosuspensiones de GP descritas en este documento en un intervalo de dosis de GP. La dosis administrada a lo largo de la vida de los recipientes de MDI se muestra en las Figuras 13 y 14. No se observa ningún cambio en la dosis administrada desde el comienzo hasta la mitad del recipiente y un aumento de -10% desde la mitad hasta el final del recipiente. El cambio desde la mitad hasta el final se anticipó en función de las pérdidas por evaporación del propulsor a medida que se vacía el recipiente. Las composiciones descritas en este ejemplo demuestran la deseable uniformidad de dosis administrada para MDI para dosis tan bajas como 4,5 µg/accionamiento.

Además, los recipientes de cada lote se sometieron a un estudio de estabilidad de ciclos de temperatura. Los recipientes se sometieron a -5 °C y 40 °C alternando entre temperaturas cada 6 horas para una duración total de 84 ciclos (3 semanas) y 168 ciclos (6 semanas). Después de 184 ciclos, el % de FPF (accionador anterior) no es significativamente diferente del inicial. Un resumen de la estabilidad de la fracción de partículas finas se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Estabilidad del ciclo de temperatura de la fracción de partículas finas de GP cristalino cosuspendido con partículas en suspensión a dos dosis en MDI que contiene HFA-134^a

Punto de tiempo	4,5 mg/accionamiento (% de FPF del accionador anterior)	36 mg/accionamiento (% de FPF del accionador anterior)
-----------------	---	--

Inicial	60,9	57,4
3 semanas (84 ciclos)	61,9	58,0
6 semanas (168 ciclos)	60,6	59,0

Ejemplo 8

Los recipientes MDI se fabricaron para contener una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL y para proporcionar una dosis medida de 36 µg/accionamiento con un volumen de válvula de 50 µL de acuerdo con el Ejemplo 7. El GP micronizado tenía un d_{50} y un d_{90} de 1,6 µm y 4,1 µm respectivamente y las partículas en suspensión se fabricaron de manera similar al proceso descrito en el Ejemplo 1. Los recipientes se colocaron en estabilidad sin embalaje protector a 25 °C/60% de HR y se almacenaron durante 12 meses. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula se determinó por impactación de próxima generación a las 2 semanas, 1, 2, 3, 6 o 12 meses. La fracción de partículas finas, como porcentaje de GP del accionador anterior, en el muestreo inicial fue del 50,2%. No se observó ningún cambio significativo en la fracción de partículas finas en ninguno de los puntos temporales a los 12 meses, con FPF de 47,7% después de 12 meses. La Figura 15 proporciona una vista de toda la distribución aerodinámica del tamaño para cada uno de los puntos de tiempo que demuestran la consistencia deseable en la administración del aerosol. Un resumen de la fracción de partículas finas se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Estabilidad de la fracción de partículas finas de GP cristalino cosuspendido con partículas en suspensión en MDI que contiene HFA-134a a 25 °C y 60% de HR sin embalaje protector

Punto de tiempo	% de FPF (accionador anterior)
Inicial	50,2
2 semanas	46,1
1 mes	42,0
2 meses	46,0
3 meses	48,9
6 meses	47,7
12 meses	47,7

Ejemplo 9

Los recipientes MDI se fabricaron para contener una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL y para proporcionar una dosis medida de 36 µg/accionamiento como se describe en el Ejemplo 7. Estos recipientes se envasaron en una envoltura de papel de aluminio sellado al calor que contiene desecante, y se sometieron a un ciclo de 6 semanas (6 horas a -5 °C y 6 horas a 40 °C). La uniformidad de la dosis administrada a través del uso se probó en los puntos temporales de 0, 2, 4 y 6 semanas. La dosis media entregada de glicopirrolato de cada lote estuvo dentro de ± 15% de la media, con una excepción, como se demuestra en la Figura 16. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula medida por NGI permanece sin cambios después de 168 ciclos de temperatura como se muestra en la Figura 17.

Ejemplo 10

Los recipientes MDI se fabricaron para contener una concentración de partículas en suspensión de 6 mg/mL y para proporcionar una dosis medida de 24 µg por accionamiento de acuerdo con el Ejemplo 7. Estos recipientes se almacenaron durante seis semanas a 50 °C bajo humedad ambiental. Otro lote se almacenó durante 8 semanas a 40 °C y 75% de humedad relativa. Otro lote más se almacenó durante 12 semanas a 40 °C y 75% de humedad relativa. La fracción de partículas finas fue del 59,3% inicialmente. El recipiente almacenado durante 6 semanas a 50 °C tenía una FPF que no cambió en comparación con el lote inicial, es decir, de 58,4%. El lote almacenado a 40 °C durante 8 y 12 semanas tenía una FPF que tampoco se modificó en comparación con la inicial, es decir, de 56,8% y 57,6% respectivamente. Las distribuciones aerodinámicas del tamaño de partícula medidas por el NGI se muestran en la Figura 18. El MMAD permanece relativamente sin cambios después de 6 semanas a 50 °C, 3,94 µm, y hasta 12 semanas a 40 °C, 3,84 µm, en comparación con la inicial de 3,54 µm. Además, la FPF y las cantidades de glicopirrolato recuperados del vástago de la válvula y el accionador, y del puerto de inducción (entrada) y su adaptador de boquilla, permanecieron relativamente sin cambios durante 3 meses a temperaturas elevadas.

Ejemplo 11

Se prepararon inhaladores de dosis medida que incluyen composiciones farmacéuticas de fumarato de formoterol como se describe en el presente documento. El fumarato de formoterol, fumarato de (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(1 RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, también conocido como fumarato de (±)-2'-hidroxi-5'-[(RS)-1-hidroxi-2-[(RS)-p-metoxi-α-metilfenetil]-amino]etil]formanilida dihidratado se micronizó para formar partículas del agente activo. La distribución del tamaño de partícula del fumarato de formoterol (FF) micronizado se determinó

por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 1,6 µm, y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor a 3,9 µm.

Las partículas en suspensión se fabricaron de la siguiente manera: se prepararon 503 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido. Se homogeneizaron 20,6 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diesteroil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,9 g de cloruro de calcio en 403 mL de agua caliente (75 °C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Se añadieron lentamente 100 mL de PFOB durante la homogeneización. La emulsión gruesa resultante se homogeneizó luego adicionalmente usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pasadas.

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 95 °C, temperatura de salida 71 °C, velocidad de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, flujo total de gas 498 L/min. La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas en suspensión era menor a 3 µm, la desviación estándar geométrica de la distribución fue 1,9.

Se prepararon inhaladores de dosis medida pesando las masas objetivo de partículas micronizadas del agente activo y las partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 mL. Las masas objetivo y la dosis administrada objetivo suponiendo una deposición del accionador del 20% se dan en la Tabla 8 para tres configuraciones diferentes. Para cada configuración, se llenaron botellas de vidrio adicionales con la cantidad respectiva de partículas del agente activo FF sin partículas en suspensión. Los recipientes se sellaron con válvulas de 63 µL (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se rellenaron con 11 g (9,1 mL a 25 °C) de HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos.

Tabla 8: Dosis objetivo para cosuspensiones de fumarato de formoterol del Ejemplo 10

Configuración #	Partículas del agente activo FF mg/recipiente	Partículas en suspensión mg/can	Dosis objetivo administrada mg	Relación de partículas en suspensión respecto a las partículas activas
6A	300	50	1.7	167
6B	860		4.6	58
6C	3010		16.5	16.6

La observación visual de las configuraciones cosuspendidas (6A, 6B, 6C) no mostró sedimentación de FF cristalino que forma las partículas del agente activo. La suspensión floculó lentamente y formó una capa de crema única homogénea. Para todas las concentraciones probadas, las partículas micronizadas del agente activo se sedimentaron rápidamente. En la Figura 19 se muestran imágenes de la cosuspensión y las suspensiones comparativas tradicionales, indicadas con un asterisco. Los viales se dejaron sedimentar durante 24 h sin agitación. No se veían cristales de FF en el fondo de ninguno de los viales de cosuspensión.

Los resultados mostraron que los cristales de FF se asociaron con las partículas en suspensión. La asociación entre las partículas de FF y las partículas en suspensión fue lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotabilidad, ya que las partículas de FF no se separaron de las partículas en suspensión y la sedimentación de las partículas del agente activo se inhibió con éxito en cada una de las tres configuraciones de formulación diferente.

Ejemplo 12

Las composiciones de MDI de fumarato de formoterol se prepararon de acuerdo con la presente invención. El fumarato de formoterol micronizado se obtuvo comercialmente y su distribución de tamaño de partícula medida como se describe en el Ejemplo 1 se caracterizó por un d_{10} , d_{50} , d_{90} de 0,6, 1,9 y 4,4 µm respectivamente y un Espacio de 2,0. Las partículas en suspensión utilizadas se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La fabricación de MDI se realizó usando un recipiente de adición de fármaco (DAV) agregando primero la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, luego llenando con el FF microcristalino y finalmente agregando la mitad restante de las partículas en suspensión en la parte superior. Se agregaron materiales al DAV en un ambiente con humedad controlada de <10% de HR. El DAV se conectó luego a un recipiente de suspensión de 4 L. Luego se formó una suspensión añadiendo una cantidad conocida del propulsor HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) en el DAV, que luego se retira del recipiente de suspensión y se agita suavemente. Luego, la suspensión se transfiere nuevamente al recipiente de mezcla en suspensión y se diluye con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la concentración objetivo agitando suavemente con un impulsor. La temperatura dentro del recipiente se mantuvo a 21-23 °C durante toda la producción del lote. Después de la recirculación del lote durante 30 minutos, se llenaron recipientes de aluminio recubiertos con 14 mL de polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con la mezcla de suspensión a través de válvulas EPDM de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Los

recipientes de muestra se seleccionaron al azar para el ensayo del recipiente total para garantizar las cantidades correctas de formulación.

5 El lote de MDI de cosuspensión recién fabricado se colocó luego en cuarentena una semana antes del análisis de desempeño inicial. El desempeño del aerosol se evaluó de acuerdo con la USP <601> (monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos). Se usó un impactador de próxima generación (NGI) operado a una velocidad de flujo de 30 L/min para determinar la distribución del tamaño de partícula. Los recipientes de muestra se sedimentaron en un accionador con dos activaciones de residuos y dos activaciones adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco accionamientos en el NGI con una entrada USP unida. La válvula, el accionador, la entrada, las copas de NGI, las etapas y el filtro se enjuagaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico del fármaco. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las 3 etapas a través del filtro. La uniformidad de la dosis administrada mediante pruebas de uso se realizó usando un aparato de muestreo de uniformidad de dosis como se describe en USP <601>. Se recogieron y ensayaron dos accionamientos al comienzo, a la mitad y al final del uso.

15 La Figura 20 muestra la uniformidad de la dosis administrada para una cosuspensión de FF a una dosis objetivo de 4,8 µg por accionamiento. La dosis administrada individual por accionamiento para el inicio, la mitad y el final de los accionamientos estuvo dentro de ± 25% de la dosis administrada media.

20 **Ejemplo 13**

Se prepararon composiciones de MDI de fumarato de formoterol de acuerdo con la presente invención. El fumarato de formoterol micronizado se obtuvo comercialmente y su distribución del tamaño de partícula medida como se describe en el Ejemplo 1 se caracterizó por un d_{10} , d_{50} , d_{90} de 0,6, 1,9 y 4,4 µm respectivamente y un Espacio de 2.0. Las partículas en suspensión utilizadas se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La fabricación de MDI se realizó como se describe en el Ejemplo 12. El desempeño del aerosol se evaluó de acuerdo con USP <601>. Se usó un impactador de próxima generación (NGI) operado a una velocidad de flujo de 30 L/min para determinar la distribución del tamaño de partícula. Los recipientes de muestra se sedimentaron en un accionador con dos accionamientos de residuos y dos accionamientos adicionales de cebado de residuos. Se recogieron cinco accionamientos en el NGI con una entrada USP unida. La válvula, el accionador, la entrada, las copas de NGI, las etapas y el filtro se enjuagaron con disolvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se analizaron usando un método cromatográfico específico del fármaco. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las 3 etapas a través del filtro. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula de una formulación de cosuspensión de FF se evaluó después de la fabricación y después de tres meses de almacenamiento a 25 °C y 75% de HR (recipientes sin protección) y 40 °C y 75% de HR (recipientes protegidos envueltos en una bolsa de aluminio). Las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula mostradas en la Figura 21 demuestran que las composiciones descritas en la presente invención muestran características de estabilidad deseables incluso en condiciones aceleradas.

40 **Ejemplo 14**

Se evaluó la estabilidad química del fumarato de formoterol (FF) incluido en una formulación de cosuspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 11. Los recipientes de MDI de FF que contenían HFA-134a se envolvieron con una bolsa de papel de aluminio y se almacenaron a 25 °C y 60% de humedad relativa y 40 °C y 75% de humedad relativa durante trece y seis meses, respectivamente. Del mismo modo, los recipientes de MDI de FF que contenían HFA 227ea se envolvieron con una bolsa de papel de aluminio y se almacenaron a 25 °C y 60% de humedad relativa y 40 °C y 75% de humedad relativa durante seis meses. La cantidad de impureza F, un producto de degradación característico de FF, y las impurezas totales se determinaron mediante el ensayo de HPLC de fase inversa de la siguiente manera: cada recipiente se enfría, se corta y el contenido del recipiente se transfiere a un tubo de centrifuga; los contenidos se disolvieron en disolvente orgánico, seguido de la adición de un disolvente acuoso para precipitar el excipiente (DSPC) de la solución; la solución se centrifugó para producir una solución transparente del sobrenadante; y cada solución de muestra se analizó usando una columna C18, 4,6 x 150 mm y un tamaño de partícula de 3,0 µm. La temperatura de la columna se mantuvo a 30 °C. El volumen de inyección fue de 20 µL, y la velocidad de flujo se ajustó a 1 mL/min y se detectó determinando la absorción de UV a 214 nm. Se usó un gradiente mezclando tampón de fosfato acuoso de pH 3,1 y acetonitrilo, acetonitrilo al 17%, primero 27 minutos, luego acetonitrilo al 50% durante 30 segundos, seguido de 6,5 minutos con acetonitrilo al 75% y acetonitrilo al 17% durante 8 minutos. Las impurezas se informaron como porcentaje de área del pico de formoterol (corregido por factores de respuesta relativos, cuando estén disponibles). Como se muestra en la Figura 22 (o en las Tablas 9 y 10), una cosuspensión preparada usando partículas cristalinas del agente activo FF suspendidas en HFA-134a con partículas en suspensión fue químicamente estable durante 18 meses a una temperatura de 25 °C y 60% de humedad relativa, en contraste, una formulación de formoterol no cosuspendido, secada por pulverización, mostró una velocidad de degradación más rápida bajo las mismas condiciones de almacenamiento. Del mismo modo, las partículas cristalinas del agente activo FF formaron una cosuspensión químicamente estable en HFA-227a, como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 9. Estabilidad química de partículas en suspensión de FF secadas por pulverización en MDI de FF que contiene HFA-134a a 25 °C/60% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio

Tiempo (meses)	0	2	3	12	18
Impureza F (%)	ND	0,12%	0,04%	1,16%	2,77%
Impurezas totales (%)	0,62%	1,42%	1,75%	2,33%	4,39%

ND= No detectada

5 Tabla 10. Estabilidad química de FF cristalino cosuspendido con partículas en suspensión en MDI de FF que contiene HFA-134a a 25 °C/60% HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6	10	13
Impureza F (%)	0,05%	0,08%	0,08%	0,14%	0,06%	0,22%	0,35%
Impurezas totales (%)	0,44%	0,32%	0,32%	0,37%	0,18%	0,45%	0,64%

a 40 °C/75% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Impureza F (%)	0,05%	0,11%	0,31%	1,18%	1,74%
Impurezas totales (%)	0,44%	0,41%	0,75%	1,58%	2,54%

Tabla 11. Estabilidad química de FF cristalino cosuspendido con partículas en suspensión en MDI de FF que contiene HFA-227ea a 25 °C/60% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Impureza F (%)	0,04	0,06	0,07	0,13	0,05
Impurezas totales (%)	0,4	0,3	0,3	0,4	0,1

a 40 °C/75% de HR, envuelto en bolsas de papel de aluminio

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Impureza F (%)	0,04	0,08	0,18	0,80	1,14
Impurezas totales (%)	0,40	0,39	0,53	1,13	1,56

10 **Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)**

15 El fumarato de formoterol (FF) micronizado dihidratado (Inke, SA, Barcelona, España) utilizado en el presente ejemplo que tenía una distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser del 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 1,9 µm, 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor a 4,1 µm. Se fabricaron cuatro lotes de partículas en suspensión mediante secado por pulverización como se describe en el Ejemplo 1. Los cuatro lotes se secaron por pulverización a partir de una solución acuosa; la concentración de la solución y los parámetros de secado por pulverización se dan en la Tabla 12.

20 Tabla 12: Configuraciones de partículas en suspensión utilizadas en el Ejemplo 15

#	Composición en polvo	C _r en mg/mL	Parámetros de secado por pulverización				Distribución del tamaño de partícula	
			Velocidad de alimentación en mL/min	T _{entrada} en °C	T _{salida} en °C	Flujo total de gas en L/min estándar	VMD en µm	GSD
XA	100 % de trehalosa	80	10	150	82	385	1,62	2,20
XB	100 % de HP-β-ciclodextrina	80	10	100	68	885	1,61	2,21
XC	100% de Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1,19	2,27
XD	100% de Inulina	80	10	100	70	885	1,23	2,20

Las micrografías electrónicas de las partículas en suspensión mostraron una variedad de morfologías, y se muestran en la Figura 23 a la Figura 26, con la Figura 23 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de

trehalosa, la Figura 24 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, la Figura 25 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión Ficoll MP 70, y la Figura 26 que proporciona una micrografía de partículas en suspensión de inulina. Las partículas de trehalosa parecen ser esféricas, con una superficie lisa. Las partículas de HP-β-ciclodextrina muestran arrugas extensas en la superficie, lo que sugiere un exterior parcialmente pandeado con un núcleo hueco. Ficoll MP 70 y las partículas de inulina muestran cierta rugosidad superficial pero generalmente son esferoidales.

Se prepararon inhaladores de dosis medida pesando 0,9 mg de las partículas micronizadas del agente activo FF y 60 mg de partículas en suspensión en viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 mL. Se combinó FF con cada tipo de las cuatro especies de partículas en suspensión de la Tabla 11. Los recipientes se sellaron con válvulas de 50 μL (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 10 mL de propulsor de HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 30 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los inhaladores adicionales que contienen solo partículas en suspensión y solo partículas del agente activo se llenaron como control para cada configuración.

El FF cristalino tiene una densidad mayor que el propulsor 134a a temperatura ambiente, al igual que las cuatro especies de partículas en suspensión en el presente ejemplo. En consecuencia, tanto el FF como las partículas en suspensión se sedimentaron en el fondo de los inhaladores a temperatura ambiente. Para probar estos inhaladores en busca de interacciones de partículas del agente activo en suspensión que indiquen una cosuspensión, los inhaladores se sumergieron en un baño de etanol a ≤ -10 °C (lo que resultó en una mayor densidad del propulsor) y se dejaron equilibrar durante un mínimo de 30 minutos. A esta temperatura, las partículas del agente activo FF son menos densas que el propulsor y en consecuencia forma crema en la parte superior del volumen del propulsor, mientras que las cuatro especies de partículas del agente en suspensión permanecen sedimentadas en el fondo del volumen del propulsor.

Las configuraciones probadas y los resultados de las observaciones se presentan en la Tabla 13. Las partículas del agente activo FF formaron solas una capa de crema por encima del volumen del propulsor, y las partículas de trehalosa, HP-β-ciclodextrina, inulina y Ficoll PM70 solas se sedimentaron todas al fondo del vial de vidrio. Las partículas del agente activo FF en combinación con partículas en suspensión de trehalosa formaron una sola capa de sedimento, sin partículas cremosas o flotando en el propulsor, lo que indica que las partículas de FF interactúan con las partículas en suspensión de trehalosa, y se forma una cosuspensión. En el caso de las partículas de FF en combinación con las partículas en suspensión de HP-β-ciclodextrina, había algo de turbidez en el propulsor, similar a la observada en el vial de control de solo partículas en suspensión. Además, se observaron algunos flóculos flotantes, que pueden haber sido partículas de FF; sin embargo, tales flóculos representaron una pequeña cantidad de masa sólida en relación con el vial de control, lo que indica que algunas, si no todas, las partículas de FF estaban interactuando con las partículas del agente en suspensión. Por lo tanto, esta configuración es un ejemplo de una cosuspensión parcial. Las partículas de FF en combinación con las partículas en suspensión de inulina formaron una sola capa de sedimento, lo que indica que se formó una cosuspensión. Aunque hubo cierta turbidez en esta configuración, se observó una turbidez similar en el vial de control de solo inulina. Las partículas del agente activo FF en combinación con las partículas en suspensión de Ficoll PM70 formaron una capa de sedimento en el fondo del vial, lo que indica que se formó una cosuspensión. Si bien se observó cierta turbidez y flóculos flotantes en esta configuración, se observó una turbidez similar y una frecuencia de flóculos en el vial de control de solo Ficoll.

Tabla 13: Resumen de las configuraciones probadas y resultados de las observaciones

ID del contenedor	Contenidos en 10 mL de p134a	Relación de las partículas en suspensión con respecto a las partículas activas	Notas de las observaciones, ≤ - 10 °C	Cosuspensión
0-FF	0,9 mg de FF	n/a	Cremosa en la superficie	n/a
T	60 mg de trehalosa	n/a	Sedimento en el fondo	n/a
T-FF	60 mg de trehalosa, 0,9 mg de FF	67	Capa de sedimento; sin partículas cremosas	Sí
C	60 mg de HP-β-ciclodextrina	n/a	Sedimento en el fondo; algo de turbidez	n/a
C-FF	60 mg de HP-β-ciclodextrina, 0,9 mg de FF	67	La mayoría de los sólidos en la capa de sedimento en el fondo; algo de turbidez; presenta algunos flóculos en flotación	parcial
I	60 mg de Inulina	n/a	Sedimento en el fondo; algo de turbidez	n/a
I-FF	60 mg de Inulina, 0,9 mg de FF	67	Capa de sedimento; sin partículas cremosas; algo de turbidez	Sí

F	60 mg de Ficoll PM70	n/a	Sedimento en el fondo, con algunos flóculos en flotación	n/a
F-FF	60 mg de Ficoll PM70, 0,9 mg de FF	67	Capa de sedimento; muy pocos flóculos en flotación	Sí

Ejemplo 16

5 Se produjeron composiciones de cosuspensión que incluyen partículas del agente activo glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF) y se prepararon MDI que incorporan las composiciones de cosuspensión. Las composiciones de cosuspensión producidas incluían partículas del agente activo GP, partículas del agente activo FF o una combinación de partículas del agente activo GP y FF. El material de GP y FF se suministró como material cristalino micronizado con distribución de tamaño de partícula como se muestra en la Tabla 14.

10 Las partículas en suspensión se fabricaron mediante emulsión secada por pulverización a una concentración de materia prima de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación 2:1 de DSPC:CaCl₂ mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, DSPC y CaCl₂ se dispersaron con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua caliente (80 ± 3 °C) con PFOB agregado lentamente durante el proceso. La emulsión se procesó luego con 6 pasadas en un homogeneizador de alta presión (10000-25000 psi). Luego, la emulsión se secó por pulverización a través de un secador de pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 0,42 pulgadas con un flujo de gas atomizador establecido de 18 SCFM. La velocidad de flujo de gas de secado se ajustó a 72 SCFM con una temperatura de entrada de 135 °C, temperatura de salida de 70 °C, y una velocidad de flujo de emulsión de 58 mL/min.

20 Las cosuspensiones se prepararon primero dispensando las cantidades apropiadas de partículas del agente activo GP y FF micronizadas y partículas en suspensión en un recipiente de adición de fármaco (DAV) dentro de una cámara de humedad controlada (HR <5%). En el presente Ejemplo, las partículas en suspensión se agregaron en tres porciones iguales que intercalan la adición de GP y FF después de la primera y segunda adición, respectivamente. Luego, el DAV se sella bajo una atmósfera de nitrógeno y se conecta al recipiente de suspensión que contiene 12 kg de HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido). Luego se formó una suspensión añadiendo 0,5-1 kg de HFA-134a en el DAV, que luego se retira del recipiente de suspensión y se agita suavemente. Luego, la suspensión se transfiere nuevamente al recipiente de mezcla en suspensión y se diluye con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la concentración objetivo agitando suavemente con un impulsor. Luego, la suspensión se recircula a través de una bomba al sistema de llenado durante un tiempo mínimo antes del inicio del llenado. La mezcla y la recirculación continúan durante todo el proceso de llenado. Las válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido) se colocan en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) de 14 mL (Presspart, Blackburn, Reino Unido) y luego se purgan del aire mediante un proceso de prensado al vacío o un proceso de purga de HFA-134a seguido de un cierre de la válvula. Los recipientes cerrados se llenan a través de la válvula con la cantidad apropiada de suspensión, ajustada por el cilindro dosificador.

Tabla 14: Distribuciones de tamaño de partícula de glicopirrolato y fumarato de formoterol.

Designación	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	Espacio
FF API	0,6	1,9	4,1	1,8
GP API	0,5	1,3	3,0	1,9

40 Los MDI que contenían las cosuspensiones dobles descritas en este Ejemplo se prepararon para contener dos dosis diferentes de GP y FF. Específicamente, se preparó una primera serie de composiciones de cosuspensión doble para proporcionar 18 µg por de accionamiento de GP y 4,8 µg por accionamiento de FF ("dosis baja"), y se preparó una segunda serie de composiciones de cosuspensión doble para proporcionar 36 µg por accionamiento de GP y 4,8 µg por accionamiento de FF ("dosis alta"). Además de las composiciones de cosuspensiones dobles, se prepararon cosuspensiones que incluyen una sola especie de partícula de agente activo. Estas composiciones incluían partículas del agente activo GP o partículas del agente activo FF y se denominaron cosuspensiones "mono" o de "monoterapia". Las composiciones de cosuspensión de monoterapia se prepararon como se describe para las cosuspensiones dobles, excepto que incluyeron solo una especie de partículas del agente activo (GP o FF). Las cosuspensiones de monoterapia se formularon y los MDI de monoterapia se prepararon para proporcionar las siguientes dosis administradas dirigidas: 18 µg por accionamiento de GP, y 0,5, 1,0, 3,6 o 4,8 µg por accionamiento de FF. Las composiciones y los MDI que proporcionan 0,5 µg de FF y 1 µg de FF por accionamiento se denominan dosis "ultrabajas" y se fabricaron de manera similar a una escala de 4 L.

55 Las distribuciones de tamaño aerodinámico específicas del fármaco logradas con MDI que contienen las composiciones de cosuspensión preparadas de acuerdo con este Ejemplo se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. La proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámico de GP obtenidas de las cosuspensiones dobles de dosis alta y baja, así como la equivalencia entre las cosuspensiones dobles y de monoterapia se demuestra en la Figura 27. De la misma manera, la proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámico de FF

obtenidas de las cosuspensiones dobles y de monoterapia, incluidas las composiciones de dosis ultrabajas, bajas y altas se muestra en la Figura 28.

La uniformidad de la dosis administrada de los MDI de monoterapia con FF de dosis ultrabaja también se midió como se describe en el Ejemplo 1. La DDU para el MDI de FF que contiene 0,5 µg por accionamiento y 1,0 µg por accionamiento se muestra en la Figura 29. Se consigue la uniformidad de administración de dosis deseable demostrando la utilidad de la presente invención para administrar consistentemente dosis ultra bajas. Para evaluar si la combinación de GP y FF dentro de una formulación única daría como resultado la degradación de las propiedades del aerosol en relación con las composiciones que incluyen un solo agente activo, las propiedades del aerosol de las composiciones de cosuspensión se evaluaron en relación con las composiciones en suspensión que incluyen solo un agente activo único. Como se puede ver en la Figura 30, el desempeño del aerosol de la composición de la cosuspensión en combinación que incluye tanto el agente activo GP como el FF no fue diferente del desempeño del aerosol logrado por las composiciones en suspensión que incluyen GP o FF solo. Por lo tanto, no se observaron efectos combinados.

Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)

El fabricante recibió xinafoato de salmeterol micronizado 1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato de (4-hidroxi-α1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol,) (Inke SA, Alemania) y se utilizó como partículas del agente activo. La distribución del tamaño de partícula del xinafoato de salmeterol (SX) se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor a 2 µm, el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor a 3,9 µm.

Las partículas en suspensión se fabricaron de la siguiente manera: se prepararon 150 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido. Se homogeneizaron 12,3 g del fosfolípido, DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,2 g de cloruro de calcio en 100 mL de agua caliente (70 °C) usando un mezclador de alto cizallamiento. Se añadieron lentamente 65 mL de PFOB durante la homogeneización. La emulsión gruesa resultante se homogeneizó luego usando un homogeneizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 140 MPa durante 3 pasadas.

La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 90 °C, temperatura de salida 69 °C, velocidad de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min, flujo total de gas 498 L/min. La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión, VMD, se determinó por difracción láser. El 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores a 2,7 µm, la desviación estándar geométrica de la distribución fue 2,0. Además, la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de las partículas en suspensión se determinó con un medidor de tiempo de vuelo de partículas. El 50% en volumen de las partículas en suspensión tenía un diámetro de partícula aerodinámico menor a 1,6 µm. La gran diferencia entre el diámetro de partículas aerodinámicas y el diámetro de partículas ópticas indica que las partículas en suspensión tenían una baja densidad de partículas <0,5 kg/L.

Los inhaladores de dosis medida se prepararon pesando 2 mg de partículas del agente activo SX y 60 mg de partículas en suspensión en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. La proporción de partículas en suspensión con respecto a las partículas activas fue de 30. La dosis administrada objetivo asumiendo un 20% de deposición del accionador fue de 10 µg. Los recipientes se sellaron con válvulas de 63 µL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propulsor, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Los recipientes se equiparon con accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). Se prepararon inhaladores adicionales para la observación visual de la calidad de la suspensión utilizando viales de vidrio de 15 mL, incluido un comparador lleno únicamente con SX micronizado. El desempeño del aerosol se evaluó como se describe en el Ejemplo 1. El MMAD fue de 3,7 µm y la fracción de partículas finas fue del 48%. Debido a que los cristales de SX que forman las partículas del agente activo y el propulsor tenían una densidad casi equivalente a 15 °C - 20 °C, la observación visual se realizó en viales de vidrio que se calentaron hasta 30 °C - 35 °C en un baño de agua. En estas condiciones, las partículas del agente activo SX formuladas solas se sedimentaron rápidamente, pero no se veían cristales de SX en el fondo del vial de cosuspensión.

Las partículas del agente activo xinafoato de salmeterol micronizadas se cosuspendieron mediante asociación con partículas en suspensión de baja densidad que se formularon de acuerdo con la descripción proporcionada en este documento. La asociación entre los cristales de salmeterol y las partículas en suspensión fue lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotabilidad, ya que se observó que se inhibía la sedimentación de los cristales.

También se describen:

Declaración 1. Una composición farmacéutica que se puede obtener de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo seleccionado de un agente activo antagonista muscarínico de acción

prolongada (LAMA) y un agente activo agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada (LABA); y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una cosuspensión.

5 Declaración 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 1, en la que el agente activo incluido en las partículas del agente activo es un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, tropio, aclidinio, darotropio y cualquier sal, éster, isómero, solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 Declaración 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que las partículas del agente activo comprenden glicopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Declaración 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 3, en la que las partículas del agente activo comprenden glicopirrolato cristalino.

15 Declaración 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 3, en la que las partículas del agente activo glicopirrolato se incluyen en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida seleccionado entre aproximadamente 2 μg y aproximadamente 200 μg por accionamiento, entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 150 μg por accionamiento, y entre aproximadamente 15 μg y aproximadamente 80 μg por accionamiento.

20 Declaración 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 3, en la que la concentración de glicopirrolato incluida en la cosuspensión está entre aproximadamente 0,04 mg/mL y aproximadamente 2,25 mg/mL.

25 Declaración 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 3, en la que al menos el 90% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen exhiben un diámetro óptico de 7 μm o menos.

Declaración 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 3, en la que al menos el 50% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen exhiben un diámetro óptico de 5 μm o menos.

30 Declaración 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas.

Declaración 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 9, en la que las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.

35 Declaración 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 10, en la que las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC y cloruro de calcio en agua.

40 Declaración 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que las partículas en suspensión comprenden un excipiente seleccionado de al menos uno de los lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, polímeros, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles y combinaciones de los mismos.

45 Declaración 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que las partículas en suspensión exhiben un MMAD seleccionado de entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 750 nm, entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm .

50 Declaración 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico medio en volumen seleccionado de entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , y entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm .

55 Declaración 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que el propulsor comprende un propulsor seleccionado de un propulsor de HFA, un propulsor de PFC y combinaciones de los mismos, y en el que el propulsor está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.

60 Declaración 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en la que una masa total de las partículas en suspensión excede una masa total de las partículas del agente activo.

65 Declaración 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 16, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona desde por encima de aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta

aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150, y hasta aproximadamente 200.

5 Declaración 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 16, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

10 Declaración 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 1, en la que las partículas en suspensión permanecen asociadas con las partículas del agente activo incluso cuando se someten a fuerzas de flotabilidad amplificadas por centrifugación a una aceleración seleccionada de aceleraciones de al menos 1 g, al menos 10 g, al menos 50 g, y al menos 100 g.

15 Declaración 20. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, la cosuspensión comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo seleccionado de un agente activo LAMA y un agente activo LABA; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión al paciente accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión
20 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo LAMA o LABA al paciente.

25 Declaración 21. El método de la declaración 20, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo LAMA.

30 Declaración 22. El método de la declaración 21, en el que el agente activo LAMA se selecciona de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, tropio, aclidinio, darotropio y cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Declaración 23. El método de la declaración 22, en el que la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.

40 Declaración 24. El método de la declaración 23, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Declaración 25. El método de la declaración 24, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y la concentración del glicopirrolato incluido en la cosuspensión está entre aproximadamente 0,04 mg/mL y aproximadamente 2,25 mg/mL.

50 Declaración 26. El método de la declaración 22, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 1 hora, o menos.

55 Declaración 27. El método de la declaración 22, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 0,5 horas, o menos.

60 Declaración 28. El método de la declaración 22, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento de FEV₁ de 150 mL o mayor dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas, o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.

65 Declaración 29. El método de la declaración 22, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 0,5 horas, o menos, y proporciona un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ por un período de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas o más.

Declaración 30. El método de la declaración 23, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de agente activo LAMA seleccionado de 200 µg, o menos, 150 µg, o

menos, 100 µg, o menos, 75 µg, o menos, 50 µg, o menos, y 25 µg, o menos, por accionamiento del inhalador de dosis medida.

- 5 Declaración 31. El método de la declaración 23, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de glicopirrolato o una sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de aproximadamente 150 µg, o menos, aproximadamente 80 µg, o menos, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 20 µg, o menos, y aproximadamente 10 µg, o menos, por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 10 Declaración 32. El método de la declaración 26, en el que la administración de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de agente activo LAMA seleccionado de 200 µg, o menos, 150 µg, o menos, 100 µg, o menos, 75 µg, o menos, 50 µg, o menos, y 25 µg, o menos, por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 15 Declaración 33. El método de la declaración 26, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de glicopirrolato o una sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de aproximadamente 150 µg, o menos, aproximadamente 80 µg, o menos, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 20 µg, o menos, y aproximadamente 10 µg, o menos, por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 20 Declaración 34. El método de la declaración 22, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en la capacidad inspiratoria.
- 25 Declaración 35. Un método para la administración a través de la respiración de un agente activo LAMA o LABA a un paciente, el método comprende; proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una cosuspensión farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo seleccionado de un agente activo LAMA y un agente activo LABA; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y accionar el inhalador de dosis medida para proporcionar administración a través de respiración del agente activo LAMA o LABA al paciente.
- 30
- 35 Declaración 36. El método de la declaración 35, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo LAMA.
- 40 Declaración 37. El método de la declaración 36, en el que el agente activo LAMA se selecciona de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, tropio, aclidinio, darotropio y cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 Declaración 38. El método de la declaración 37, en el que el agente activo LAMA es glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 Declaración 39. El método de la declaración 36, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración del agente activo LAMA comprende administrar el agente activo LAMA al paciente en una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.
- 55 Declaración 40. El método de la declaración 36, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración del agente activo LAMA comprende administrar el agente activo LAMA en una fracción inicial de partículas finas y la fracción inicial de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida es sustancialmente mantenida, de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción inicial de partículas finas.
- 60 Declaración 41. El método de la declaración 40, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción inicial de partículas finas.
- 65 Declaración 42. El método de la declaración 40, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción inicial de partículas finas.
- Declaración 43. Una composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 1, en la que el agente activo incluido en las partículas del agente activo es un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol,

salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y que contiene saligenina o indol y agonistas β_2 derivados de adamantilo, y cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Declaración 44. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas del agente activo comprenden formoterol, que incluye cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Declaración 45. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que las partículas del agente activo comprenden formoterol cristalino.

15 Declaración 46. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que las partículas del agente activo formoterol se incluyen en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 30 μg , entre aproximadamente 0,5 μg y aproximadamente 10 μg , entre aproximadamente 2 μg y 5 μg , entre aproximadamente 2 μg y aproximadamente 10 μg , entre aproximadamente 5 μg y aproximadamente 10 μg , y entre 3 μg y aproximadamente 30 μg por accionamiento del inhalador de dosis medida.

20 Declaración 47. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que las partículas del agente activo formoterol se incluyen en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada de hasta aproximadamente 30 μg , hasta aproximadamente 10 μg , hasta aproximadamente 5 μg , hasta aproximadamente 2,5 μg , hasta aproximadamente 2 μg , o hasta aproximadamente 1,5 μg por accionamiento del inhalador de dosis medida.

25 Declaración 48. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que la concentración de formoterol incluida en la cosuspensión se selecciona entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 1 mg/mL, entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 0,5 mg/mL, y entre aproximadamente 0,03 mg/mL y aproximadamente 0,4 mg/mL.

30 Declaración 49. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que al menos el 90% de las partículas del agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de 5 μm o menos.

Declaración 50. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 44, en la que al menos el 50% de las partículas del agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de 2 μm o menos.

35 Declaración 51. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas.

40 Declaración 52. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 51, en la que las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.

Declaración 53. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 52, en la que las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC y cloruro de calcio en agua.

45 Declaración 54. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas en suspensión comprenden un excipiente seleccionado de al menos uno de los lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, polímeros, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles y combinaciones de los mismos.

50 Declaración 55. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas en suspensión exhiben un MMAD seleccionado entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 500 nm, entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 750 nm, y 1 μm y aproximadamente 3 μm .

55 Declaración 56. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico medio en volumen seleccionado de entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 15 μm , entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , y entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm .

60 Declaración 57. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que el propulsor comprende un propulsor seleccionado de un propulsor de HFA, un propulsor PFC y combinaciones de los mismos, y en el que el propulsor está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.

65 Declaración 58. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que una masa total de las partículas en suspensión excede una masa total de las partículas del agente activo.

- 5 Declaración 59. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 58, en la que una proporción de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona por encima de aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150, y hasta aproximadamente 200.
- 10 Declaración 60. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 58, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.
- 15 Declaración 61. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 43, en la que las partículas en suspensión permanecen asociadas con las partículas del agente activo incluso cuando se someten a fuerzas de flotabilidad amplificadas por centrifugación a una aceleración seleccionada de aceleraciones de al menos 1 g, al menos 10 g, al menos 50 g, y al menos 100 g.
- 20 Declaración 62. El método de la declaración 20, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo LABA.
- 25 Declaración 63. El método de la declaración 62, en el que el agente activo LABA se selecciona de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y que contienen saligenina o indol y agonistas β_2 derivados de adamantilo, y cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 Declaración 64. El método de la declaración 63, en el que la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.
- 35 Declaración 65. El método de la declaración 63, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 Declaración 66. El método de la declaración 65, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y la concentración de formoterol incluida en la cosuspensión se selecciona entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 1 mg/mL, entre aproximadamente 0,01 mg/mL y aproximadamente 0,5 mg/mL, y entre aproximadamente 0,03 mg/mL y aproximadamente 0,4 mg/mL.
- 45 Declaración 67. El método de la declaración 63, en el que administrar la composición farmacéutica comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 1 hora, o menos.
- 50 Declaración 68. El método de la declaración 63, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 0,5 horas, o menos.
- 55 Declaración 69. El método de la declaración 63, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento de FEV₁ de 150 mL o mayor dentro de un período de tiempo seleccionado de 0,5 horas, o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
- 60 Declaración 70. El método de la declaración 63, en el que la administración de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente dentro de 0,5 horas, o menos, y proporciona un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ por un período de tiempo seleccionado de hasta 4 horas, hasta 6 horas y hasta 8 horas o más.
- 65 Declaración 71. El método de la declaración 67, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de agente activo LABA seleccionado entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 50 μ g, entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 30 μ g, entre aproximadamente 2 μ g y 5 μ g, entre aproximadamente 2 μ g y aproximadamente 10 μ g, entre aproximadamente 5 μ g y aproximadamente 10 μ g, y entre 3 μ g y aproximadamente 30 μ g por accionamiento.

- 5 Declaración 72. El método de la declaración 67, en el que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de formoterol o una sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de hasta aproximadamente 30 µg, hasta aproximadamente 10 µg, hasta aproximadamente 5 µg, hasta aproximadamente 2,5 µg, hasta aproximadamente 2 µg y hasta aproximadamente 1,5 µg por accionamiento.
- 10 Declaración 73. El método de la declaración 63, en el que administrar la composición farmacéutica comprende administrar la composición farmacéutica en una cantidad que da como resultado un aumento clínicamente significativo en la capacidad inspiratoria.
- 15 Declaración 74. El método de la declaración 35, en el que proporcionar una cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una cosuspensión que comprende una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo LABA.
- 20 Declaración 75. El método de la declaración 74, en el que el agente activo LABA se selecciona de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y que contienen saligenina o indol y agonistas β_2 derivados de adamantilo, y cualquier sal, éster, isómero o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Declaración 76. El método de la declaración 75, en el que el agente activo LABA es formoterol, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 30 Declaración 77. El método de la declaración 75, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración del agente activo LABA comprende administrar el agente activo LABA al paciente en una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.
- 35 Declaración 78. El método de la declaración 75, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración del agente activo LABA comprende administrar el agente activo LABA en una fracción inicial de partículas finas y la fracción inicial de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida es sustancialmente mantenida, de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción inicial de partículas finas.
- 40 Declaración 79. El método de la declaración 78, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción inicial de partículas finas.
- 45 Declaración 80. El método de la declaración 79, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción inicial de partículas finas.
- 50 Declaración 81. Un inhalador de dosis medida para la administración de un agente activo LAMA o LABA, el inhalador de dosis medida comprende: un recipiente que contiene una cosuspensión farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende un agente activo seleccionado de un agente activo LAMA y un agente activo LABA; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; en las que el agente activo LAMA o LABA incluido en la cosuspensión farmacéuticamente aceptable es químicamente estable durante un período de al menos 18 meses cuando se almacena a 5 °C.
- 55 Declaración 82. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la declaración 81, en el que el agente activo LAMA o LABA incluido en la cosuspensión farmacéuticamente aceptable es químicamente estable durante un período de al menos 18 meses cuando se almacena a 25 °C.
- 60 Declaración 83. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la declaración 81, en el que el agente activo LAMA o LABA incluido en la cosuspensión farmacéuticamente aceptable es un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y que contienen saligenina o indol y agonistas β_2 y derivados de adamantilo y cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 65 Declaración 84. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la declaración 83 en el que el agente activo LABA es formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Declaración 85. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la declaración 84, en el que la velocidad de formación de N-(2-hidroxi-5-(1-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenil)acetamida dentro de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable no es mayor

de aproximadamente 0,15%, después de que el recipiente se somete a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75% por un período de un mes.

5 Declaración 86. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la declaración 84, en el que la velocidad de formación de N-(2-hidroxi-5-(1-(2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenilamino)-2-(1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino)etil)fenil)acetamida dentro de la cosuspensión farmacéuticamente aceptable no es mayor de aproximadamente 0,5%, después de que el recipiente se somete a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75% por un período de un mes.

10 Declaración 87. Una composición farmacéutica que se puede obtener de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dichas partículas del agente activo se incluyen en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato de entre aproximadamente 15 µg y aproximadamente 80 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, dichas microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas del agente activo para formar una cosuspensión.

20 Declaración 88. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 87, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

25 Declaración 89. Una composición farmacéutica que se puede obtener de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dichas partículas del agente activo se incluyen en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 10 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, dichas microestructuras perforadas se asocian con la pluralidad de partículas del agente activo para formar una cosuspensión.

35 Declaración 90. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 89, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

40 Declaración 91. Un método para la administración a través de respiración de agente activo LAMA a un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una cosuspensión farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y accionar el inhalador de dosis medida para proporcionar administración a través de respiración de glicopirrolato al paciente a una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

50 Declaración 92. El método de la declaración 91, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración de glicopirrolato al paciente comprende administrar el glicopirrolato en una fracción inicial de partículas finas y la fracción inicial de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente, tal que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción inicial de partículas finas.

55 Declaración 93. El método de la declaración 92, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción inicial de partículas finas.

60 Declaración 94. El método de la declaración 93, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción inicial de partículas finas.

65 Declaración 95. Un método para la administración a través de respiración del agente activo LABA a un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una cosuspensión farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas

en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y accionar el inhalador de dosis medida para proporcionar administración a través de respiración de formoterol al paciente a una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

5 Declaración 96. El método de la declaración 95, en el que el accionamiento del inhalador de dosis medida para proporcionar la administración a través de respiración de formoterol al paciente comprende administrar el formoterol en una fracción inicial de partículas finas y la fracción inicial de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente, tal que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción inicial de partículas finas.

10 Declaración 97. El método de la declaración 96, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción inicial de partículas finas.

15 Declaración 98. El método de la declaración 97, en el que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas suministrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción inicial de partículas finas.

20 Declaración 99. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, la cosuspensión comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión al paciente accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis de 150 μg , o menos, de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida y da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente.

30 Declaración 100. El método de la declaración 99, en el que la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.

35 Declaración 101. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, la cosuspensión comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión al paciente accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis de 10 μg , o menos, de formoterol por accionamiento del inhalador de dosis medida y da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en el paciente.

45 Declaración 102. El método de la declaración 101, en el que la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.

50 Declaración 103. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 μg .

55 Declaración 104. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 μg .

Declaración 105. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 μg .

60 Declaración 106. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 μg , y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos.

65 Declaración 107. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 μg , y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos.

- 5 Declaración 108. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos.
- 10 Declaración 109. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos.
- 15 Declaración 110. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos.
- 20 Declaración 111. El método de la declaración 99, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos.
- 25 Declaración 112. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, la cosuspensión comprende: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión al paciente accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis de 150 µg, o menos, de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida y da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ en 0,5 horas, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ por hasta 12 horas.
- 30 Declaración 113. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg.
- 35 Declaración 114. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg.
- 40 Declaración 115. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg.
- 45 Declaración 116. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 12 horas.
- 50 Declaración 117. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 10 horas.
- 55 Declaración 118. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 150 mL en 0,5 horas, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 8 horas.
- 60 Declaración 119. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 12 horas.
- 65 Declaración 120. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 10 horas.
- Declaración 121. El método de la declaración 112, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg, y dicha administración da como

resultado un aumento en el FEV₁ de al menos 200 mL en 1,0 hora, o menos, y se mantiene un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ durante al menos 8 horas.

5 Declaración 122. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en una población de pacientes, comprendiendo el método: proporcionar inhaladores de dosis medida que comprenden una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, comprendiendo la cosuspensión: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión a la población de pacientes accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis de 150 µg, o menos, de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida y, en al menos el 50% de la población de pacientes, da como resultado un aumento del valor inicial en el FEV₁ seleccionado de (i) un aumento en el valor inicial del FEV₁ de al menos 200 mL y (ii) un aumento del 12% o más desde el valor inicial en el FEV₁ junto con el aumento total del FEV₁ de al menos 150 mL.

Declaración 123. El método de la declaración 122, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg.

20 Declaración 124. El método de la declaración 122, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg.

Declaración 125. El método de la declaración 122, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg.

25 Declaración 126. El método de la declaración 122, en el que, al menos para el 60% de la población de pacientes, dicha administración de la composición de cosuspensión da como resultado un aumento desde el valor inicial en FEV₁ seleccionado de (i) un aumento en el valor inicial del FEV₁ de al menos 200 mL y (ii) un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL.

30 Declaración 127. El método de la declaración 122, en el que, para al menos el 80% de la población de pacientes, dicha administración de la composición de cosuspensión da como resultado un aumento desde el valor inicial en el FEV₁ seleccionado de (i) un aumento en el valor inicial del FEV₁ de al menos 200 mL y (ii) un aumento del 12%, o mayor, desde el valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 mL.

35 Declaración 128. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una cosuspensión farmacéuticamente aceptable, comprendiendo la cosuspensión: un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato, que incluye sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en la que la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión; y administrar la cosuspensión al paciente accionando el inhalador de dosis medida, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis de 150 µg, o menos, de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida y da como resultado aumento clínicamente significativo de la capacidad inspiratoria (IC) en el paciente.

Declaración 129. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg.

50 Declaración 130. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 100 µg.

Declaración 131. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 80 µg.

55 Declaración 132. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en la IC de al menos 300 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos.

60 Declaración 133. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en la IC de al menos 150 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos.

65

Declaración 134. El método de la declaración 128, en el que dicha administración de la composición de cosuspensión comprende administrar una dosis suministrada de glicopirrolato de no más de 150 µg, y dicha administración da como resultado un aumento en la IC de al menos 100 mL dentro de un período de tiempo seleccionado de 1 hora o menos y 2 horas o menos.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que puede ser administrada desde un inhalador de dosis medida, que comprende:
- 5 un medio de suspensión que comprende un propulsor farmacéuticamente aceptable;
una pluralidad de partículas de agente activo micronizadas que comprende un agente activo seleccionado de glicopirrolato y formoterol, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que al menos el 90% del material particulado del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 7 μm o menos; y
- 10 una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprende microestructuras de fosfolípidos perforadas y que exhibe un diámetro óptico medio en volumen seleccionado entre 0,2 μm y 50 μm , entre 0,5 μm y 15 μm , entre 1,5 μm y 10 μm , y entre 2 μm y 5 μm ;
en la que una masa total de partículas en suspensión excede una masa total de partículas del agente activo, y la pluralidad de partículas del agente activo se asocia con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una
- 15 cosuspensión.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente activo es glicopirrolato.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que las partículas del agente activo glicopirrolato se incluyen en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato por activación del inhalador de dosis medida seleccionado entre 2 μg y 200 μg por accionamiento, entre 10 μg y 150 μg por accionamiento, y entre 15 μg y 80 μg por accionamiento.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la concentración de glicopirrolato incluida en la cosuspensión está entre 0,04 mg/mL y 2,25 mg/mL.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que al menos el 50% de las partículas del agente activo glicopirrolato en volumen exhiben un diámetro óptico de 5 μm o menos.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas del agente activo comprenden formoterol.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que las partículas del agente activo formoterol se incluyen en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada entre 1 μg y 30 μg , entre 0,5 μg y 10 μg , entre 2 μg y 5 μg , entre 2 μg y 10 μg , entre 5 μg y 10 μg , y entre 3 μg y 30 μg por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 35 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que las partículas del agente activo formoterol se incluyen en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada de hasta 30 μg , hasta 10 μg , hasta 5 μg , hasta 2,5 μg , hasta 2 μg , o hasta 1,5 μg por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 40 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la concentración de formoterol incluida en la cosuspensión se selecciona entre 0,01 mg/mL y 1 mg/mL, entre 0,01 mg/mL y 0,5 mg/mL, y entre 0,03 mg/mL y 0,4 mg/mL.
- 45 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que al menos el 90% de las partículas del agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de 5 μm o menos.
- 50 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que al menos el 50% de las partículas de agente activo formoterol en volumen exhiben un diámetro óptico de 2 μm o menos.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas en suspensión respirables incluyen cloruro de calcio.
- 55 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 12, en la que el fosfolípido es diesteroilfosfatidilcolina (DSPC).
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.
- 60 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC y cloruro de calcio en agua.
- 65 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas en suspensión exhiben un MMAD seleccionado entre 10 μm y 500 nm, entre 5 μm y 750 nm, y entre 1 μm y 3 μm .

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el propulsor comprende un propulsor seleccionado de un propulsor de HFA, un propulsor de PFC y combinaciones de los mismos, y en el que el propulsor está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
- 5 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre más de 1,5, hasta 5, hasta 10, hasta 15, hasta 17, hasta 20, hasta 30, hasta 40, hasta 50, hasta 60, hasta 75, hasta 100, hasta 150 y hasta 200.
- 10 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la que una relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona entre 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre 2:1 y 8:1).
- 15 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable;
una pluralidad de partículas del agente activo que comprende glicopirrolato cristalino, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que al menos el 90% del material particulado del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 7 µm o menos, dichas partículas del agente activo se incluyen en el
20 medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato de entre 15 µg y 80 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y
una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras de fosfolípidos perforadas que exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre 1,5 µm y 10 µm.
- 25 21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFA farmacéuticamente aceptable;
una pluralidad de partículas del agente activo que comprende formoterol cristalino, que incluye cualquier sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que al menos el 90% del material particulado del agente activo
30 en volumen exhibe un diámetro óptico de 7 µm o menos, dichas partículas del agente activo están incluidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre 2 µg y 10 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida; y
una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras de fosfolípidos perforadas que exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm.
- 35 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente activo está presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
- 40 23. Un inhalador de dosis medida que contiene una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.
- 45 24. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en medicina.
- 50 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para usar en un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente.
26. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 25, en la que la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.
- 55 27. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 25 o 26, en la que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de glicopirrolato o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de 150 µg, o menos, 80 µg, o menos, 40 µg, 20 µg, o menos, y 10 µg, o menos, por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 60 28. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 25 o 26, en la que administrar la cosuspensión farmacéuticamente aceptable comprende administrar al paciente una dosis de formoterol o una sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de hasta 30 µg, hasta 10 µg, hasta 5 µg, hasta 2,5 µg, hasta 2 µg y hasta 1,5 µg por accionamiento.

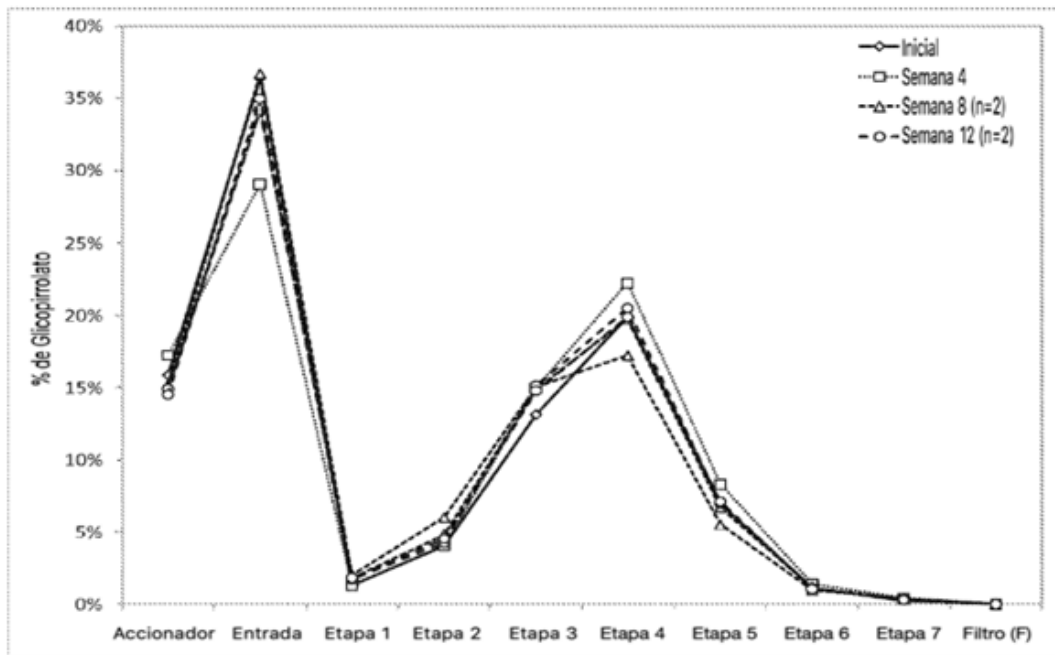


FIG. 1

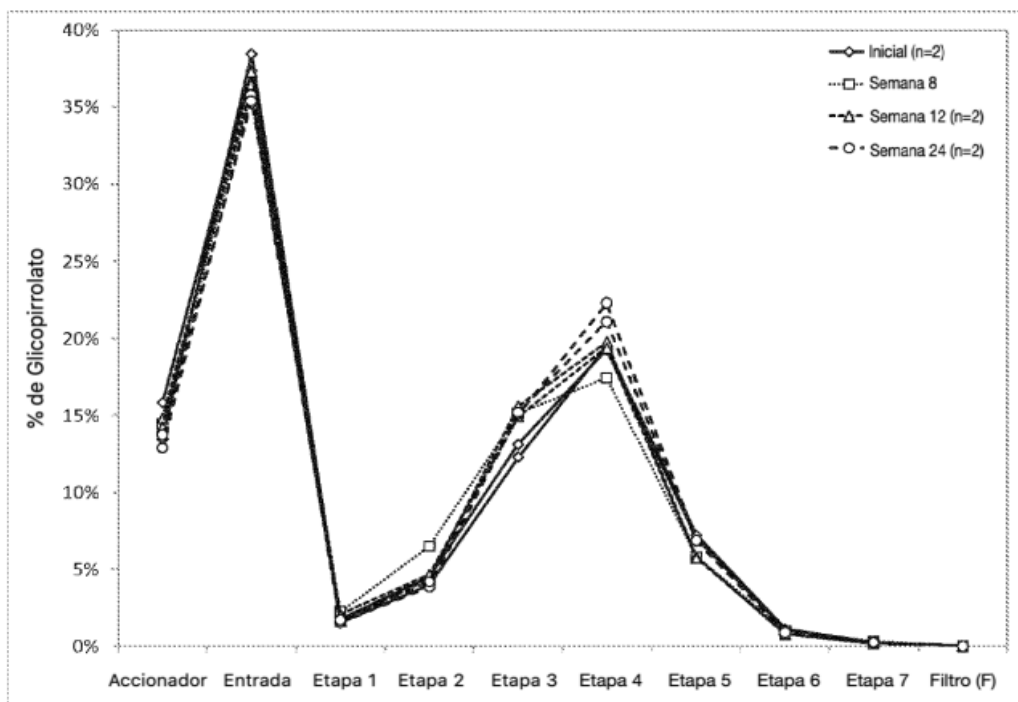


FIG. 2

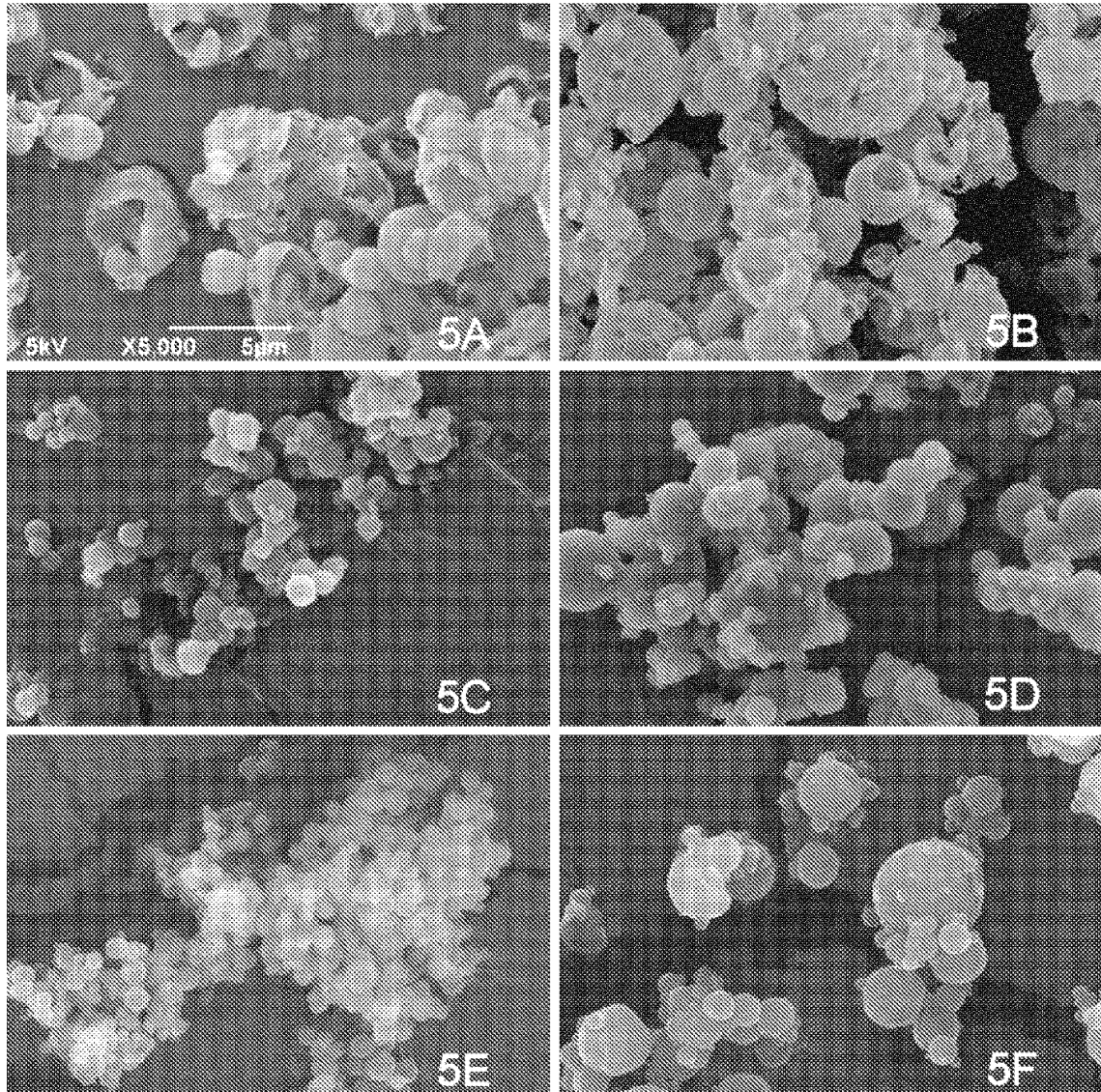


FIG. 3

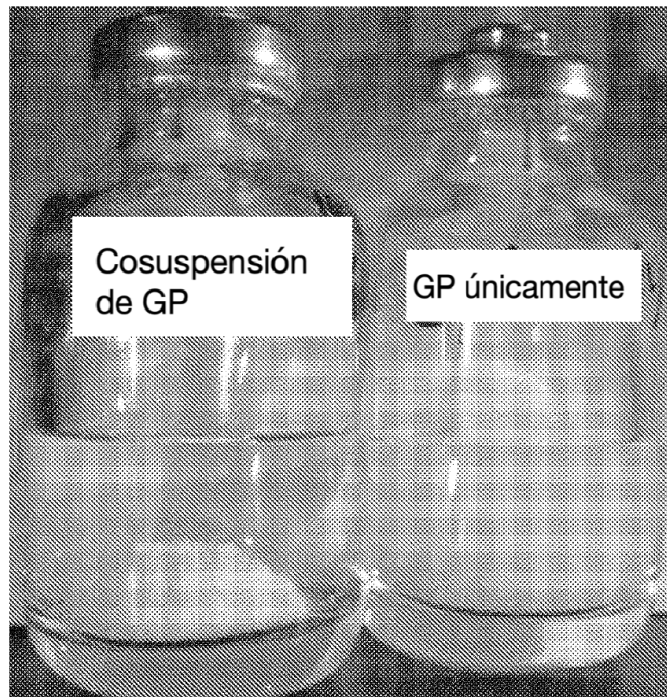


FIG. 4

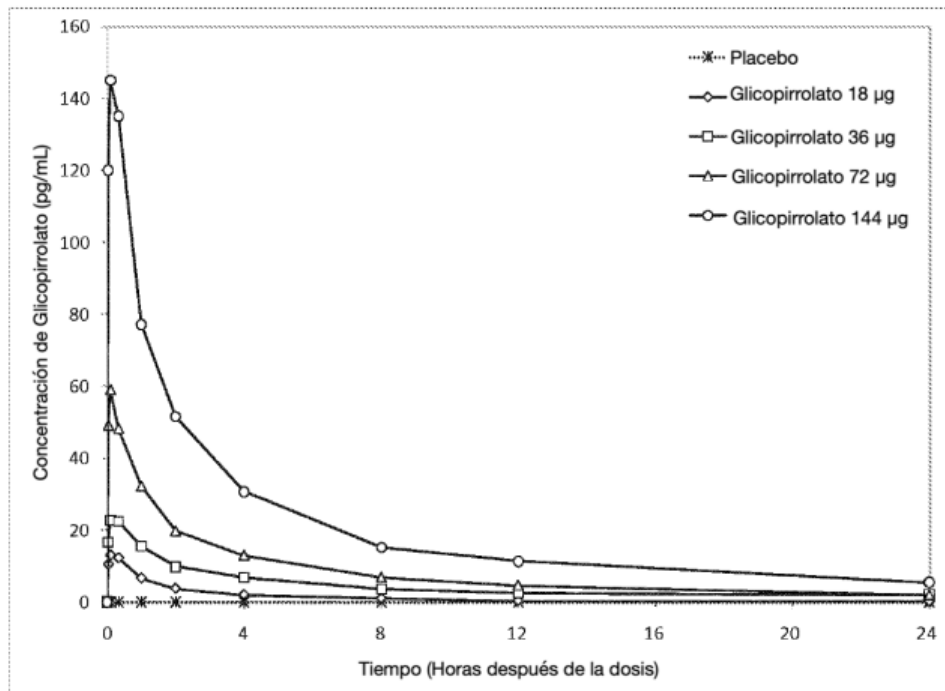


FIG. 5

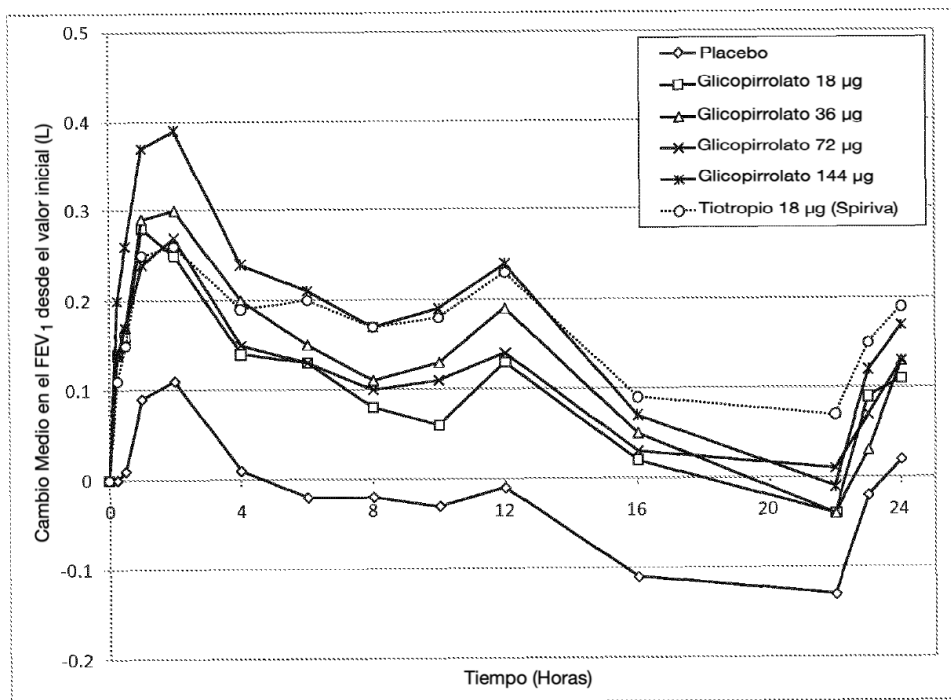


FIG. 6

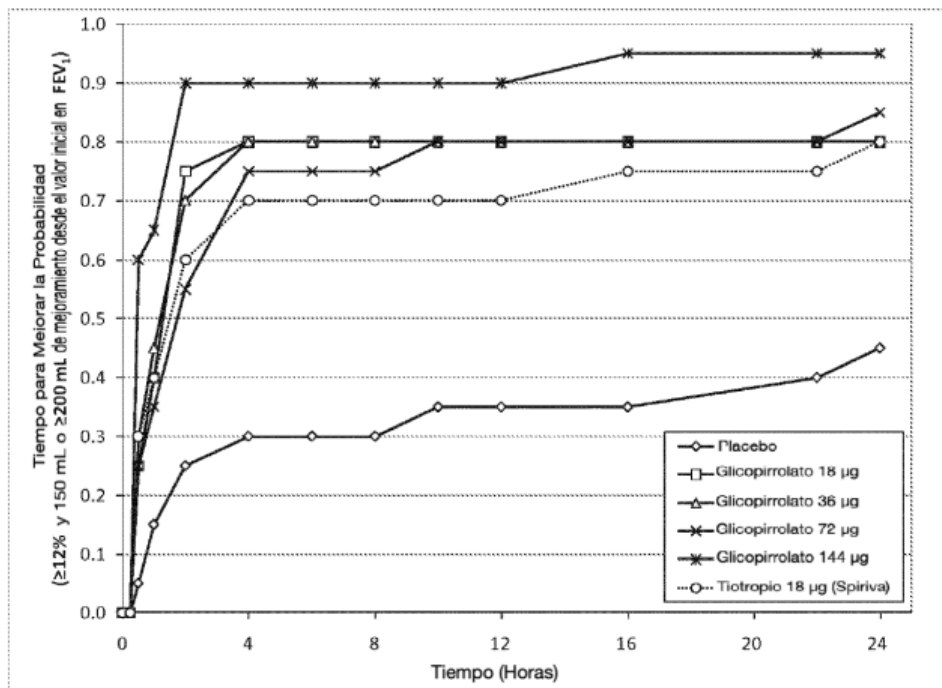


FIG. 8

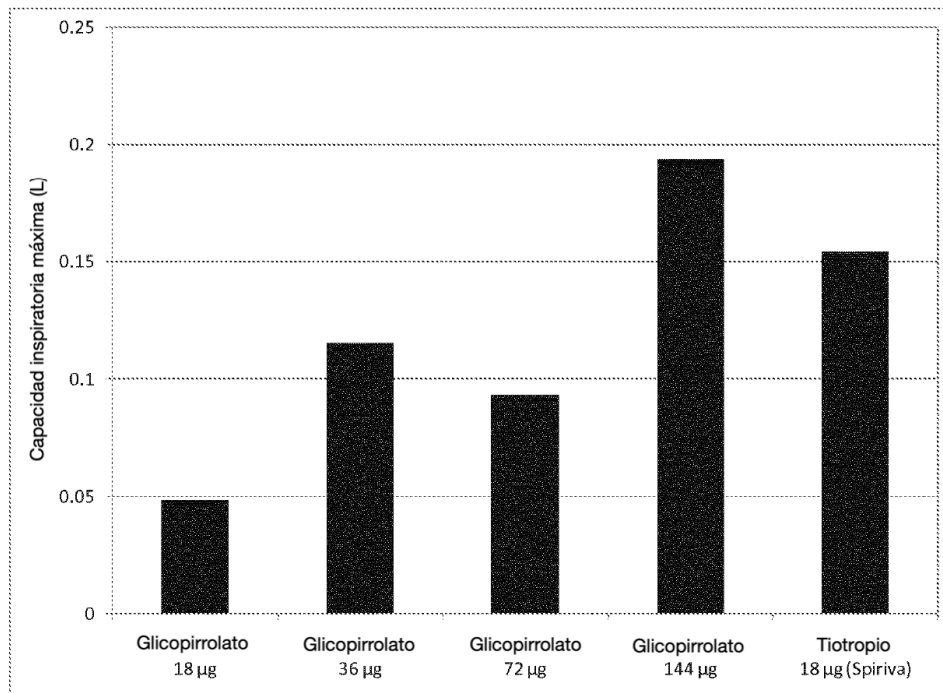


FIG. 9

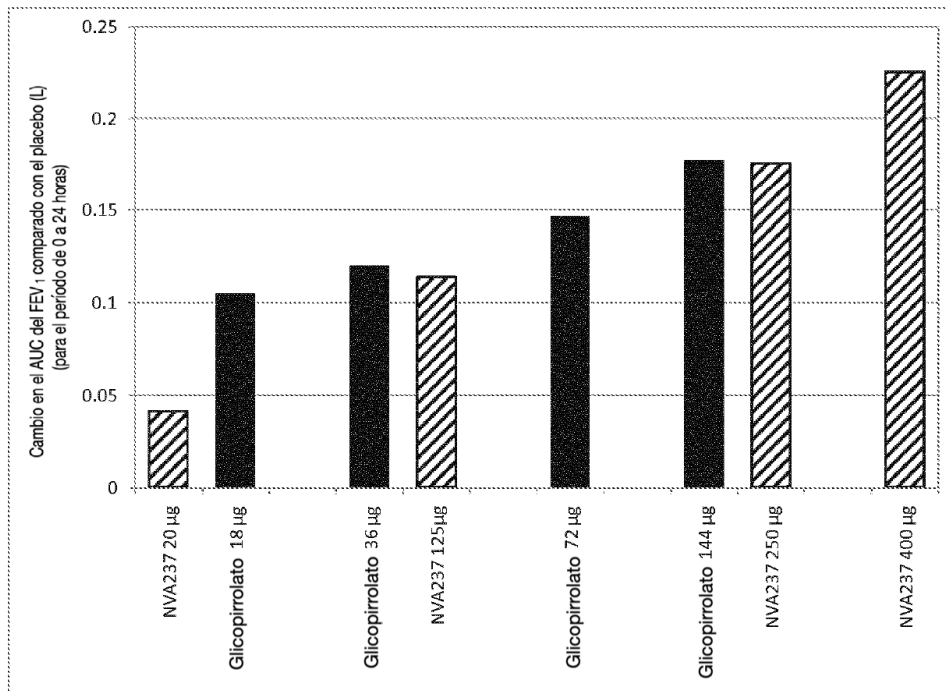


FIG. 10

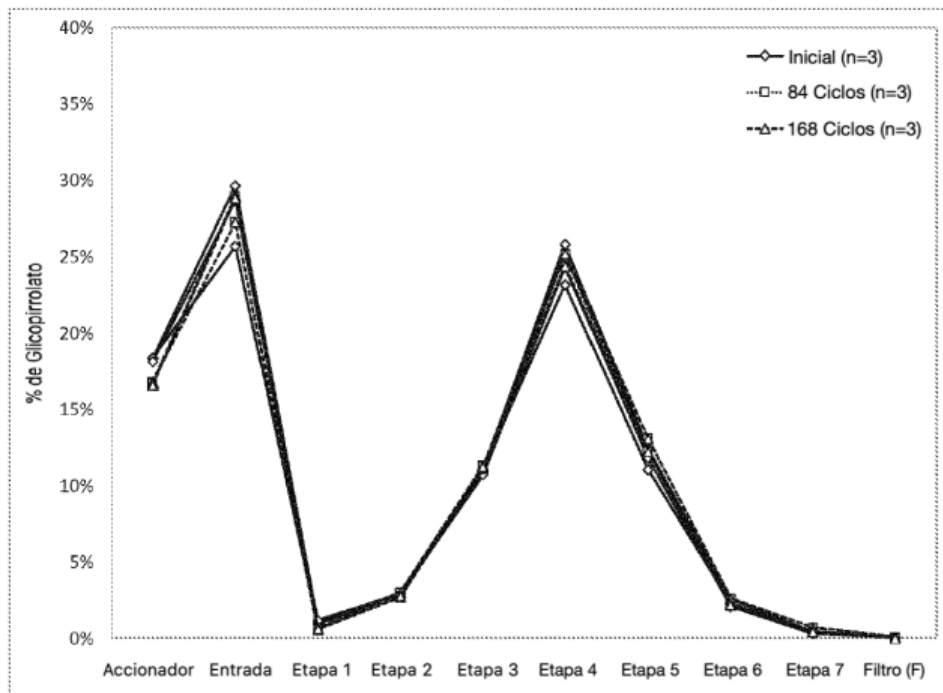


FIG. 11

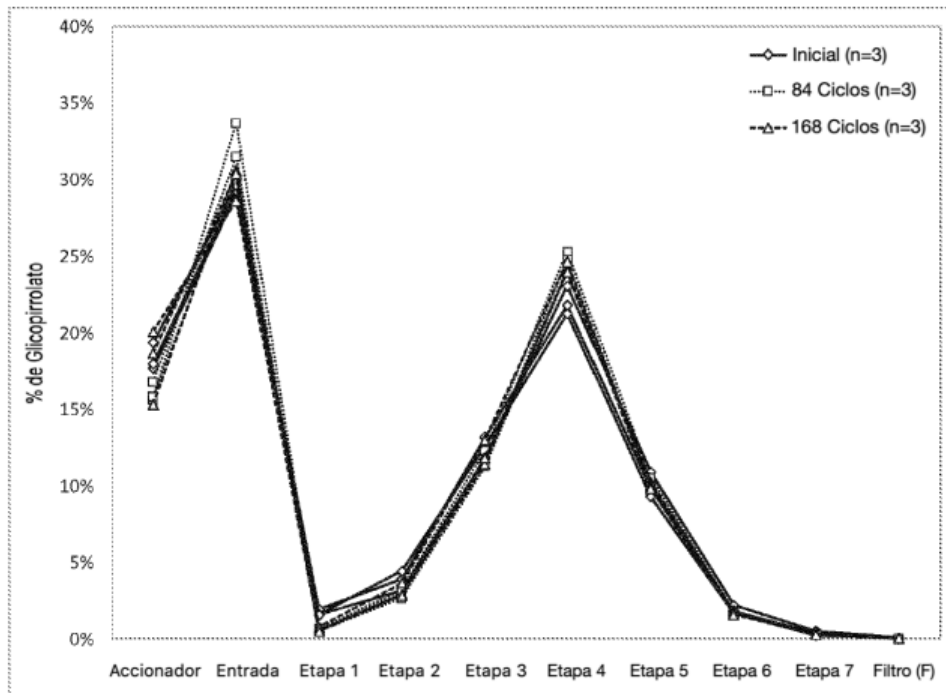


FIG. 12

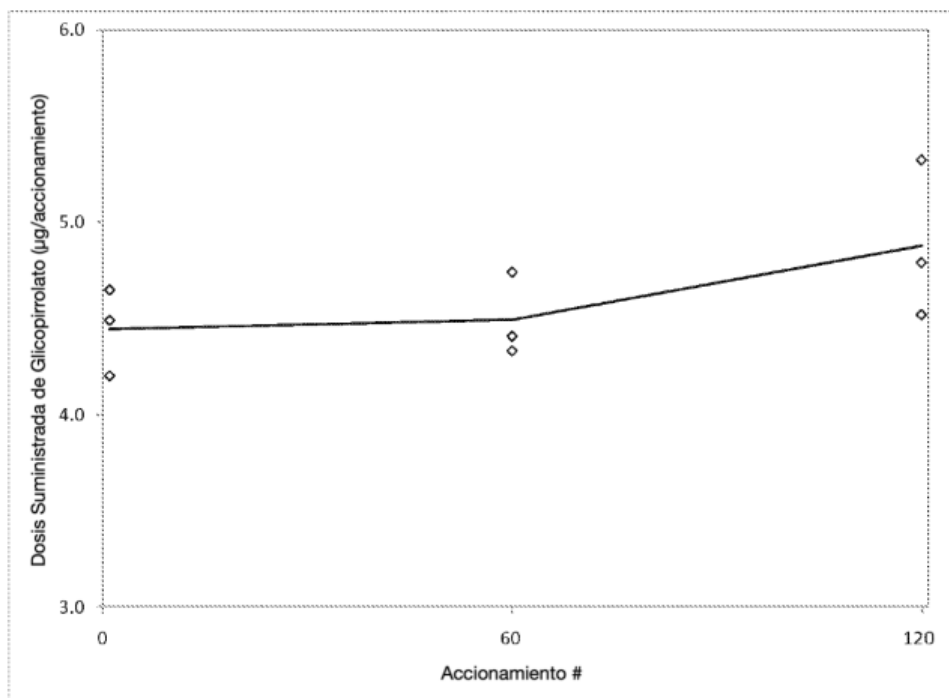


FIG. 13

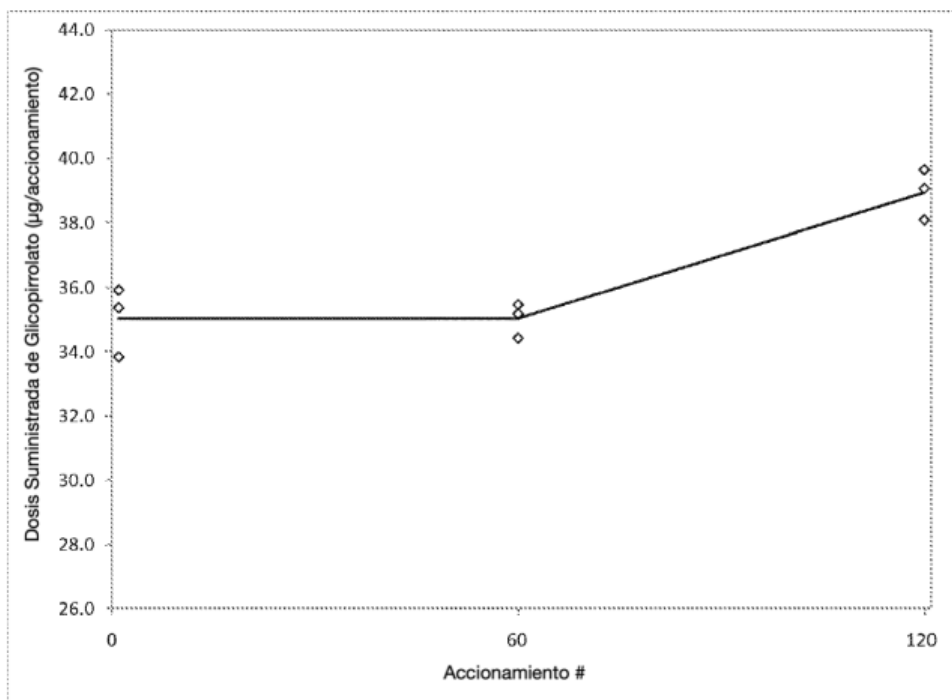


FIG. 14

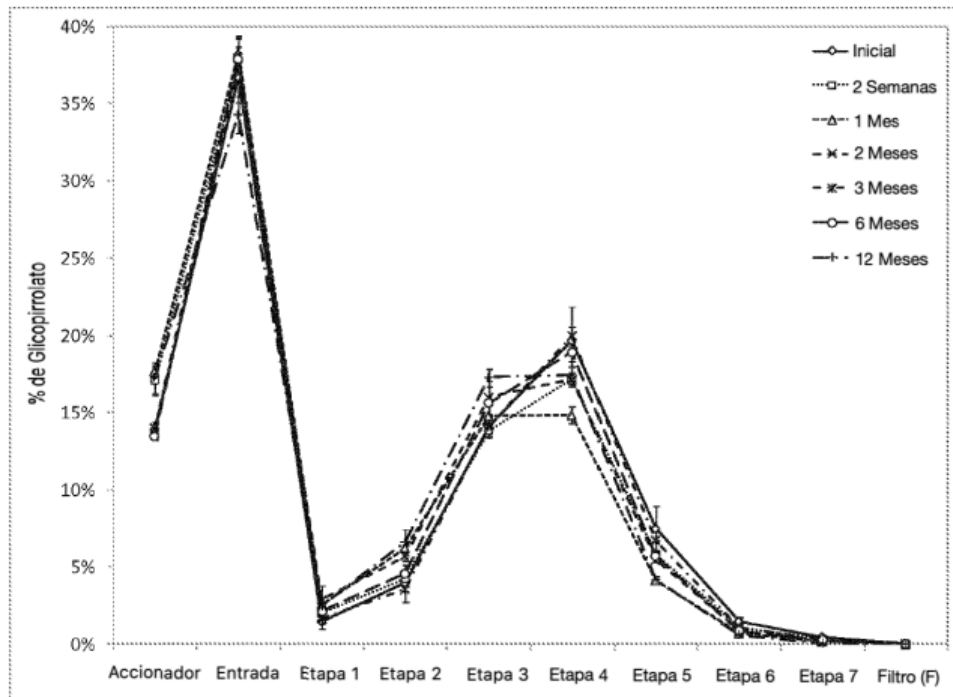


FIG. 15

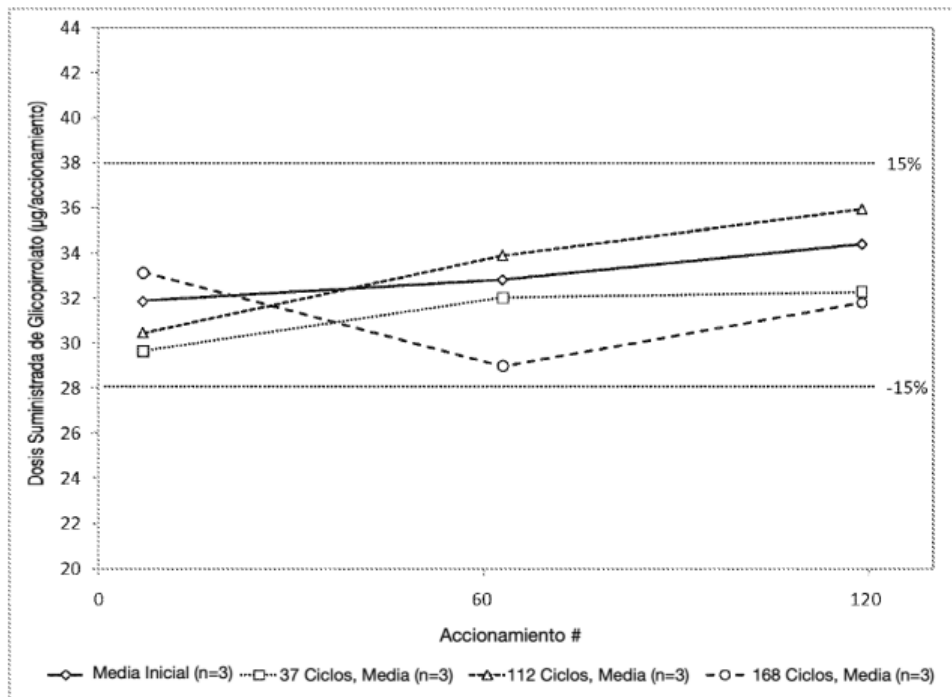


FIG. 16

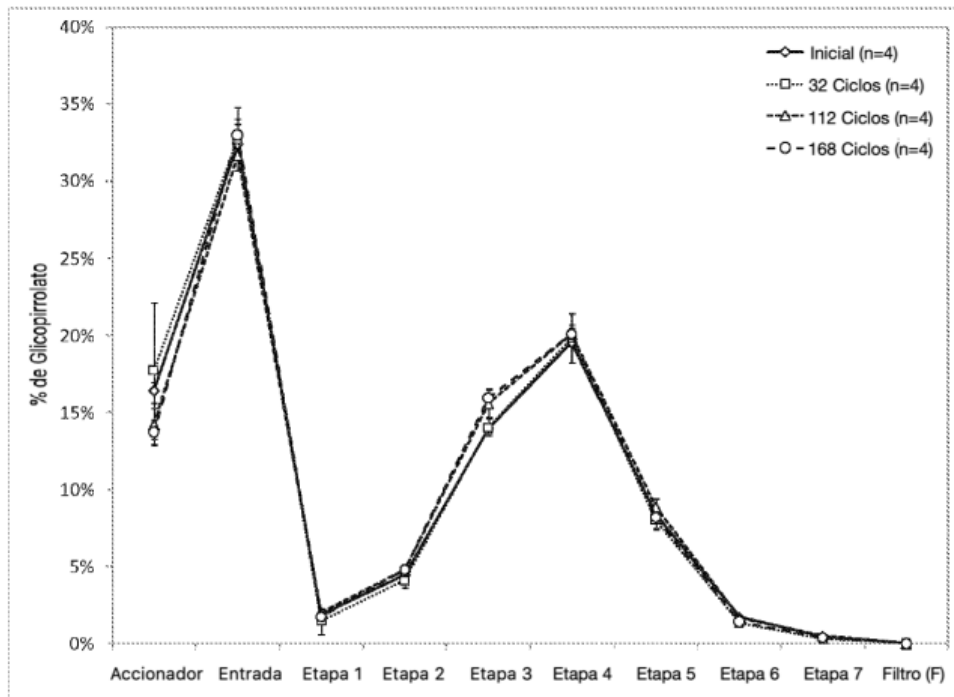


FIG. 17

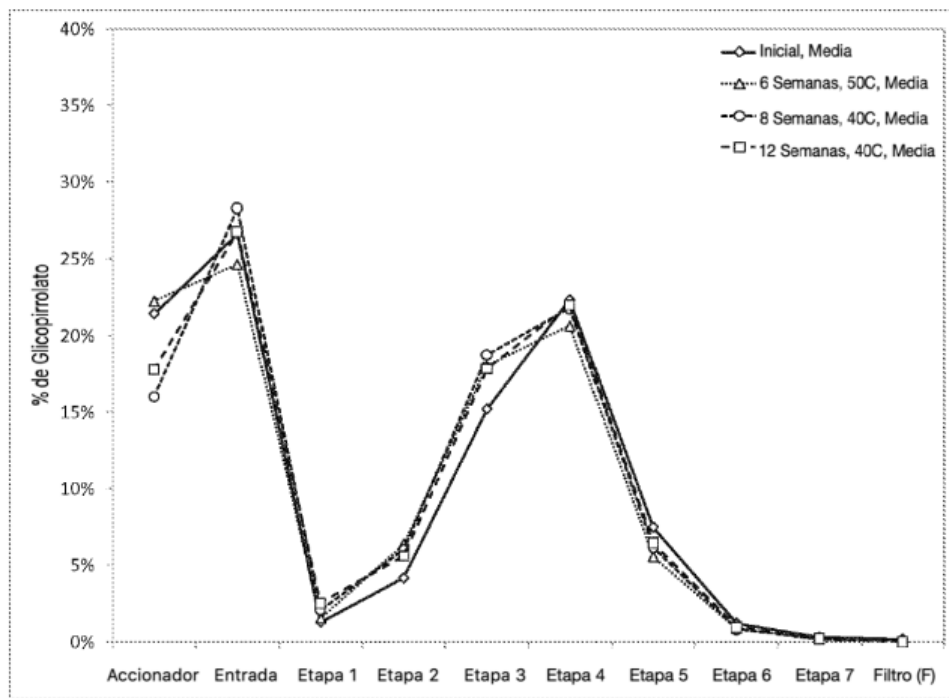


FIG. 18

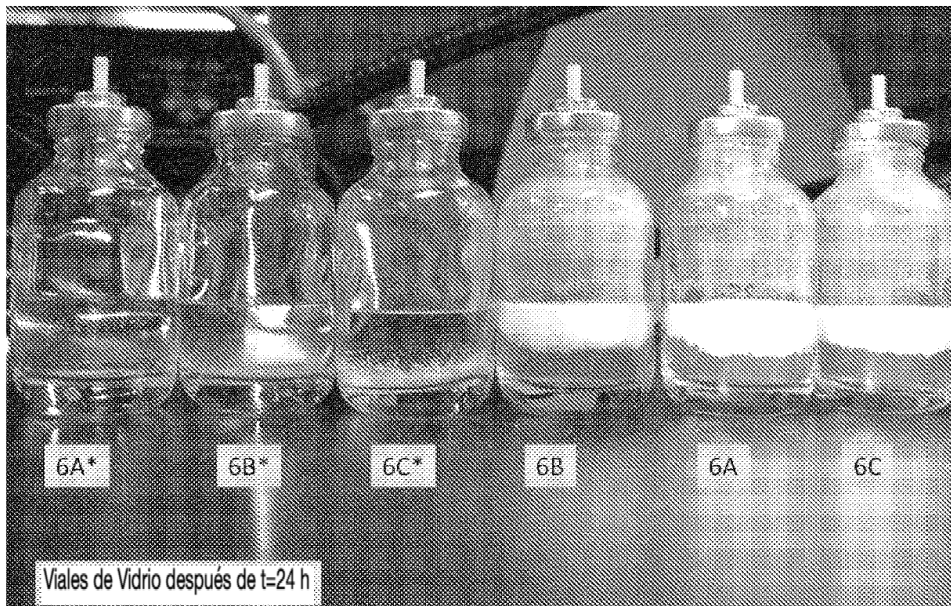


FIG. 19

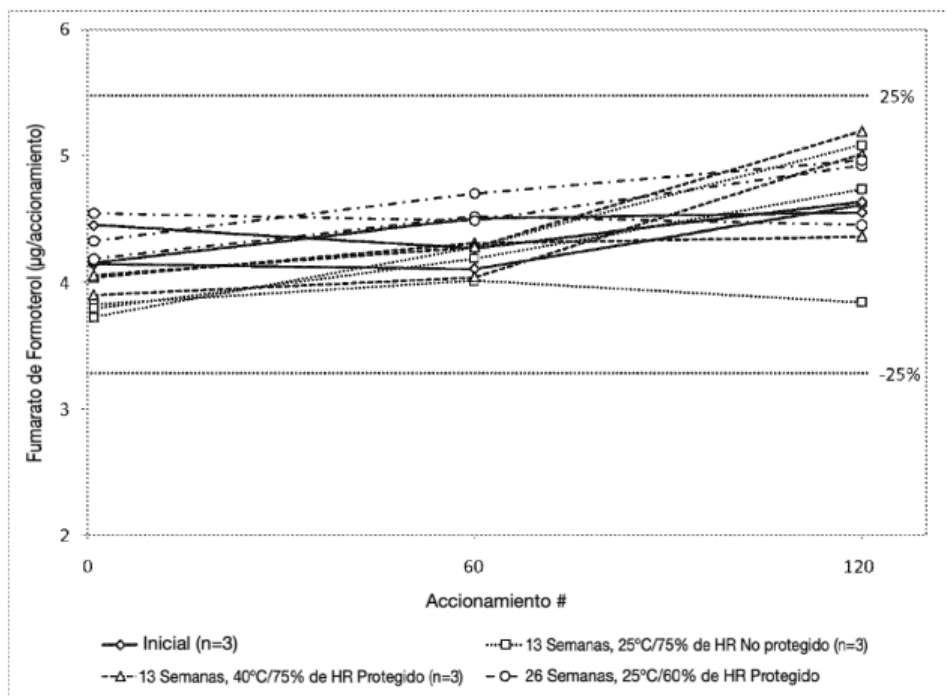


FIG. 20

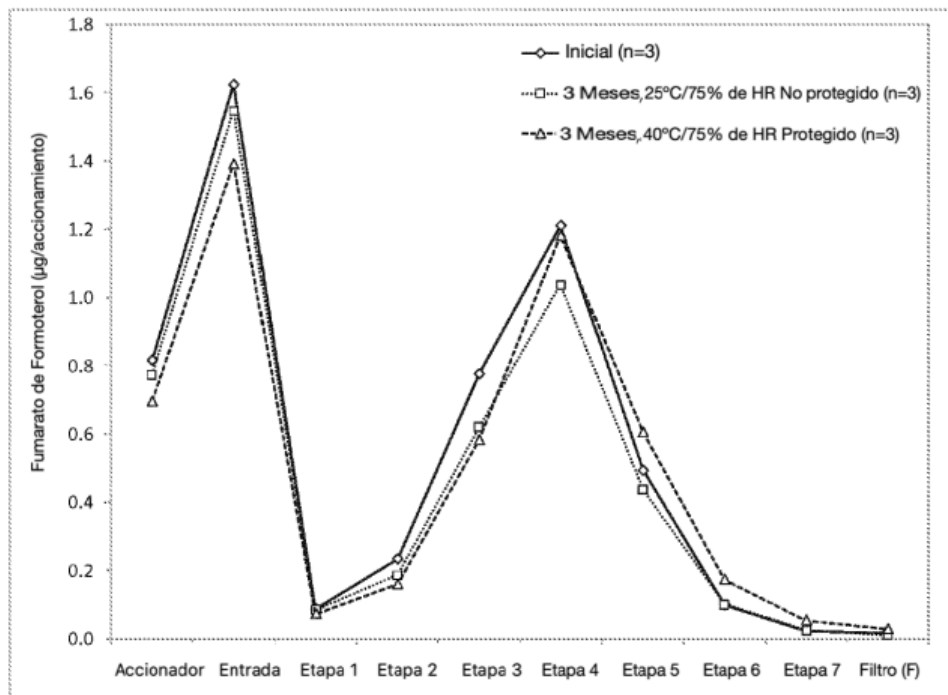


FIG. 21

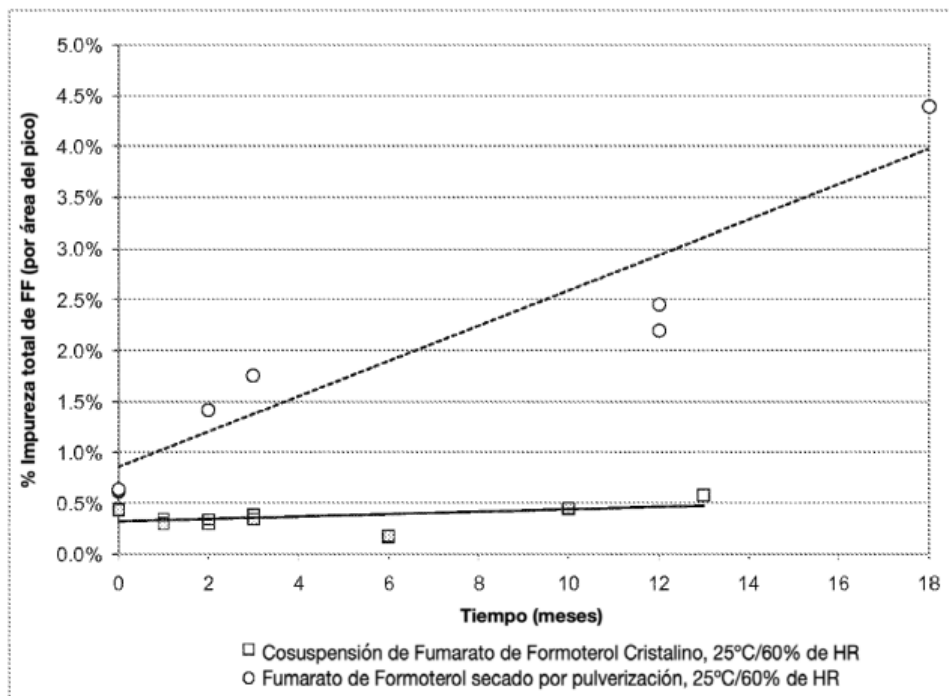


FIG. 22

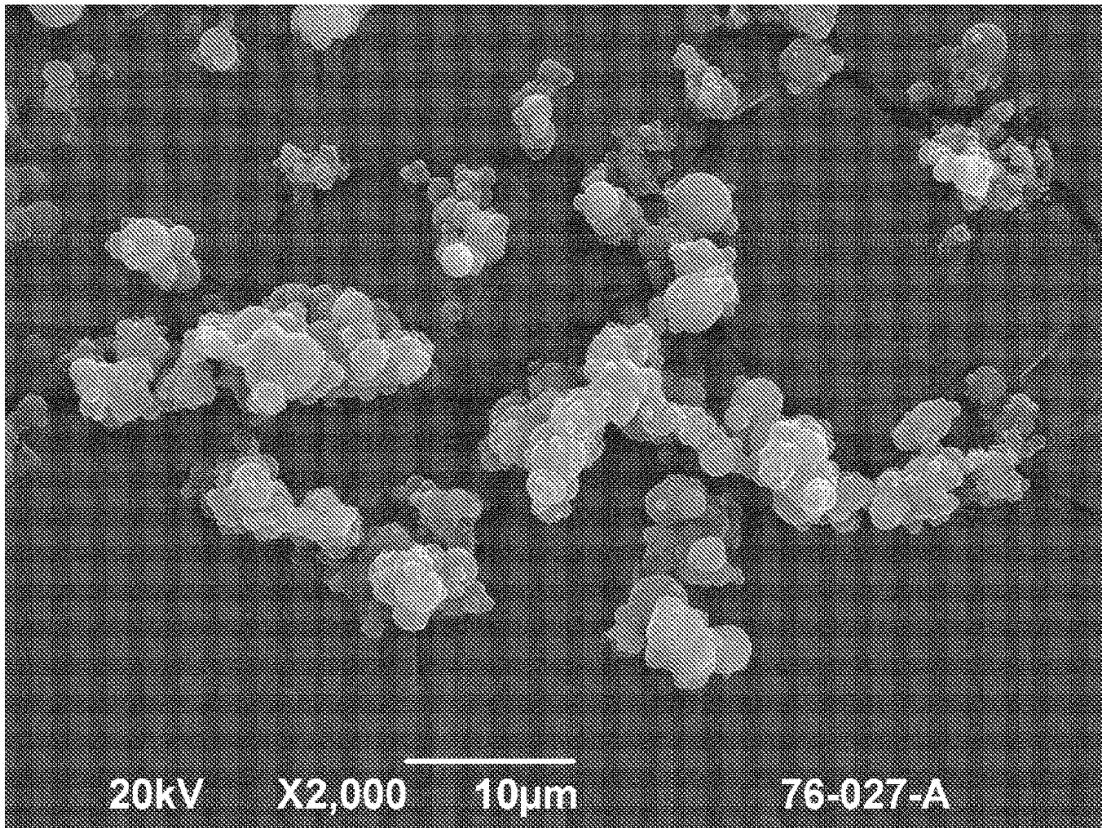


FIG. 23

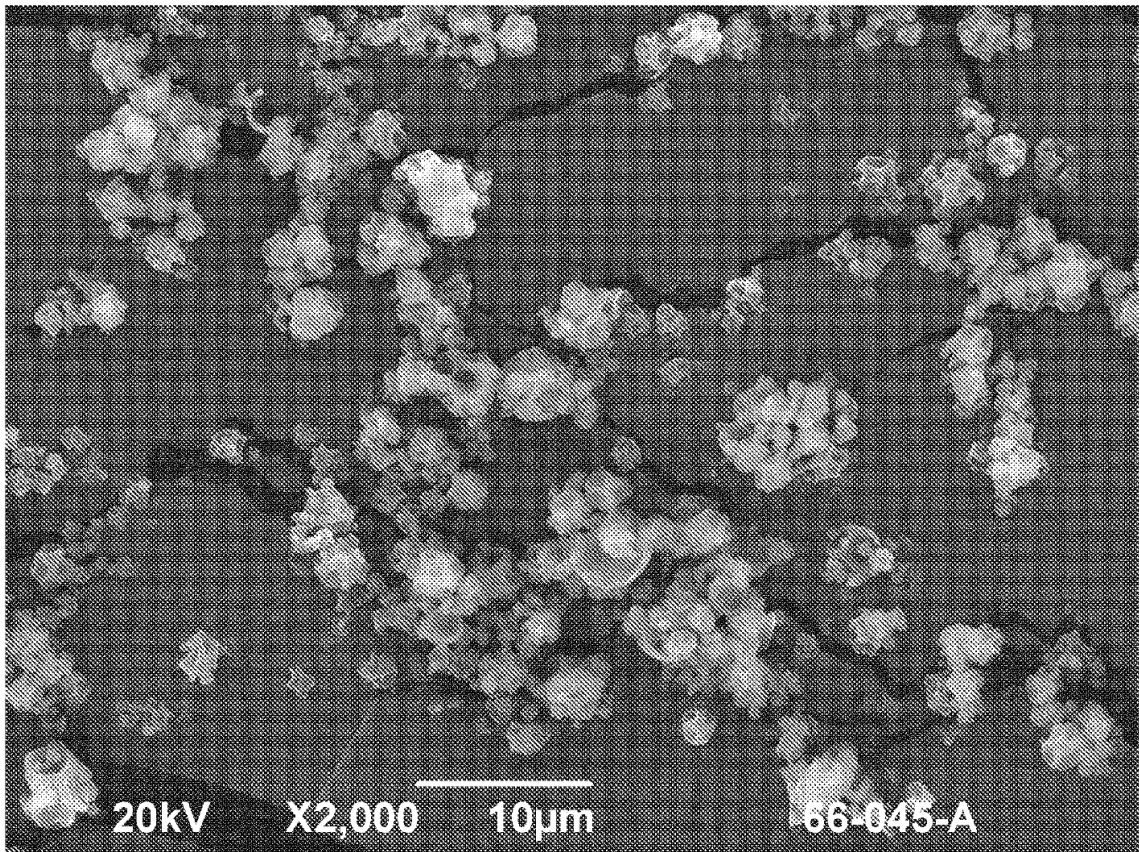


FIG. 24

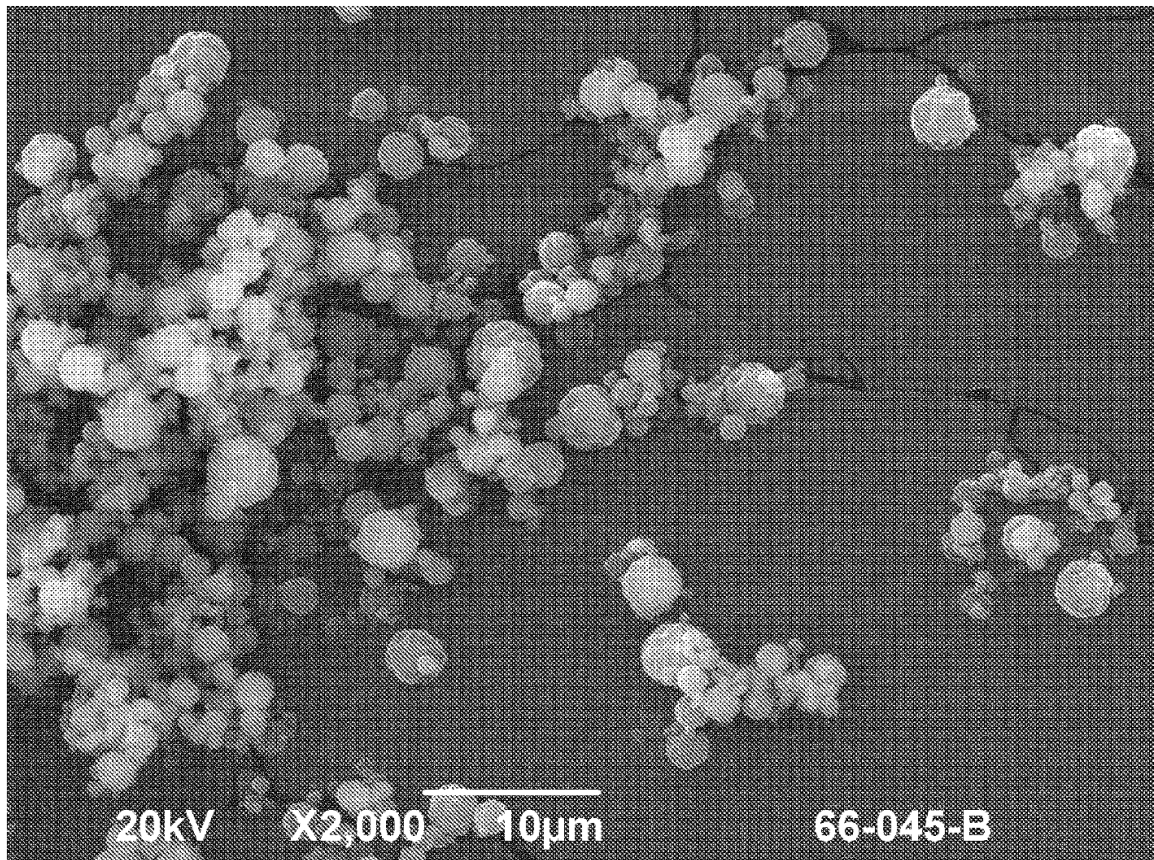


FIG. 25

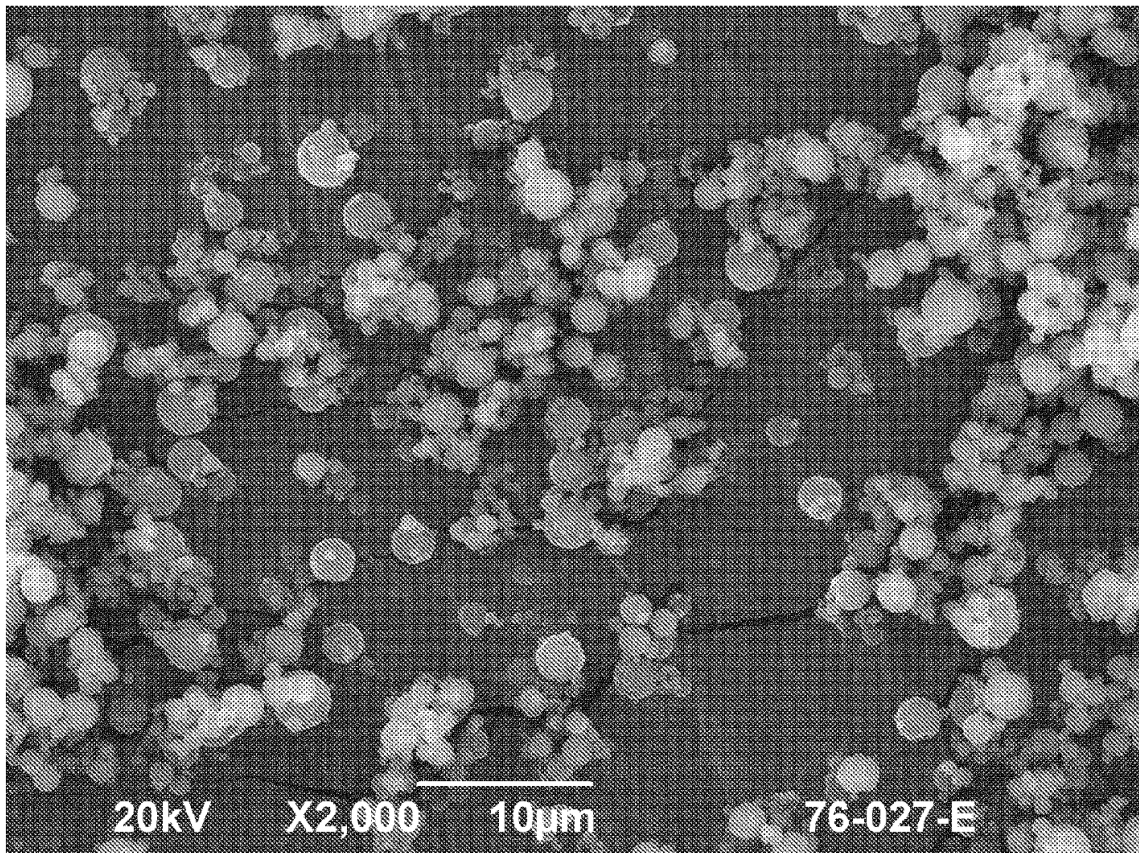


FIG. 26

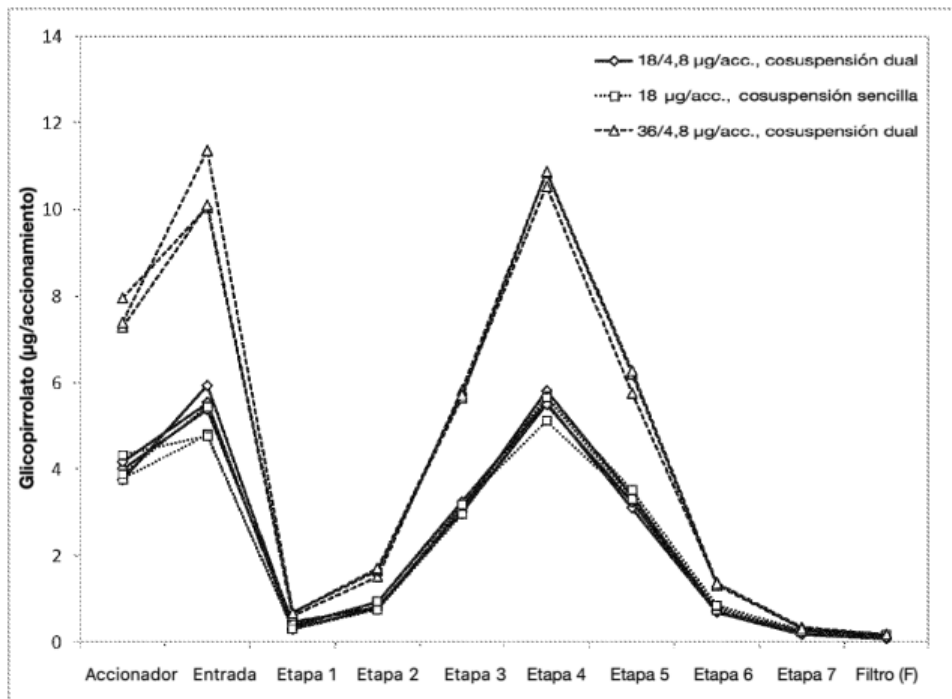


FIG. 27

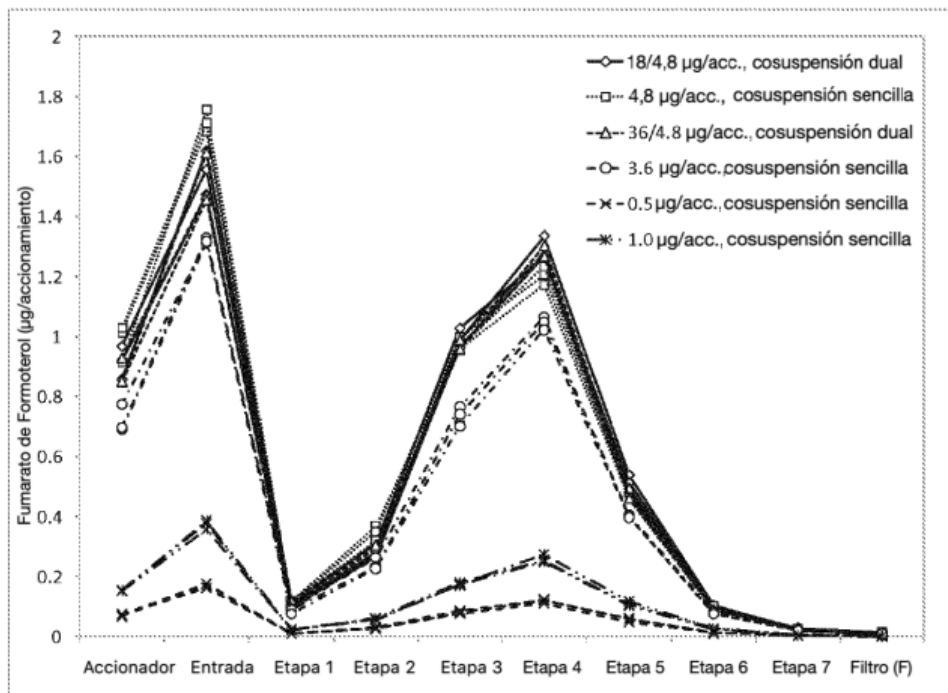


FIG. 28

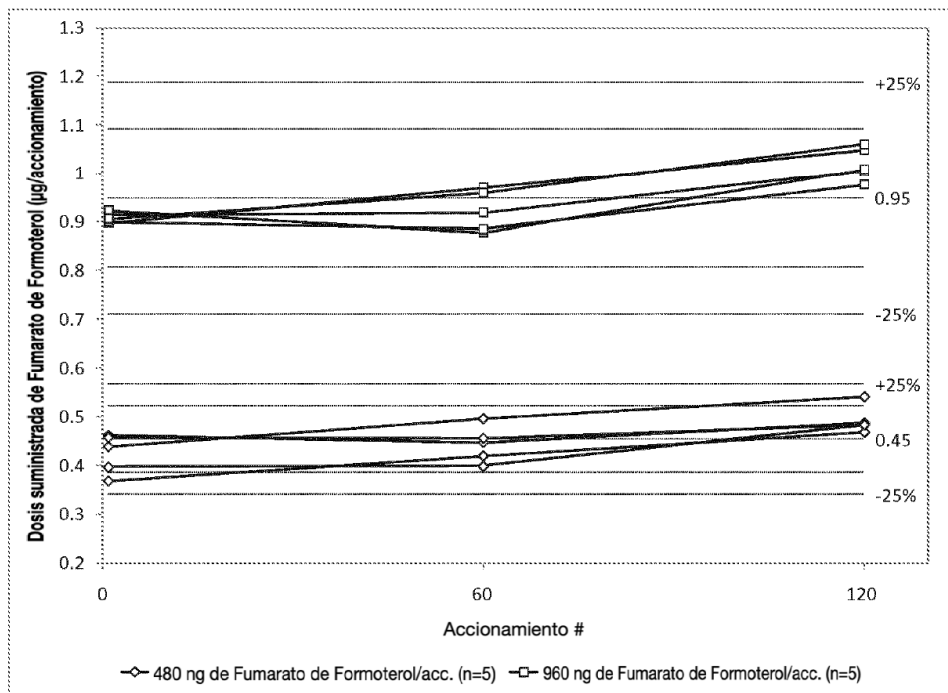


FIG 29

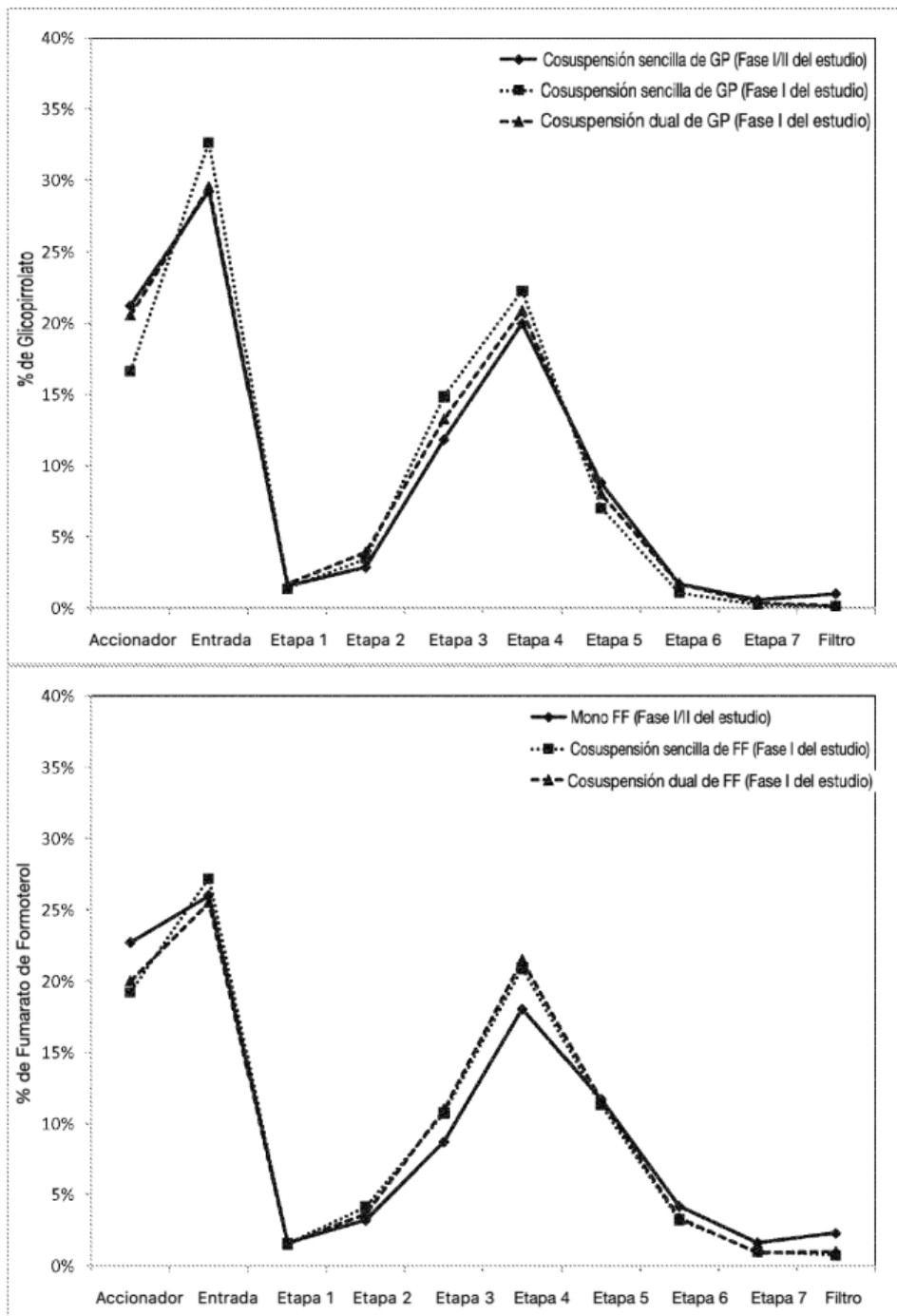


FIG. 30