

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 391**

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 31/573 | (2006.01) | |
| A61K 31/137 | (2006.01) | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 16164844 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3111926**

54 Título: **Composiciones, métodos y sistemas para la administración respiratoria de dos o más agentes activos**

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:
20.07.2020

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.;
DWIVEDI, SARVAJNA, KUMAR y
LECHUGA-BALLESTEROS, DAVID

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 774 391 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, métodos y sistemas para la administración respiratoria de dos o más agentes activos

5 Campo de la invención

La presente descripción se refiere a composiciones y sistemas para la administración respiratoria de tres o más agentes activos, y su uso en métodos de tratamiento de enfermedades.

10 Antecedentes de la invención

A menudo son deseables métodos de administración dirigida de fármacos que administren un agente activo en el sitio de acción. Por ejemplo, la administración dirigida de agentes activos puede reducir los efectos secundarios indeseables, disminuir los requisitos de dosificación y disminuir los costes terapéuticos. En el contexto de la administración respiratoria, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un agente activo a las vías respiratorias de un sujeto, y actualmente existen diversos sistemas diferentes de inhaladores disponibles comercialmente. Tres sistemas de inhaladores comunes incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medida ("MDIs", por sus siglas en inglés).

Los MDIs se pueden usar para administrar medicamentos en forma solubilizada o como una suspensión. Típicamente, los MDIs usan un propelente de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotas aerosolizadas que contienen un agente activo en las vías respiratorias 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 las vías respiratorias. Por otro lado, los nebulizadores forman un aerosol de medicamento que se inhala al impartir energía a una solución o suspensión líquida.

Los MDIs son dispositivos de administración activos que utilizan la presión generada por un propelente. Convencionalmente, se han utilizado clorofluorocarbonos (CFCs) como propelentes en los sistemas de MDI debido a su baja toxicidad, presión de vapor deseable e idoneidad para la formulación de suspensiones estables. Sin embargo, se entiende que los propelentes de CFC tradicionales tienen un impacto ambiental negativo, lo que ha llevado al desarrollo de propelentes alternativos que se consideran más respetuosos con el medio ambiente, tales como los compuestos perfluorados ("PFCs", por sus siglas en inglés) y los hidrofluoroalcanos (HFAs).

El agente activo que se administrará mediante un MDI de suspensión típicamente se proporciona como partículas finas dispersadas dentro de un propelente o una combinación de dos o más propelentes (es decir, un "sistema" propelente). Para formar las partículas finas, el agente activo típicamente se microniza. Las partículas finas de agente activo suspendidas en un propelente o sistema propelente tienden 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 floculación pueden provocar fallos mecánicos, tales como las que pueden ser causados por la obstrucción del orificio de la válvula del recipiente de aerosol. La agregación o floculación no deseada de las partículas de fármaco también puede conducir a una sedimentación o cremado rápido de las partículas de fármaco, y dicho comportamiento puede dar lugar a 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 de cristales del fármaco

durante el almacenamiento, lo que da como resultado una disminución en el tiempo de las propiedades del aerosol y la uniformidad de la dosis administrada de tales MDIs. Más recientemente, se han propuesto procedimientos de solución, tales como los descritos en la patente de EE.UU. No. 6,964,759, para formulaciones de MDI que contienen anticolinérgicos.

5

Un procedimiento para mejorar el rendimiento de los aerosoles en los inhaladores de polvo seco ha sido incorporar partículas portadoras de partículas finas, tales como la lactosa. El uso de tales excipientes finos no se ha investigado en gran medida para los MDIs. Un informe reciente de Young et al., "The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers"; Aerosol Science 40, pp. 324-337 (2009), sugiere que el uso de tales portadores de partículas finas en los MDIs en realidad da como resultado una disminución en el rendimiento del aerosol.

10

En los sistemas de CFC tradicionales, cuando el agente activo presente en una formulación de MDI se suspende en el propelente o sistema propelente, los tensioactivos a menudo se usan para recubrir las superficies del agente activo con el fin de minimizar o prevenir el problema de agregación y mantener una dispersión sustancialmente uniforme. El uso de tensioactivos de esta manera a veces se denomina como "estabilizar" 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 propelentes de HFA y PFC debido a que dichos tensioactivos exhiben características de solubilidad diferentes en los propelentes sin CFC.

15

20

En US2008/226564 se describen dispersiones respiratorias de agentes bioactivos con perforaciones para la administración pulmonar.

Breve descripción de las figuras

25

La Figura 1 es un gráfico que representa la uniformidad de la dosis administrada de una formulación de suspensión conjunta que contiene glicopirrolato y fumarato de formoterol, preparada de acuerdo con la presente descripción.

La Figura 2 es un gráfico que representa la relación de dosis administrada de la formulación de suspensión conjunta de la Figura 1.

30

La Figura 3 es un gráfico que representa la uniformidad de la dosis administrada de una segunda formulación de suspensión conjunta preparada de acuerdo con la presente descripción.

La Figura 4 es un gráfico, que representa la relación de dosis administrada de la segunda formulación de suspensión conjunta de la Figura 3.

35

La Figura 5 es un gráfico, que representa la uniformidad de dosis administrada de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de suspensión conjunta preparada de acuerdo con la presente descripción tras el almacenamiento en diferentes condiciones según lo indicado.

40

La Figura 6 es un gráfico, que representa las distribuciones de tamaño de partícula de las formulaciones de suspensión conjunta ejemplares preparadas de acuerdo con la presente descripción tras el almacenamiento en diferentes condiciones según lo indicado.

La Figura 7 proporciona gráficos que ilustran las distribuciones de tamaño de partícula logradas mediante una suspensión conjunta ejemplar que incluye una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol tras el almacenamiento en las condiciones indicadas.

5 La Figura 8 proporciona gráficos que ilustran la distribución de tamaño de partícula lograda por una suspensión conjunta ejemplar que incluye una combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol en comparación con las distribuciones de tamaño de partícula logradas por formulaciones que incluyen glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.

10 La Figura 9 es un gráfico, que representa los niveles de concentración de glicopirrolato sérico y formoterol a lo largo del tiempo alcanzados después de la administración de una suspensión conjunta ejemplar que incluye glicopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción. El perfil de tiempo de concentración sérica de glicopirrolato y fumarato de formoterol administrados a partir de la formulación de combinación ejemplar se compara con el logrado por las composiciones que contienen y administran glicopirrolato o fumarato de formoterol solos.

15 La Figura 10 es un gráfico que representa la distribución de tamaño de partícula de formoterol lograda por una suspensión conjunta doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluyó partículas de agente activo de fumarato de formoterol microcristalino y glicopirrolato en comparación con una suspensión conjunta que sólo contiene fumarato de formoterol cristalino.

20 La Figura 11 es un gráfico que representa la distribución de tamaño de partícula de glicopirrolato lograda por una suspensión conjunta doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluyó partículas de agente activo de glicopirrolato microcristalino y partículas de agente activo de fumarato de formoterol microcristalino con dos distribuciones de tamaño de partícula diferentes (denotadas "fina" y "gruesa") o fumarato de formoterol secado por pulverización.

25 La Figura 12 es un gráfico que representa la distribución de tamaño de partícula de fumarato de formoterol lograda por una segunda suspensión conjunta doble preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluyó partículas de agente activo de fumarato de formoterol microcristalino y glicopirrolato microcristalino en comparación con una que contiene partículas de agente activo de glicopirrolato microcristalino y partículas de fumarato de formoterol secado por pulverización.

30 La Figura 13 es un gráfico que representa la uniformidad de dosis administrada de glicopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación de suspensión conjunta doble ejemplar preparada de acuerdo con la presente descripción.

35 La Figura 14 representa la uniformidad de dosis administrada para cada agente activo incluido en una composición ejemplar de suspensión conjunta triple, que incluyó partículas de agente activo de glicopirrolato microcristalino, fumarato de formoterol y furoato de mometasona.

40 La Figura 15 es un gráfico que representa las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula de fumarato de formoterol logradas en una suspensión conjunta triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluyó partículas de agente activo de glicopirrolato microcristalino, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, en comparación con lo logrado en una suspensión conjunta doble que incluyó glicopirrolato y fumarato de formoterol.

La Figura 16 es un gráfico que representa las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula de glicopirrolato logradas en una suspensión conjunta triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que incluyó partículas de

agente activo de glicopirrolato microcristalino, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, en comparación con lo logrado en una suspensión conjunta doble que incluyó glicopirrolato y fumarato de formoterol.

5 La Figura 17 es un gráfico que representa las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula de glicopirrolato y bromuro de tiotropio logradas mediante una suspensión conjunta triple preparada de acuerdo con la presente descripción, que, además de las partículas del agente activo de glicopirrolato o bromuro de tiotropio, incluyó partículas de agente activo microcristalino de furoato de mometasona.

10 La Figura 18 es un gráfico que representa la distribución aerodinámica de tamaño de glicopirrolato lograda por una suspensión conjunta doble de dos componentes y única de un solo componente preparada de acuerdo con la presente descripción. Se muestra la proporcionalidad de la dosis entre las dos suspensiones conjuntas dobles, así como la equivalencia entre la suspensión conjunta de dos componentes y un solo componente.

15 La Figura 19 es un gráfico que representa la distribución aerodinámica de tamaño de fumarato de formoterol lograda por una suspensión conjunta doble de dos componentes y de un solo componente preparadas de acuerdo con la presente descripción. Se muestra la proporcionalidad de la dosis entre las dos suspensiones conjuntas de dos componentes y dos de un solo componente, así como la equivalencia entre la suspensión conjunta de dos componentes y la de un solo componente.

20 La Figura 20 es un gráfico que representa la uniformidad de dosis administrada de suspensiones conjuntas de un solo componente de fumarato de formoterol ultra bajo preparadas de acuerdo con la presente descripción.

Descripción de la invención

25 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada actualmente.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende:

30 un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable;
al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, en donde cada una de las al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, en donde
una primera especie de partículas de agente activo comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo,
35 una segunda especie de partículas de agente activo comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo; y
una tercera especie de partículas de agente activo comprende beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona o triamcinolona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato de las mismas,
40 y al menos el 50% del material de partículas del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 5 μm o menos; y
una o más especies de partículas en suspensión respirables,
en donde al menos una especie de partículas en suspensión respirables comprende microestructuras de fosfolípidos perforadas;

5 en donde una masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión excede una masa total de la al menos una especie de partículas de agente activo, y las tres o más especies diferentes de partículas de agente activo se ubican conjuntamente con las partículas en suspensión respirables dentro del medio de suspensión para formar una suspensión conjunta, en donde las dos especies diferentes de partículas de agente activo y una o más especies de partículas en suspensión se ubican conjuntamente dentro del medio de suspensión para formar una suspensión conjunta.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona un inhalador de dosis medida que contiene una composición de la invención.

10 De acuerdo con un tercer aspecto, la invención proporciona una composición de la invención para uso en medicina.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición del uso de la invención en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

15 La formulación de composiciones farmacéuticas que incorporan dos o más agentes activos a menudo es un desafío debido a interacciones impredecibles o inesperadas entre los agentes activos o cambios en las formulaciones que son el resultado de la incorporación de múltiples agentes activos. Dichas interacciones se conocen generalmente como un “efecto de combinación”, y en el contexto de formulaciones en suspensión administradas desde un MDI, un efecto de combinación puede manifestarse, por ejemplo, mediante una desviación de la similitud entre una formulación que incluye
20 un único agente activo y una formulación que incluye una combinación de dos o más agentes activos en una o más de las siguientes áreas: las características de distribución de tamaño de partículas y aerosol proporcionadas por la formulación; uniformidad de la dosis administrada para uno o más de los agentes activos; capacidad de administración o absorción de uno o más de los agentes activos; o la proporcionalidad de dosis observada para uno o más de los agentes activos.

25 En aspectos específicos, las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente evitan los efectos de combinación asociados con las formulaciones de combinación. Para los propósitos de la presente descripción, una composición evita los efectos de combinación en donde, para un agente activo seleccionado, las propiedades del aerosol, las características de distribución del tamaño de partícula y la uniformidad de la dosis administrada lograda por una
30 formulación combinada no se desvían de lo logrado por una formulación comparable en la que el único agente activo es el agente activo seleccionado. En algunos aspectos, la falta de un efecto combinado se evidencia para un agente activo seleccionado en donde la concentración plasmática a lo largo del tiempo para una dosis dirigida del agente activo seleccionado administrado a partir de una formulación combinada no se desvía de la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada cuando el agente activo se administra a la misma dosis de una formulación comparable en la que
35 el único agente activo es el agente activo seleccionado.

De la manera que se usan en la presente, las frases “no se desvían” o “no se desvía” significan que, para un parámetro dado, el rendimiento alcanzado por una formulación combinada es $\pm 20\%$ de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo uno de los agentes activos incluido en la formulación combinada. En ciertos aspectos, el rendimiento
40 alcanzado por una formulación combinada no varía del alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación. Por ejemplo, se considera que una suspensión conjunta como se describe en la presente, que incluye dos o más agentes activos, no exhibe ningún efecto de combinación cuando, con respecto a cada uno de dichos agentes activos a una dosis dada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración

plasmática a lo largo del tiempo lograda por la suspensión conjunta de combinación están dentro de $\pm 20\%$ de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo un único agente activo. En algunos aspectos, para cada agente activo a una dosis determinada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partículas, la uniformidad de la dosis administrada, y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por las composiciones de combinación de suspensión conjunta descritas en la presente están dentro $\pm 15\%$ de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo un único agente activo. En incluso otros aspectos, para cada agente activo a una dosis determinada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada, y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por las composiciones de combinación de suspensión conjunta descritas en la presente están dentro de $\pm 10\%$ de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo un único agente activo. En ciertos aspectos, con respecto a cada agente activo a una dosis determinada, las composiciones de combinación de suspensión conjunta como se describen en la presente no exhiben diferencias con las formulaciones comparables que incluyen sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación en una o más de las siguientes áreas: propiedades de aerosol para la formulación; las características de distribución de tamaño de partícula; la uniformidad de la dosis administrada; y la concentración plasmática a lo largo del tiempo.

La combinación de dos o más agentes activos incluidos en las composiciones proporcionadas en la presente puede, en algunos aspectos, proporcionar ventajas sobre las formulaciones farmacéuticas que incluyen sólo un único agente activo. Por ejemplo, cuando se administra una combinación de dos o más agentes activos simultáneamente, la dosis terapéuticamente efectiva de ambos agentes activos puede ser relativamente menor que cuando cualquiera de los agentes activos combinados se administra solo, de este modo evitando o reduciendo posibles efectos secundarios. Además, las combinaciones de dos o más agentes activos pueden lograr un inicio más rápido o una mayor duración del beneficio terapéutico que el que se puede lograr mediante la administración de uno de los agentes activos combinados por sí solo.

Los métodos descritos en la presente incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento por administración respiratoria de una composición de suspensión conjunta como se describe en la presente. Por ejemplo, las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertos aspectos, las composiciones, métodos y sistemas descritos en la presente 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 obstruida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de, por ejemplo, un agente activo antagonista muscarínico de acción prolongada ("LAMA", por sus siglas en inglés), agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada ("LABA", por sus siglas en inglés), corticosteroide u otro agente activo como se describe en la presente, ya sea solo o en combinación con otras terapias. En ciertos aspectos, las composiciones, sistemas y métodos descritos en la presente pueden usarse para tratar la inflamación y obstrucción pulmonar asociadas con la fibrosis quística. De la manera que se usan en la presente, los términos "EPOC" y "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" abarcan la enfermedad obstructiva crónica de los pulmones ("COLD", por sus siglas en inglés), la enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias ("COAD", por sus siglas en inglés), la limitación crónica del flujo aéreo ("CAL", por sus siglas en inglés) y la enfermedad respiratoria obstructiva crónica ("CORD", por sus siglas en inglés), e incluyen bronquitis crónica, bronquiectasia y enfisema. De la manera que se usa en la presente, el término "asma" se refiere a asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma

moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. También debe entenderse que el asma abarca el síndrome de lactante sibilante.

I. Definiciones

5

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

10

El término “agente activo” se usa en la presente para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que pueda usarse o administrarse a un humano o animal para cualquier propósito, incluyendo agentes e inmunomoduladores terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, de diagnóstico, cosméticos, y profilácticos. El término “agente activo” se puede usar indistintamente con los términos “fármaco”, “producto farmacéutico”, “medicamento”, “sustancia farmacológica” o “producto terapéutico”. De la manera que se usa en la presente, el “agente activo” también

15

Los términos “asociado”, “asociado con” o “asociación” se refieren a una interacción o relación entre una entidad, composición o estructura química en una condición de proximidad a una superficie, tal como la superficie de otra entidad, composición o estructura química. 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 “adherirse” 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. “Adherirse” también se refiere a poner y mantener en contacto las partículas entre sí, de modo que no exista una separación sustancial visible entre las partículas debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente en condiciones normales. En un aspecto, una partícula que se fija

20

25

o se une a una superficie está englobada por el término “adherirse”. Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debido a la gravedad. Como se describe en la presente, las partículas del agente activo pueden asociarse con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta, en donde no hay una separación visible sustancial entre las partículas en suspensión y las partículas del agente activo o los floculantes de las mismas debido a diferencias en la flotabilidad dentro de un propelente.

30

Las “partículas en suspensión” se refieren a un material o combinación de materiales que es aceptable para la administración respiratoria, y actúa como un vehículo para las partículas de 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, las vías respiratorias. Las partículas en suspensión descritas en la presente se dispersan dentro de un medio de suspensión que incluye un propelente o sistema propelente, y pueden configurarse de acuerdo con cualquier forma, tamaño o característica de superficie adecuada para lograr una estabilidad de suspensión deseada o un rendimiento de administración de agente activo. Las partículas en suspensión ejemplares incluyen partículas que exhiben un tamaño de partícula que facilita la administración respiratoria del agente activo y tienen configuraciones físicas adecuadas para la formulación y administración de las suspensiones estabilizadas como se describe en la presente.

35

40

El término “suspensión conjunta” 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 tasa de agregación o floculación, la tasa y la naturaleza de la separación, es decir, sedimentación o cremado, densidad de una capa de crema o sedimento, adhesión a las paredes del recipiente, adhesión a los componentes de la válvula, y tasa y nivel de dispersión tras la agitación.

5

Los métodos ejemplares para evaluar si hay una suspensión conjunta pueden incluir los siguientes: Si un tipo de partículas tiene una densidad picnométrica mayor que el propelente y otro tipo de partículas tiene una densidad picnométrica menor que el propelente, se puede emplear una observación visual del comportamiento de cremado o sedimentación para determinar la presencia de una suspensión conjunta. El término "densidad picnométrica" se refiere a la densidad de un material que forma una partícula, excluyendo huecos dentro de la partícula. En un aspecto, los materiales pueden formularse o transferirse a un vial transparente, típicamente un vial de vidrio, para la observación visual. Después de la agitación inicial, el vial se deja en reposo 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 suspensión conjunta. El término "suspensión conjunta" incluye suspensiones conjuntas parciales, en donde 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.

10

15

La prueba de suspensión conjunta ejemplar puede realizarse a diferentes temperaturas del propelente para acentuar el comportamiento de sedimentación o cremado de los tipos de partículas con una densidad cercana a la densidad del propelente a temperatura ambiente. Si los diferentes tipos de partículas tienen la misma naturaleza de separación, es decir, todos los sedimentos o todas las cremas, la presencia de una suspensión conjunta puede determinarse midiendo otras características de la suspensión, tales como la tasa de agregación o floculación, la tasa de separación, la densidad de la capa de crema o sedimento, la adhesión a las paredes del recipiente, la adhesión a los componentes de la válvula, y la tasa 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.

20

25

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en la presente, el término "dosis de partículas finas" o "DPF" se refiere a la dosis, ya sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que está dentro de un rango respirable. La dosis que se encuentra dentro del rango respirable se mide *in vitro* para que sea la dosis que se deposita más allá de la etapa de paso de un impactador de 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 un caudal de 30 L/min.

30

35

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en la presente, 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 rango respirable. La cantidad de material administrado dentro del rango respirable se mide *in vitro* como la cantidad de material que se deposita más allá de la etapa de paso de un impactador de cascada, por ejemplo, la suma del material administrado en las etapas 3 a través del filtro en un impactador de próxima generación operado a un caudal de 30 L/min.

40

De la manera que se usa en la presente, 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 dicho 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, limitar, restringir, progreso lento y similares.

5 De la manera que se usa en la presente, el “diámetro de masa media aerodinámica” o “DMMA” 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 DMMA, en donde el DMMA se calcula de acuerdo con la monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos (“USP”, por sus siglas en inglés).

10 Cuando se hace referencia en la presente al término “diámetro óptico”, este indica el tamaño de una partícula medida por el modo de difracción de Fraunhofer usando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

15 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 propelente saturada.

20 Un “paciente” se refiere a un animal en el que una combinación de agentes activos como se describe en la presente tendrá un efecto terapéutico. En un aspecto, el paciente es un ser humano.

25 Las “microestructuras perforadas” se refieren a la suspensión de partículas que incluyen una matriz estructural que exhibe, define o comprende huecos, poros, defectos, cavidades, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones u orificios que permiten que el medio de suspensión circundante permee, llene o impregne la microestructura, como los materiales y preparaciones descritos en la patente de EE.UU. 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 formulación deseadas se contempla en la presente. Por consiguiente, en un aspecto, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tales como microesferas huecas, en suspensión y secadas por pulverización. Sin embargo, las partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas de cualquier forma primaria o relación de aspecto también pueden ser compatibles.

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

40 De la manera que se usa en la presente, el término “medio de suspensión” se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual las partículas de agente activo y las partículas en suspensión pueden dispersarse para proporcionar una formulación de suspensión conjunta. El medio de suspensión usado en las formulaciones de suspensión conjunta descritas en la presente incluye propelente. De la manera que se usa en la presente, el término “propelente” 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 activar la válvula dosificadora del MDI. Por lo tanto, el término “propelente” se refiere tanto a un único propelente como a una combinación de dos o más propelentes diferentes que forman un “sistema propelente”.

5 El término “respirable” generalmente se refiere a partículas, agregados, gotas, etc., de tamaño tal que pueden inhalarse y llegar a las vías respiratorias del pulmón.

10 Cuando se usa para referirse a las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente, 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 partículas debido a transformaciones mediadas por la solución, y que es capaz de mantener sustancialmente el DMMA de las partículas en suspensión y la dosis de partículas finas. En un aspecto, la estabilidad física puede evaluarse sometiendo las composiciones a condiciones de degradación acelerada, tal como mediante ciclos de temperatura como se describe en la presente.

15 Cuando se refiere a agentes activos, el término “potente” indica agentes activos que son terapéuticamente efectivos a dosis iguales o inferiores que varían de 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.

20 Cuando se hace referencia 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.

25 Los términos “estabilidad de suspensión” y “suspensión estable” se refieren a formulaciones de suspensión capaces de mantener las propiedades de una suspensión conjunta de partículas de agente activo y partículas en suspensión durante un período de tiempo. En un aspecto, la estabilidad de la suspensión puede medirse mediante la uniformidad de la dosis administrada lograda por las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente.

30 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 ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

35 De la manera que se usa en la presente, el término “tensoactivo” se refiere a cualquier agente que se adsorba preferentemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz de agua/aire o una interfaz de disolvente orgánico/aire. Los tensoactivos generalmente poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de modo que, al adsorberse en micropartículas, tienden a presentar restos a la fase continua que no atraen partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas. En algunos aspectos, los tensoactivos también pueden promover la adsorción de un fármaco y aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

40

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 o causales de la enfermedad o trastorno; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad o trastorno.

5

Los términos “químicamente estable” y “estabilidad química” se refieren a formulaciones de suspensión conjunta en las que los productos de degradación individuales del agente activo permanecen por debajo de los límites especificados por los requisitos regulatorios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, 1% del área total del pico cromatográfico según la guía del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (“ICH”, por sus siglas en inglés) Q3B(R2)) y existe un balance de masa aceptable (por ejemplo, como se define en la guía del ICH Q1E) entre el ensayo del agente activo y los productos de degradación totales.

10

II. Composiciones

15

Las composiciones descritas en la presente son suspensiones conjuntas que incluyen dos o más agentes activos e incluyen un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agente activo y una o más especies de partículas en suspensión. Por supuesto, si se desea, las composiciones descritas en la presente pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Además, pueden usarse variaciones y combinaciones de los componentes de las composiciones descritas en la presente.

20

Las composiciones de suspensión conjunta de acuerdo con la presente descripción pueden realizarse mediante diversas formulaciones diferentes. En ciertos aspectos, las composiciones descritas en la presente incluyen un primer agente activo proporcionado en partículas de agente activo que se suspenden conjuntamente con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un segundo agente activo. En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un agente activo diferente del contenido en cualquiera de las partículas de agente activo. En otros aspectos adicionales, las composiciones descritas en la presente incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con al menos una especie de partículas en suspensión que incorporan un agente activo que puede ser igual o diferente del contenido en cualquiera de las partículas de agente activo. En otros aspectos adicionales, las composiciones descritas en la presente incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con una o más especies de partículas en suspensión que están libres de agente activo. Cuando las composiciones descritas en la presente incluyen dos o más especies de partículas de agente activo, tales composiciones pueden denominarse suspensiones conjuntas “múltiples”. Por ejemplo, una composición que incluye dos especies de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con una o más especies de partículas en suspensión se puede denominar suspensión conjunta doble, una composición que incluye tres especies de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con una o más especies de partículas en suspensión se puede denominar suspensión conjunta triple, etc.

25

30

35

40

En las composiciones de acuerdo con la presente descripción, incluso cuando múltiples especies diferentes de partículas de agente activo están presentes en la composición, las partículas de agente activo exhiben una asociación con las partículas en suspensión de tal manera que las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se colocan conjuntamente dentro del medio de suspensión. En general, debido a las diferencias de densidad entre las distintas especies de partículas y el medio dentro del cual están suspendidas (por ejemplo, un propelente o sistema propelente),

las fuerzas de flotabilidad provocan la formación de partículas de menor densidad que el propelente y la sedimentación de partículas con una mayor densidad que el propelente. Por lo tanto, en suspensiones que consisten en una mezcla de diferentes tipos de partículas con diferente densidad o diferentes tendencias de floculación, se espera que el comportamiento de sedimentación o cremado sea específico para cada uno de los diferentes tipos de partículas y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partículas dentro del medio de suspensión.

Sin embargo, las combinaciones de propelente, partículas de agente activo y partículas en suspensión descritas en la presente proporcionan suspensiones conjuntas que incluyen combinaciones de dos o más agentes activos en las que las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se ubican conjuntamente dentro del propelente (es decir, las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión de tal 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 cremado, incluso después de un tiempo suficiente para la formación de una capa de crema o sedimento). En aspectos particulares, por ejemplo, las composiciones descritas en la presente forman suspensiones conjuntas en las que las partículas en suspensión permanecen asociadas con partículas de agente activo cuando se someten a fuerzas de flotabilidad amplificadas por fluctuaciones de temperatura y/o centrifugación a aceleraciones de hasta 1 g, por ejemplo, 1 g, 10 g, 35 g, 50 g y 100 g. Sin embargo, las suspensiones conjuntas descritas en la presente no necesitan ser definidas por una fuerza umbral de asociación específica. Por ejemplo, una suspensión conjunta como se contempla en la presente 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 condiciones de uso del paciente típicas.

Las suspensiones conjuntas de partículas de agente activo y partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan una estabilidad química, estabilidad de suspensión y características de administración de agente activo deseables. Por ejemplo, en ciertos aspectos, cuando están presentes dentro de un recipiente de MDI, las suspensiones conjuntas como se describe en la presente pueden inhibir uno o más de los siguientes: floculación del material del agente activo; sedimentación diferencial o cremado de partículas de agente activo y partículas en suspensión; transformación mediada por solución de material del agente activo; degradación química de un componente de la formulación, que incluye material del agente activo o un tensioactivo; y pérdida de agente activo en las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Dichas cualidades funcionan para lograr y preservar el rendimiento de los aerosoles, ya que la formulación de suspensión conjunta se administra desde un MDI de tal manera que las características deseables de fracción de partículas finas, dosis de partículas finas y uniformidad de la dosis administrada se logran y mantienen sustancialmente durante el vaciado de un recipiente de MDI dentro del cual se contiene la formulación de suspensión conjunta. Además, las suspensiones conjuntas de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación física y químicamente estable que proporcione características de dosificación consistentes para dos o más agentes activos, incluso cuando dichos agentes activos se administran a dosis significativamente diferentes, mientras se utiliza un medio de suspensión de HFA relativamente simple que no requiere de una modificación mediante la adición de, por ejemplo, codisolventes, antidisolventes, agentes solubilizantes o adyuvantes. Aún más, las composiciones preparadas como se describe en la presente, cuando se administran desde un MDI, eliminan o evitan sustancialmente los efectos farmacéuticos que a menudo se experimentan con formulaciones que incluyen múltiples agentes activos. Por ejemplo, como se ejemplifica mediante aspectos específicos detallados en la presente, las formulaciones de combinación descritas en la presente proporcionan características de administración para cada uno de los agentes activos contenidos en ellas comparables a las características de administración de los mismos agentes activos cuando se formulan y administran por separado.

- El proporcionar una suspensión conjunta de acuerdo con la presente descripción también puede simplificar la formulación, administración y dosificación de los agentes activos deseados. Sin limitarse a una teoría particular, se cree que al conseguir una suspensión conjunta de partículas de agente activo y partículas en suspensión, la administración, la estabilidad física y la dosificación de un agente activo contenido dentro de dicha dispersión pueden controlarse sustancialmente mediante el control del tamaño, composición, morfología y cantidad relativa de las partículas en suspensión, y depende menos del tamaño y la morfología de las partículas del agente activo. Además, en aspectos específicos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse con un propelente sin CFC o sistema propelente sustancialmente libre de antisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes.
- 5
- 10 Las composiciones de suspensión conjunta formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación física y química de los agentes activos incluidos en ellas. Por ejemplo, en aspectos específicos, las composiciones descritas en la presente pueden inhibir una o más de la degradación química, floculación, agregación y transformación mediada por solución de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad química y de la suspensión proporcionada por las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente permite que las
- 15 composiciones se dispensen de una manera que logre la deseable uniformidad de la dosis administrada ("DDU", por sus siglas en inglés) durante el vaciado de un recipiente de MDI para múltiples agentes activos, incluso cuando al menos uno de los agentes activos que se administrarán puede ser muy potente y las dosis administradas de cada uno de los agentes activos varían considerablemente.
- 20 Las composiciones de suspensión conjunta como se describe en la presente, que incluyen dos o más agentes activos, pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$, o mejor para cada uno de los agentes activos incluidos en las mismas. En un aspecto similar, las composiciones descritas en la presente alcanzan una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en las mismas. En otro aspecto similar, las composiciones descritas en la presente alcanzan una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en las mismas. Además, las composiciones de
- 25 suspensión conjunta de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar sustancialmente el rendimiento de la FPF y DPF durante el vaciado de un recipiente de 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 rendimiento original de la FPF o DPF, incluso después de haber sido sometidas a condiciones de degradación acelerada.
- 30 Las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho rendimiento mientras se formulan usando propelentes sin CFC. En aspectos específicos, las composiciones descritas en la presente alcanzan uno o más de una DDU, FPF o DPF dirigidas, mientras se formulan con un medio de suspensión que incluye sólo uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin
- 35 CFC, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antisolventes, agentes solubilizantes, adyuvantes u otro material modificador del propelente.

(i) Medio de suspensión

- 40 El medio de suspensión incluido en una composición descrita en la presente incluye uno o más propelentes. En general, los propelentes adecuados para su uso como medios de suspensión son aquellos gases propelentes que pueden licuarse bajo presión a temperatura ambiente y que, tras la inhalación o uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Además, es deseable que el propelente seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión y

las partículas de agente activo. Los ejemplos de propelentes compatibles incluyen hidrofluoroalcanos (HFAs), compuestos perfluorados (PFCs) y clorofluorocarbonos (CFCs).

5 Los ejemplos específicos de propelentes que pueden usarse para formar el medio de suspensión de las suspensiones conjuntas descritas en la presente 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, monocloro-fluorometano, 1,1 difluoroetano y combinaciones de los mismos. Aún más, los propelentes 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, HFAs), tales como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 ,
10 y $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$; y perfluorocarbonos, tales como CF_3CF_3 y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

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

Además de los fluorocarbonos e hidrofluoroalcanos mencionados anteriormente, también se pueden usar varios
20 clorofluorocarbonos ejemplares y compuestos fluorados sustituidos como medios de suspensión. A este respecto, también pueden utilizarse FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr_2F), FC-31B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141B (CCl_2FCH_3), FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$), FC-152 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$), FC-1112 ($\text{CClF}=\text{CClF}$), FC-1121 ($\text{CHCl}=\text{CFCl}$) y FC-1131 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$), al tiempo
25 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 la presente.

En algunos aspectos, el medio de suspensión puede estar formado por un único propelente. En otros aspectos, se puede
30 usar una combinación de propelentes para formar el medio de suspensión. En algunos aspectos, los compuestos relativamente volátiles pueden mezclarse con componentes de presión de vapor más baja para proporcionar medios de suspensión que tengan características físicas específicas seleccionadas para mejorar la estabilidad o mejorar la biodisponibilidad de los agentes activos dispersos. En algunos aspectos, los compuestos de presión de vapor más baja comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarbonos) que tienen un punto de ebullición mayor que
35 aproximadamente 25°C . En algunos aspectos, los compuestos fluorados de presión de vapor más baja para su uso en el medio de suspensión pueden incluir bromuro de perfluorooctilo $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$, perfluorooctiletano $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ (PFOE), perfluorodecibromuro $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$ (PFDB) o perfluorobutiletano $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$. En ciertos aspectos, estos compuestos de presión de vapor más baja están presentes en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos pueden añadirse directamente al medio de suspensión o pueden asociarse con las partículas en suspensión.
40

El medio de suspensión incluido en las composiciones como se describe en la presente puede estar formado por un propelente o sistema propelente que esté sustancialmente libre de materiales adicionales, que incluyen, por ejemplo, antisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes. Por ejemplo, en algunos aspectos, el medio de suspensión puede estar formado por un propelente o sistema propelente sin CFC, tal como un propelente o sistema

propelente HFA, que esté sustancialmente libre de materiales adicionales. Dichos aspectos simplifican la formulación y fabricación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración respiratoria de los agentes activos incluidos en las composiciones de suspensión conjunta.

5 Sin embargo, en otros aspectos, dependiendo de la selección del propelente, las propiedades de las partículas en suspensión o la naturaleza de los agentes activos a administrar, el medio de suspensión utilizado puede incluir materiales además del propelente o sistema propelente. Dichos materiales adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un
 10 antidisolvente, agente solubilizante, codisolvente o adyuvante adecuado 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 dialquiléter, tal como dimetiléter, con el
 15 propelente en el medio de suspensión. De manera similar, el medio de suspensión puede contener un fluorocarburo volátil. En otros aspectos, se puede agregar uno o ambos de polivinilpirrolidona ("PVP") o polietilenglicol ("PEG") al medio de suspensión. La adición de PVP o PEG al medio de suspensión puede lograr una o más características funcionales
 20 deseadas, y en un ejemplo, se puede añadir PVP o PEG al medio de suspensión como un inhibidor del crecimiento de cristales. En general, cuando se usa un codisolvente o adyuvante volátil, dicho adyuvante o codisolvente puede seleccionarse de materiales hidrocarbonados o fluorocarbonados conocidos y puede representar hasta aproximadamente 1% en 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% en p/p del medio de suspensión. Cuando se incluyen PVP o PEG en el medio de suspensión, tales componentes pueden incluirse
 hasta aproximadamente 1% en p/p, o pueden comprender menos de aproximadamente 0,01%, 0,1% o 0,5% en p/p del medio de suspensión.

(ii) Partículas de agente activo

25 Las partículas del agente activo incluidas en las suspensiones conjuntas descritas en la presente están formadas por un material capaz de dispersarse y suspenderse dentro del medio de suspensión y están dimensionadas para facilitar la administración de partículas respirables desde la suspensión conjunta. En un aspecto, por lo tanto, 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 de aproximadamente 7 µm o menos. En otros aspectos, las partículas del agente
 30 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 rango de aproximadamente 7 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm, y de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 2 µm. En otros aspectos, 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, 4
 35 µm o menos, o 3 µm o menos. En otro aspecto, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 50% del material de partículas del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de aproximadamente 4 µm o menos. En aspectos adicionales, las partículas del agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 50% del material de partículas del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico seleccionado de aproximadamente 3 µm o menos, aproximadamente 2 µm o menos, aproximadamente 1,5 µm o
 40 menos y aproximadamente 1 µm o menos. En otros aspectos adicionales, 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 rango de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 2 µm a aproximadamente 1 µm, aproximadamente 1,3 µm y aproximadamente 1,9 µm.

Las partículas del agente activo pueden estar formadas completamente por el agente activo o pueden formularse para incluir uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En aspectos específicos, un agente activo presente en 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 amplio rango de planos de cara externos. En otro aspecto, las partículas de agente activo pueden incluir un agente activo presente tanto en estado cristalino como amorfo. En otro aspecto más, las partículas del agente activo pueden incluir un agente activo presente sustancialmente en un estado amorfo, es decir, las moléculas del agente activo son en general de naturaleza no cristalina y no tienen una disposición que se repite regularmente en un amplio rango. En otro aspecto adicional, en donde dos o más agentes activos están presentes como partículas de agente activo, todos estos agentes activos pueden estar presentes en forma cristalina o sustancialmente cristalina. En aspectos alternativos con dos o más agentes activos presentes, al menos uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y al menos otro agente activo puede estar presente en un estado amorfo.

15 Cuando las partículas de agente activo descritas en la presente incluyen dos o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes pueden seleccionarse en función de las propiedades químicas y físicas de los agentes activos utilizados. Además, los excipientes adecuados para la formulación de partículas de agente activo incluyen los descritos en la presente en asociación con las partículas en suspensión. En aspectos específicos, por ejemplo, las partículas del agente activo pueden formularse con uno o más de los lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales, o materiales tensioactivos como se describe, por ejemplo, en asociación con las partículas en suspensión.

En otros aspectos, por ejemplo, se puede añadir un agente activo a una solución de uno o más de los lípidos, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales metálicas, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales, o materiales tensioactivos y secados por pulverización en una partícula en suspensión que contiene el agente activo dentro del material que forma la partícula en suspensión.

Se puede emplear cualquier proceso adecuado para conseguir material de agente activo micronizado para uso o inclusión en partículas de agente activo o partículas en suspensión como se describe en la presente. Dichos procesos incluyen, entre otros, micronización mediante procesos de molienda o triturado, procesos de cristalización o recristalización, y procesos que utilizan precipitación de disolventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, liofilización por pulverización o liofilización. Las referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para obtener partículas de agente activo micronizadas se describen, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. No. 6,063,138, la Patente de EE.UU. No. 5,858,410, la Patente de EE.UU. No. 5,851,453, la Patente de EE.UU. No. 5,833,891, la Patente de EE.UU. No. 5,707,634, y la Publicación de Patente Internacional No. WO 2007/009164. Cuando las partículas de agente activo incluyen material de agente activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, se pueden formar partículas de agente activo micronizadas usando uno o más de los procesos anteriores y dichos procesos se pueden utilizar para conseguir partículas de agente activo que tengan una distribución de tamaño y configuración de partículas deseadas.

Las partículas de agente activo pueden proporcionarse en cualquier concentración adecuada dentro del medio de suspensión. Por ejemplo, en algunos aspectos, las partículas de agente activo pueden estar presentes en concentraciones entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml. En ciertos aspectos similares, las partículas de agente activo pueden estar presentes en una concentración seleccionada de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente

20 mg/ml, de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, y de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.

5 Se pueden utilizar diversos agentes terapéuticos o profilácticos como activos en las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente. Los ejemplos de agentes activos incluyen aquellos que pueden administrarse en forma de medicamentos aerosolizados, y los agentes activos adecuados para su uso en las composiciones descritas en la presente incluyen aquellos que pueden presentarse en una forma o formularse de manera dispersable dentro del medio de suspensión seleccionado (por ejemplo, es sustancialmente insoluble o exhibe una solubilidad en el medio de suspensión que mantiene sustancialmente una formulación de suspensión conjunta), es capaz de formar una suspensión 10 conjunta con las partículas en suspensión y está sujeto a una absorción respirable en cantidades fisiológicamente efectivas. Los agentes activos que pueden utilizarse para formar las partículas de agente activo descritas en la presente pueden tener diversas actividades biológicas.

15 Los ejemplos de agentes activos específicos que pueden incluirse son, por ejemplo, beta agonistas de acción corta, por ejemplo, bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pirbuterol, procateterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, tulobuterol, reproterol, ipratropio y epinefrina; agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada ("LABA"), por ejemplo, bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol; agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción ultra prolongada, por ejemplo, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo; corticosteroides, por 20 ejemplo, beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona; antiinflamatorios, por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedano, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, o acetona de triamcinolona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; y antagonistas muscarínicos, incluyendo los 25 antagonistas muscarínicos de acción prolongada ("LAMA"), por ejemplo, glicopirrolato, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, trospio, ipratropio, atropina, benzatropina, u oxitropio.

30 Cuando sea apropiado, los agentes activos proporcionados en la composición, que incluyen, pero no se limitan a, los específicamente descritos en la presente, se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres, solvatos (hidratos), derivados o una base libre. Además, los agentes activos pueden estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica, o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o como mezclas de los mismos. A este respecto, la forma de los agentes activos puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o la estabilidad del agente 35 activo y/o para minimizar la solubilidad del agente activo en el medio de suspensión.

Debido a que las composiciones descritas proporcionan una administración reproducible de dosis muy bajas de agentes activos, en ciertos aspectos, los agentes activos incluidos en las composiciones descritas en la presente pueden seleccionarse de uno o más agentes activos potentes o altamente potentes. Por ejemplo, en ciertos aspectos, las 40 composiciones descritas en la presente pueden incluir uno o más agentes activos potentes que se administrarán a una dosis 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 otros aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una combinación de dos o más agentes activos potentes o altamente potentes que se administrarán a una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 80 μg por dosis, hasta aproximadamente 40 μg

por dosis, hasta aproximadamente 20 µg por dosis, hasta aproximadamente 10 µg por dosis o entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg por dosis. Además, en ciertos aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una combinación de dos o más agentes activos altamente potentes que se administrarán a una dosis seleccionada entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 µg por dosis, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 µg por dosis, y aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 µg por dosis.

En ciertos aspectos, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente activo LABA. En uno de esos aspectos, la composición incluye un agente activo LABA en combinación con un agente activo LAMA o un agente activo corticosteroide. En otro de esos aspectos, la composición incluye un agente activo LAMA en combinación con un agente activo LABA y un corticosteroide. En tales aspectos, un agente activo LABA puede seleccionarse, por ejemplo, de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

El formoterol puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en la presente. 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 racémica. 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 de 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 ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- 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 EE.UU. No. 3,994,974 y la patente de EE.UU. No. 5,684,199. Se describen formas cristalinas específicas, por ejemplo, en WO95/05805, y los isómeros específicos de formoterol se describen en la patente de EE.UU. No. 6,040,344.

En aspectos específicos, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es el fumarato de formoterol, y en uno de esos aspectos, el fumarato de formoterol está presente en forma de dihidrato. Cuando las composiciones descritas en la presente incluyen formoterol, en ciertos aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir formoterol a una concentración que alcanza una dosis administrada seleccionada entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 30 µg, 0,5 µg y aproximadamente 1 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 activación de un MDI. En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada 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 activación de un MDI. Para lograr las dosis administradas como se describen en la presente, en donde las composiciones descritas en la presente incluyen formoterol como agente activo, en aspectos específicos, la cantidad de formoterol incluida en las composiciones puede seleccionarse, por ejemplo, de 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.

5 Las composiciones descritas en la presente incluyen un agente activo antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Los ejemplos de agentes activos LAMA que pueden usarse en las composiciones descritas en la presente incluyen glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo. Las composiciones descritas en la presente incluyen un agente activo LAMA en combinación con agentes activos LABA y corticosteroides.

10 El glicopirrolato puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos, tales como, por ejemplo, los descritos en la presente. Como anticolinérgico, el glicopirrolato 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 de moco. 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), ésteres, 15 solvatos (hidratos) o isómeros seleccionados. 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 de glicopirrolato puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o la estabilidad del glicopirrolato y/o para minimizar la solubilidad del glicopirrolato en el medio de suspensión. Los 20 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 aspectos particulares de las composiciones descritas en la presente, se usa la sal de bromuro de glicopirrolato, específicamente, bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxiifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, que puede prepararse de acuerdo 25 con los procedimientos establecidos en la patente de EE.UU. No. 2,956,062.

En ciertos aspectos, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 100 µg, aproximadamente 15 µg y aproximadamente 80 µg, y aproximadamente 10 µg y aproximadamente 80 µg por 30 activación de un MDI. En otros de esos aspectos, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de hasta aproximadamente 100 µg, hasta aproximadamente 80 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg, o hasta aproximadamente 10 µg por activación de un MDI. En otros aspectos adicionales, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de aproximadamente 9 µg, 18 µg, 36 µg y 72 µg por activación del MDI. Para lograr las dosis administradas 35 como se describen en la presente, en donde las composiciones descritas en la presente incluyen glicopirrolato como agente activo, en aspectos específicos, la cantidad de glicopirrolato incluida en las composiciones puede seleccionarse, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,04 mg/ml y aproximadamente 2,25 mg/ml.

40 Las composiciones descritas en la presente incluyen un corticosteroide. Dichos agentes activos pueden seleccionarse, por ejemplo, de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas. En tales aspectos, las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide en combinación con un agente activo LAMA y un LABA. Cuando las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide, en aspectos particulares, se puede seleccionar mometasona.

Se conocen y describen mometasona, sales farmacéuticamente aceptables de mometasona, tales como furoato de mometasona, y la preparación de tales materiales, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 4,472,393, la patente de EE.UU. No. 5,886,200, y la patente de EE.UU. No. 6,177,560. La mometasona es adecuada para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en la presente (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 5,889,015, la patente de EE.UU. No. 6,057,307, la patente de EE.UU. No. 6,057,581, la patente de EE.UU. No. 6,677,322, la patente de EE.UU. No. 6,677,323 y la patente de EE.UU. No. 6,365,581).

Cuando las composiciones descritas en la presente incluyen mometasona, en aspectos particulares, las composiciones incluyen mometasona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada objetivo seleccionada de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 400 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 100 µg, y aproximadamente 50 µg y aproximadamente 100 µg, por activación de un MDI. En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir mometasona, que incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada objetivo seleccionada de hasta aproximadamente 400 µg, hasta aproximadamente 200 µg, o hasta aproximadamente 100 µg por activación de un MDI.

En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente incluyen un corticosteroide seleccionado de fluticasona y budesonida. Tanto la fluticasona como la budesonida son adecuadas para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como las descritas en la presente. La fluticasona, las sales farmacéuticamente aceptables de fluticasona, tales como el propionato de fluticasona, y la preparación de tales materiales se conocen y describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 4,335,121, la patente de EE.UU. No. 4,187,301, y la patente de EE.UU. Pub. No. US2008125407. La budesonida también es bien conocida y se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 3,929,768. En ciertos aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada objetivo seleccionada entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 175 µg, y entre aproximadamente 80 µg y aproximadamente 160 µg por activación de un MDI. En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada objetivo seleccionada de hasta aproximadamente 175 µg, hasta aproximadamente 160 µg, hasta aproximadamente 100 µg, o hasta aproximadamente 80 µg por activación de un MDI. En aspectos particulares, las composiciones descritas en la presente pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar la dosis administrada objetivo seleccionada entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 240 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 120 µg, y entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por activación de un MDI. En otros aspectos, las composiciones descritas en la presente pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada dirigida seleccionada de hasta aproximadamente 240 µg, hasta aproximadamente 120 µg, o hasta aproximadamente 50 µg por activación de un MDI.

En cada aspecto, una composición como se describe en la presente incluye dos o más agentes activos. En algunos aspectos, las composiciones incluyen una combinación de dos o más especies de partículas de agente activo que se

pueden suspender conjuntamente con una sola especie de partículas en suspensión. Alternativamente, una composición puede incluir dos o más especies de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión. Como otra alternativa más, las composiciones como se describen en la presente pueden incluir una única especie de partículas de agente activo suspendidas con una única especie de partículas en suspensión, en donde la única especie de partículas de agente activo incorpora uno o más agentes activos y la única especie de partículas en suspensión incorpora uno o más agentes activos. Aún más, una composición como se describe en la presente puede incluir dos o más agentes activos combinados dentro de una única especie de partícula de agente activo. Por ejemplo, cuando las partículas del agente activo se formulan usando uno o más excipientes o adyuvantes además del material del agente activo, tales partículas del agente activo pueden incluir partículas individuales que incluyen dos o más agentes activos diferentes.

(iii) Partículas en suspensión

Las partículas en suspensión incluidas en las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente actúan 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 a partir de material farmacológicamente inerte que es aceptable para la inhalación y es sustancialmente insoluble en el propelente seleccionado. Generalmente, la mayoría de las partículas en suspensión se dimensionan dentro de un rango respirable. En aspectos particulares, por lo tanto, el DMMA de las partículas en suspensión no será superior a aproximadamente 10 μm , pero no será inferior a aproximadamente 500 nm. En un aspecto alternativo, el DMMA de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 750 nm. En otro aspecto más, el DMMA de las partículas en suspensión está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3 μm . Cuando se usa en un aspecto para administración nasal de un MDI, el DMMA de las partículas en suspensión está entre 10 μm y 50 μm .

Con el fin de conseguir partículas en suspensión respirables dentro de los rangos de DMMA descritos, las partículas en suspensión exhibirán típicamente un diámetro óptico mediano en volumen entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 50 μm . En un aspecto, las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico mediano en volumen que no excede aproximadamente 25 μm . En otro aspecto, las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico mediano 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 .

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

La cantidad relativa de partículas en suspensión a las partículas del agente activo se selecciona para lograr una suspensión conjunta como se contempla en la presente. Se puede lograr una composición de suspensión conjunta en donde la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, excede la de las partículas de agente activo. Por ejemplo, en aspectos específicos, la relación de la masa total de las partículas en suspensión 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 a la masa total de partículas de 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 de agente activo utilizadas. En otros aspectos, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas del agente activo puede seleccionarse de 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.

En otros aspectos, la cantidad de partículas en suspensión, según lo medido en masa, es menor que la de las partículas del agente activo. Por ejemplo, en aspectos 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 algunos aspectos, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o igualarse a la masa total de las partículas del agente activo.

Las partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en la presente pueden estar formadas por uno o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración por inhalación y que no se degradan o disuelven sustancialmente en el medio de suspensión. En un aspecto, las microestructuras perforadas, como se definen en la presente, pueden usarse como partículas en suspensión. Los excipientes ejemplares que pueden usarse en la formulación de partículas en suspensión descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, (a) carbohidratos, por ejemplo, monosacáridos, tales como la fructosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como la sacarosa, lactosa, trehalosa, celobiosa, y similares; ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina; y polisacáridos, tales como la rafinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, quitina, quitosano, inulina, y similares; (b) aminoácidos, tales como la alanina, glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, y similares; (c) sales metálicas y orgánicas preparadas a partir de ácidos orgánicos y bases, tales como el citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina, y similares; (d) péptidos y proteínas, tales como el aspartamo, trileucina, albúmina sérica humana, colágeno, gelatina, y similares; (e) alditoles, tales como el manitol, xilitol, y similares; (f) polímeros sintéticos o naturales, o combinaciones de los mismos, tales como las polilactidas, polilactida-glicólidos, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, polianhídridos, polilactamas, polivinilpirrolidonas, ácido hialurónico, polietilenglicoles; y (g) tensioactivos, incluyendo 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. En aspectos particulares, las partículas en suspensión pueden incluir una sal de calcio, tal como cloruro de calcio, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 7,442,388.

Además, los fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas pueden usarse en la preparación de partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en la presente. En aspectos particulares, el fosfolípido elegido tendrá una transición de fase de gel a cristal líquido de más de aproximadamente 40°C. Los fosfolípidos ejemplares 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 de acilo de 16 C o 18 C (palmitoilo y estearoilo). Los fosfolípidos ejemplares incluyen fosfoglicéridos, tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, disteroilfosfatidilcolina,

diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidil glicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, y fosfatidilinositales saturados de cadena larga. Se describen excipientes adicionales en la Publicación de Patente Internacional No. WO 96/32149 y las patentes de EE.UU. Nos. 6,358,530, 6,372,258 y 6,518,239.

5

En aspectos particulares, las partículas en suspensión pueden formarse usando uno o más lípidos, fosfolípidos o sacáridos, como se describe en la presente. En algunos aspectos, las partículas en suspensión incluyen uno o más tensioactivos. El uso de partículas en suspensión formadas de 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 la presente, tales como, por ejemplo, las partículas en suspensión formadas usando uno o más lípidos, pueden formarse para exhibir una rugosidad superficial (aspereza) deseada, que puede reducir aún más las interacciones entre partículas y mejorar la aerosolización reduciendo el área superficial disponible para la interacción partícula-partícula. En aspectos adicionales, si es adecuado, un lípido que se produce naturalmente en el pulmón podría usarse para formar las partículas en suspensión, como tales partículas en suspensión que tienen el potencial de reducir la opsonización (y, por lo tanto, 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 la presente pueden seleccionarse para aumentar la estabilidad de almacenamiento del agente activo seleccionado, similar a la descrita en la publicación de patente internacional No WO 2005/000267. Por ejemplo, en un aspecto, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes de estabilización de vidrio farmacéuticamente aceptables que tienen una transición vítrea ("Tg", por sus siglas en inglés) de al menos 55°C, al menos 75°C o al menos 100°C. Los formadores de vidrio adecuados para usar en las composiciones descritas en la presente 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. Se describen ejemplos de excipientes formadores de vidrio adicionales en las patentes de EE.UU. Nos. RE 37,872, 5,928,469, 6,258,341, y 6,309,671.

Las partículas en suspensión pueden diseñarse, dimensionarse y conformarse según se desee para proporcionar características de estabilidad y de administración de agente activo deseables. En un aspecto ejemplar, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se describe en la presente. Cuando se usan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en la presente, se pueden formar usando uno o más excipientes como se describe en la presente. Por ejemplo, en aspectos 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 un aspecto, las microestructuras perforadas incluyen más de aproximadamente 10% en p/p de tensioactivo.

En algunos aspectos, las partículas en suspensión pueden prepararse formando una emulsión de aceite en agua, usando un aceite de fluorocarbono (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 homogenizador de alta presión para reducir el tamaño de 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 un solo paso 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 vías de administración, incluida la inhalación. Las condiciones de funcionamiento del secador por pulverización (tales 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 produciendo un rendimiento de las microestructuras secas resultantes. Dichos métodos de producción de microestructuras perforadas ejemplares se describen en la patente de EE.UU. No. 6,309,623 de Weers et al.
- 5
- 10 Las microestructuras perforadas como se describe en la presente 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 a partir de la composición después de congelarse. Este proceso permite el secado sin temperaturas elevadas. En otros aspectos adicionales, las partículas en suspensión pueden producirse usando un proceso de liofilización por pulverización, tal como se describe en la patente de EE.UU. 5,727,333.
- 15
- Además, las partículas en suspensión como se describe en la presente pueden 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 un aspecto, pueden usarse 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 en volumen basados en poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). El ácido poliglicólico ("PGA", por sus siglas en inglés), el ácido poliáctico ("PLA", por sus siglas en inglés) 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", por sus siglas en inglés), que incorporan un tensioactivo, tal como dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC", por sus siglas en inglés).
- 20
- 25
- Otros posibles candidatos de polímeros para uso 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, tales como alcoholes polivinílicos, 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.
- 30
- Las composiciones descritas en la presente 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 uno o más agentes activos incorporados 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 la presente.
- 35
- 40 Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en aspectos específicos, las composiciones descritas en la presente inhiben una o más de la floculación, la agregación y la transformación mediada por solución del material del agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente son adecuadas para la administración respiratoria mediante un MDI de una manera que logre la uniformidad de la dosis administrada ("DDU") deseable de cada

agente activo incluido en una combinación de dos o más agentes activos, incluso con combinaciones que incluyen activos potentes y altamente potentes. Como se ilustra en detalle en los Ejemplos incluidos en la presente, incluso cuando se administran dosis muy bajas de dos o más agentes activos, las composiciones descritas en la presente pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un recipiente de MDI. En uno de esos aspectos, las composiciones descritas en la presente alcanzan una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un recipiente de MDI. En otro aspecto más, las composiciones descritas en la presente logran una DDU para el agente activo de $\pm 20\%$, o mejor, para cada agente activo durante el vaciado de un recipiente de MDI.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también sirven para preservar sustancialmente el rendimiento de la FPF y DPF durante el vaciado de un recipiente de 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 rendimiento original de la FPF y DPF durante el vaciado de un recipiente de MDI, incluso después de haber sido sometidas a condiciones de degradación acelerada. Las composiciones descritas en la presente proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho rendimiento mientras se formulan usando propelentes sin CFC y eliminan o evitan sustancialmente los efectos farmacéuticos a menudo experimentados con composiciones que incorporan múltiples agentes activos. En aspectos específicos, las composiciones descritas en la presente alcanzan uno de o todos los resultados deseados de DDU, FPF y DPF mientras se formulan con un medio de suspensión que incluye sólo uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin CFC, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antisolventes, agentes solubilizantes, adyuvantes u otro material modificador de propelente.

En un aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , en donde la primera y segunda especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera y segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1 y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster,

isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% en volumen de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende budesonida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato de la misma, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% en volumen de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

Sólo con fines informativos, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 20 µg por activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una

tercera especie de partículas de agente activo que comprende budesonida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de la misma, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% en volumen de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de la misma, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 100 µg por activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En uno de esos aspectos, al menos el 90% en volumen de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo exhiben un diámetro óptico menor que 7 µm, y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

Sólo con fines informativos, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 20 µg por activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de la misma, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente

para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 100 µg por activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% en volumen de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente exhibe un diámetro óptico menor que 7 µm, y la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que incorporan un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm y se asocian con la primera y segunda especie de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% de la primera y segunda especie de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especie de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que incorporan budesonida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde las partículas en suspensión incluyen budesonida suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por activación del inhalador de dosis medida, exhibe un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10

5 μm , y se asocia con la primera y segunda especies de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% de la primera y segunda especie de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 μm , y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especie de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

10 En otro aspecto, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que incorporan mometasona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de la misma, en donde las partículas en suspensión incluyen suficiente mometasona para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre aproximadamente 20 μg y aproximadamente 100 μg por activación del inhalador de dosis medida, exhibe un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , y se asocia con la primera y segunda especies de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% de la primera y segunda especie de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 μm , y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especie de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

30 Sólo con fines informativos, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre aproximadamente 5 μg y aproximadamente 20 μg por activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que incorporan un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm y se asocian con la primera y segunda especies de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% de la primera y segunda especie de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 μm , y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especie de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

Sólo con fines informativos, una composición de suspensión conjunta que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida incluye lo siguiente: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 20 µg por activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que incorporan budesonida, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde las partículas en suspensión incluyen budesonida suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por activación del inhalador de dosis medida, exhibe un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, y se asocia con la primera y segunda especies de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta. En un aspecto similar, al menos el 90% de la primera y segunda especie de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico inferior a 7 µm, y la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especie de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

III. Sistemas de inhaladores de dosis medida

Como se describe en relación con los métodos proporcionados en la presente, las composiciones de suspensión conjunta descritas en la presente pueden usarse en un sistema MDI. Los MDIs están configurados para administrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En un aspecto, 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 la presente, que incluyen un medio de suspensión, al menos una especie de partículas de agente activo y al menos una especie de partículas en suspensión. El recipiente usado en el MDI puede tener cualquier configuración adecuada, y en un aspecto ejemplar, 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 activa el cartucho.

Dentro de un cartucho ejemplar hay una válvula dosificadora que incluye una cámara dosificadora capaz de contener un volumen definido de la formulación (por ejemplo, 63 µl 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 activa. El accionador retiene el recipiente y también puede incluir un puerto con una boquilla del accionador para recibir el vástago de la válvula dosificadora. Cuando se acciona, el volumen especificado de formulación se desplaza 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

Se proporcionan en la presente métodos para formular una composición farmacéutica para la administración respiratoria de al menos dos agentes activos. En un aspecto, el método implica los pasos de proporcionar un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agente activo y una o más especies de partículas en suspensión, y combinar dichos constituyentes para formar una composición en la que las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se ubican conjuntamente con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión de tal manera que se forme una suspensión conjunta como se describe en la presente. En uno de esos aspectos, la asociación de las partículas del agente activo y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente. Como se entenderá, un método para formular una composición farmacéutica como se describe en la presente puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agente activo en combinación con una o más especies de partículas en suspensión. En aspectos adicionales, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas en suspensión en combinación con dos o más especies de partículas de agente activo de una manera que da como resultado una suspensión conjunta. En incluso otros aspectos, una o más especies de partículas de agente activo se pueden combinar con una o más especies de partículas en suspensión, como se describe en la presente. En aspectos particulares, el material del agente activo incluido en las partículas del agente activo se selecciona de uno o más de los agentes activos LABA, LAMA o corticosteroides. En ciertos aspectos, las partículas de agente activo consisten esencialmente en material de agente activo y están libres de excipientes, adyuvantes, estabilizadores, etc.

En aspectos específicos de los métodos para proporcionar una composición estabilizada de una combinación de dos o más agentes activos, la presente descripción proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución de los agentes activos en una composición farmacéutica para administración pulmonar. En un aspecto, se obtiene un medio de suspensión como se describe en la presente, tal como un medio de suspensión formado por un propelente de HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como se describe en la presente. También se obtienen partículas de agente activo, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agente activo se combinan para formar una suspensión conjunta en la que las partículas de agente activo se asocian con partículas en suspensión y se ubican conjuntamente con las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. En comparación con las partículas de agente activo contenidas en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha encontrado que las suspensiones conjuntas de acuerdo con la presente descripción exhiben una mayor tolerancia a la transformación de 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 aspectos adicionales, los métodos para formar composiciones estabilizadas que incluyen dos o más agentes activos para administración pulmonar incluyen preservar la FPF y/o DPF de la composición durante el vaciado de un recipiente de MDI. En aspectos específicos de los métodos para preservar la FPF y/o DPF proporcionada por una composición farmacéutica para administración pulmonar, se proporciona una suspensión conjunta respirable como se describe en la presente que es capaz de mantener la DPF y/o la FPF dentro de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o incluso $\pm 5\%$ de la DPF y/o FPF inicial, respectivamente, durante el vaciado de un recipiente de MDI. Tal rendimiento se puede lograr cuando se incorporan dos o más agentes activos en la suspensión conjunta e incluso después de que la suspensión conjunta se somete a condiciones de degradación acelerada. En un aspecto, se obtiene un medio de suspensión como se describe en la presente, tal como un medio de suspensión formado por un propelente de HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como se describe en la presente. También se obtienen partículas de agente activo, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agente activo se combinan para formar una suspensión conjunta en la que las partículas de agente activo se asocian con partículas en suspensión y se colocan conjuntamente 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 suspensión conjunta mantiene una DPF 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 múltiples eventos de ciclos de temperatura.

5 Se describen métodos para preparar un MDI para la administración respiratoria de dos o más agentes activos. En ciertos aspectos, dicho método puede incluir cargar un recipiente, como se describe en la presente, con partículas de agente activo y partículas en suspensión. Se puede conectar una válvula de accionador a un extremo del recipiente y sellar el recipiente. La válvula de accionador puede estar adaptada para dispensar una cantidad medida de los agentes activos incluidos en la composición de suspensión conjunta por activación del MDI. El recipiente puede cargarse con un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, tal como un propelente como se describe en la presente, con lo cual las
10 partículas de agente activo y las partículas en suspensión producen una suspensión conjunta estable en el medio de suspensión.

En los métodos que implican la administración respiratoria de dos o más agentes activos usando las composiciones descritas en la presente, las composiciones pueden administrarse mediante un MDI. Por lo tanto, en aspectos particulares
15 de tales métodos, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en la presente, y se administran dos o más agentes activos a un paciente mediante administración respiratoria a través de la activación del MDI. Por ejemplo, en un aspecto que involucra la administración pulmonar de dos o más agentes activos, 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 activa el cartucho del MDI. Cuando se acciona,
20 el volumen especificado de formulación se desplaza 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 un aspecto, la dosis de cada agente activo administrado durante el vaciado de un recipiente de MDI no es más de 30% mayor que la dosis media administrada y no es menos de 30% menor que la dosis administrada media. Por lo tanto, también se proporcionan métodos para lograr una DDU deseada de dos o más agentes activos administrados desde un MDI. En tales aspectos, el método puede incluir
25 lograr una DDU para cada uno de los dos o más agentes activos administrados desde un MDI seleccionada 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 durante el vaciado del recipiente de MDI desde el cual se administra la composición de suspensión conjunta.

En la presente se proporcionan métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar
30 inflamatoria u obstructiva. En dichos métodos se incluye la administración pulmonar de una composición farmacéutica descrita en la presente, y en ciertos aspectos, 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, por ejemplo, los agentes activos descritos en la presente. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden usarse para tratar una
35 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 obstruida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema y cualquier otra enfermedad, afección, rasgo, genotipo o fenotipo respiratorio que pueda responder a la administración de combinaciones de agentes activos descritos en la presente. En ciertos aspectos, las composiciones
40 farmacéuticas descritas en la presente pueden usarse en el tratamiento de la inflamación y obstrucción pulmonar asociada con la fibrosis quística.

Además, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administradas desde un MDI proporcionan un rendimiento farmacodinámico (FD) deseable. En aspectos particulares, la administración pulmonar de

las composiciones farmacéuticas descritas en la presente da como resultado una mejora rápida y significativa en la capacidad pulmonar, que puede caracterizarse por una mejora en el volumen espiratorio forzado en un segundo ("FEV₁", por sus siglas en inglés) del paciente. Por ejemplo, se proporcionan métodos para lograr un aumento clínicamente relevante en el FEV₁, en donde dichos métodos incluyen proporcionar una composición de suspensión conjunta que comprende dos o más agentes activos, en donde al menos uno de esos agentes activos se selecciona de un agente activo LABA, LAMA o corticosteroide, como se describe en la presente, y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar mediante un MDI. Para los propósitos de la presente descripción, un aumento clínicamente relevante en el FEV₁ es cualquier aumento de 100 ml o más, y en ciertos aspectos de los métodos descritos en la presente, la administración de composiciones de acuerdo con la presente descripción al paciente da como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ dentro de 1 hora o menos. En otros aspectos, los métodos para administrar una composición como se describe en la presente a un paciente mediante un MDI dan como resultado un aumento clínicamente significativo en el FEV₁ dentro de 0,5 horas o menos.

Se proporcionan métodos para lograr un aumento en el FEV₁ mayor que 100 ml. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente incluyen 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. Los métodos descritos en la presente 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.

Se proporcionan métodos para lograr y mantener un aumento clínicamente significativo en el FEV₁. En aspectos particulares, tras la administración de una dosis única de una combinación de agentes activos formulada en una composición como se describe en la presente a un paciente mediante un MDI, 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. El aumento en FEV₁ puede seleccionarse entre un aumento de 150 ml o más, 200 ml o más y 250 ml o más, y el aumento en 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.

Las composiciones, sistemas y métodos descritos en la presente no sólo son adecuados para lograr un rendimiento farmacodinámico deseable en cortos períodos de tiempo, sino que lograrán tales resultados en un alto porcentaje de pacientes. Por ejemplo, en la presente se proporcionan 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, los métodos para lograr un aumento del 10% o más en el FEV₁ en un paciente incluyen proporcionar una composición de suspensión conjunta que comprende una combinación de agentes activos como se describe en la presente, y administrar dicha composición mediante un MDI a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar. 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. 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 aún otros métodos, 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 todavía otros métodos, 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 descritos en la presente facilitan el tratamiento de pacientes que experimentan inflamación u obstrucción pulmonar, en donde dichos métodos incluyen proporcionar una composición de suspensión conjunta que comprende una combinación de agentes activos como se describe en la presente y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar mediante un MDI, y la administración de la composición mediante un MDI da como resultado que los pacientes experimenten un aumento con respecto al valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 ml o un aumento del 12% o más con respecto al valor inicial en el FEV₁ junto con un aumento total en el FEV₁ de al menos 150 ml. En ciertos métodos similares, la administración de la composición da como resultado un aumento con respecto al valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 ml o un aumento del 12%, o mayor, con respecto al 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 similares, la administración de la composición da como resultado un aumento con respecto al valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 ml o un aumento del 12%, o más, con respecto al 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 con respecto al valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 ml o un aumento del 12%, o más, con respecto al 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 1,5 horas, o menos, 2 horas, o menos, 2,5 horas, o menos, y 3 horas, o menos, en el 70% o más de los pacientes. En aún otros métodos, la administración de la composición da como resultado un aumento con respecto al valor inicial en el FEV₁ de al menos 200 ml o un aumento del 12%, o más, con respecto al 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.

Ejemplo 1 (referencia)

Se preparó y evaluó una composición de suspensión conjunta ejemplar como se describe en la presente. La composición incluyó una combinación de agentes activos de glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF). El GP estaba presente en el propelente como partículas de agente activo cristalinas y micronizadas. Se suspendió conjuntamente con partículas en suspensión secadas por pulverización que incluyeron FF dispuesto dentro del material que forma la partícula en suspensión. Para lograr esto, se disolvió FF en la materia prima utilizada para fabricar las partículas en suspensión basadas en lípidos.

Las partículas del agente activo GP se formaron micronizando glicopirrolato usando un molino de chorro. La distribución de tamaño de partícula de las partículas del agente activo de glicopirrolato se determinó mediante difracción láser usando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser, modo de difracción Fraunhofer, equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). El 50% en volumen de las partículas de agente activo exhibió un diámetro óptico menor de 1,7 μm , y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 3,5 μm .

Las partículas en suspensión que contienen FF se fabricaron de la siguiente manera: Se prepararon 654 ml de una emulsión de fluorocarbono en agua de bromuro de perfluorooctilo ("PFOB", por sus siglas en inglés) estabilizada por un fosfolípido; se homogenizaron 26,5 g del fosfolípido, 1,2-disteroil-sn-glicero-3-fosfocolina ("DSPC", por sus siglas en inglés) y 2,4 g de cloruro de calcio en 276 ml de agua caliente (80°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y se añadieron 142 ml de PFOB lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante se homogenizó

adicionalmente usando un homogenizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 5 pasadas. Se disolvieron 552 mg de FF en 273 ml de agua tibia (50°C) y la mayor parte de la solución se combinó con la emulsión usando un mezclador de alto cizallamiento. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada de 95°C; temperatura de salida de 68°C; velocidad de alimentación de emulsión de 2,4 ml/min; y flujo total de gas de 498 l/min. La fracción de masa final de formoterol en el polvo secado por pulverización fue del 2%.

Un segundo lote de partículas en suspensión que contienen FF se fabricó de manera similar. La fracción de masa de FF en el polvo secado por pulverización fue del 1% para este lote. Se fabricó un tercer lote de partículas en suspensión sin FF.

La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión (diámetro de volumen medio (“VMD”, por sus siglas en inglés)) se determinó mediante difracción láser. Para ambos lotes de partículas en suspensión que contienen FF, el 50% en volumen fue menor que 3,5 µm y la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 1,7. Para las partículas en suspensión sin FF, el 50% en volumen fue menor que 3,2 µm y la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 1,8.

Los MDIs que contenían FF, GP o ambos se prepararon pesando las masas objetivo de partículas de agente activo y partículas en suspensión en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (“FEP”, por sus siglas en inglés) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 ml. Los recipientes se sellaron por rebordeado 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) mediante sobrepresión a través del vástago de la válvula. Las concentraciones de suspensión resultantes y la dosis administrada objetivo suponiendo una deposición del accionador del 20% se proporcionan en la Tabla 1a para tres configuraciones diferentes (configuraciones 1A a 1C). Después de inyectar el propelente, 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).

Tabla 1a: Configuraciones de las suspensiones conjuntas de combinación de glicopirrolato - fumarato de formoterol del Ejemplo 1

| # | GP | Partícula en suspensión 1 | | Partícula en suspensión 2 | | Relación de partículas suspensión a partículas activo del | Dosis de ex- accionador | |
|----|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|---------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|--|
| | C _s [mg/ml] | Contenido de FF | C _s [mg/ml] | C _s [mg/ml] | GP [µg] | | FF [µg] | |
| 1A | 0,48 | 1,9 % | 3,2 | - | 6,7 | 24 | 3,2 | |
| 1B | | 1 % | 6,4 | - | 13,3 | | | |
| 1C | | 1,9 % | 3,2 | 3,2 | 13,3 | | | |

Los MDIs llenos se almacenaron con válvula en dos condiciones diferentes: refrigerados a 5°C sin envoltura y a temperatura ambiente controlada a 25°C/60% de HR con una envoltura de aluminio. El rendimiento del aerosol y las pruebas de uniformidad de la dosis administrada se llevaron a cabo en diferentes momentos. El rendimiento del aerosol se evaluó 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”, por sus siglas en inglés) operado a un caudal de 30 L/min para determinar la distribución del tamaño de partícula. Los recipientes de muestra se colocaron en un accionador con dos activaciones residuales y dos activaciones adicionales de cebado residuales. Se recolectaron cinco activaciones en el NGI con un paso de USP unido. La válvula, el accionador, el paso, las ventosas 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 fármacos. La fracción de partículas finas se definió utilizando la suma de las etapas 3 a través del filtro. La uniformidad de la dosis administrada mediante pruebas de uso se realizó usando un aparato de muestreo de uniformidad de la dosis como se describe en USP <601>. Los inhaladores se situaron y cebaron como se describió anteriormente. Se recolectaron y analizaron dos activaciones al comienzo, a la mitad y al final del uso.

5

No se observaron tendencias en el rendimiento del aerosol o la uniformidad de la dosis administrada durante el estudio (3 meses) o en función de la temperatura de almacenamiento. Por lo tanto, todos los resultados de las pruebas de rendimiento de aerosoles se agruparon. La Tabla 1b enumera el rendimiento promedio de las diferentes configuraciones. La dosis de partículas finas es la suma de la masa recogida en las etapas 3 para filtrar el impactador, normalizada por la dosis medida. El rendimiento promedio de aerosol para las tres configuraciones fue equivalente.

10

Tabla 1b: Rendimiento promedio de aerosol para suspensiones conjuntas en el Ejemplo 1

| # | DMMA en μm | | DPF en % | |
|----|-----------------------|-----|----------|----|
| | FF | GP | FF | GP |
| 1A | 2,8 | 3,4 | 52 | 44 |
| 1B | 2,9 | 3,6 | 51 | 45 |
| 1C | 2,9 | 3,6 | 51 | 45 |

15

La uniformidad del contenido de la dosis se probó a través de la vida útil del recipiente para ambos activos del producto de combinación. Las Figuras 1 y 2 muestran la dosis del ex-accionador para la configuración 1A y 1B, respectivamente, normalizada por las dosis medidas reales del recipiente. Suponiendo una deposición del accionador del 20%, las dosis objetivo del ex-accionador para ambos activos fueron del 80%. Las dosis individuales de FF y GP están representadas por puntos y triángulos, respectivamente. La línea cerrada indica la media de las dosis de formoterol, y la línea discontinua indica la media de las dosis de glicopirrolato. Las Figuras 3 y 4 muestran la relación de las dosis del ex-accionador normalizadas para la configuración 1A y 1B, respectivamente. El resultado indica que la relación de dosis permaneció constante durante la vida útil del recipiente. Además, la variabilidad de la relación de dosis es mucho más baja que la de las dosis individuales, lo que indica que se formó y mantuvo una suspensión conjunta con una relación de portador a activo constante durante la vida útil del recipiente.

20

25

Los resultados muestran que, cuando se formulan de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente, se forman suspensiones conjuntas de productos combinados con partículas en suspensión que contienen uno de los ingredientes farmacéuticos activos, en este caso FF. Las relaciones de partícula en suspensión a partícula de agente activo se pueden ajustar para lograr una uniformidad de contenido de dosis objetivo mientras se mantiene un rendimiento de aerosol similar.

30

Ejemplo 2

Los MDIs que contenían FF, GP o ambos se prepararon a concentraciones objetivo de 2,4 y 18 μg por activación para FF y GP, respectivamente. El agente activo GP se micronizó y tenía valores de d_{10} , d_{50} , d_{90} y un alcance de 0,6, 1,7, 3,6 y 1,9 μm respectivamente, según lo medido por difracción láser como se describe en el Ejemplo 1. El FF se incorporó en partículas en suspensión secadas por pulverización y se preparó como se describe en el Ejemplo 1, con una composición de 2% de FF, 91,5% de DSPC y 6,5% de CaCl_2 . Los MDIs de GP, FF y GP + FF se prepararon pesando las masas objetivo de partículas de agente activo y partículas en suspensión en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 ml. Los recipientes se sellaron por rebordeado con válvulas de 50 μl (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-

35

40

tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) mediante sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, 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).

5

Se evaluaron la estabilidad del aerosol a largo plazo y las características de administración de las composiciones de MDI. En particular, la distribución del tamaño de partícula de aerosol y las características de la dosis administrada de tales composiciones se evaluaron de acuerdo con USP <601> como se describe en el Ejemplo 1, en diversas condiciones y, en algunos casos, durante períodos de tiempo que se extienden hasta 12 meses. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 5, la uniformidad de la dosis administrada proporcionada por las composiciones preparadas según el Ejemplo 1 se conservó sustancialmente, incluso después de 12 meses de almacenamiento de tales composiciones a 5°C o después de 4,5 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para muestras almacenadas dentro de bolsas de papel de aluminio para minimizar la entrada de agua en el recipiente de MDI (es decir, "almacenamiento protegido").

10

15

El rendimiento del aerosol de tales composiciones también se evaluó durante las condiciones de almacenamiento sin protección que se extienden hasta 12 meses y las condiciones de almacenamiento protegido que se extienden hasta 6 meses. Como se muestra en la Figura 6, las distribuciones de tamaño de partícula de GP y FF proporcionadas por esta composición de suspensión conjunta se conservaron sustancialmente después de 12 meses de almacenamiento protegido a 5°C y seis meses de condiciones de almacenamiento sin protección a 25°C y 60% de HR. Como se muestra en la Figura 7, incluso en condiciones de estrés (40°C, 75% de HR), las composiciones no mostraron una degradación notable en la distribución del tamaño de partícula de GP y FF administrada desde los inhaladores de dosis medida después de seis meses.

20

25

Para evaluar si la combinación de GP y FF dentro de una formulación única puede dar 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 suspensión conjunta se evaluaron en relación con las composiciones en suspensión que incluyen sólo un agente activo único.

30

Como se puede ver en la Figura 8, el rendimiento del aerosol de la composición de suspensión conjunta que incluye tanto el agente activo GP como el FF no fue diferente del rendimiento del aerosol logrado por las composiciones en suspensión que incluyen GP o FF solo, demostrando que las propiedades del aerosol de los agentes activos individuales son sustancialmente las mismas cuando se logran a partir de las suspensiones conjuntas de combinación de componente único o doble.

35

Ejemplo 3 (referencia)

La farmacocinética y la seguridad de un inhalador combinado de dosis medida de suspensión conjunta que contiene glicopirrolato y fumarato de formoterol se evaluaron en un ensayo clínico. El ensayo clínico fue un estudio cruzado unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dosis única, de cuatro períodos, de cuatro tratamientos, utilizado para evaluar cuatro tratamientos inhalados administrados por MDI. Los cuatro tratamientos incluyeron un aerosol de inhalación de fumarato de formoterol (FF), un aerosol de inhalación de glicopirrolato (GP), un aerosol de inhalación de GP + FF y la administración consecutiva del aerosol de inhalación de GP seguido inmediatamente de la administración del aerosol de inhalación de FF. El aerosol de inhalación de GP + FF, así como el aerosol de inhalación de FF y el aerosol de inhalación de GP se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. El aerosol de inhalación de GP + FF también fue etiquetado como

40

la combinación “fija” de GP y FF, mientras que el tratamiento que requería la administración consecutiva del aerosol de inhalación de GP seguido inmediatamente por la administración del aerosol de inhalación de FF fue etiquetado como la combinación “suelta” de GP y FF.

5 Los sujetos fueron aleatorizados en el estudio y se les asignó una de las cuatro secuencias de tratamiento, en donde cada secuencia de tratamiento incluía los cuatro tratamientos del estudio. Cada sujeto recibió cuatro tratamientos de dosis única separados por entre 7 y 21 días. Dieciséis sujetos fueron inscritos y analizados con respecto a la seguridad. Tres sujetos fueron excluidos del análisis FC como resultado de no recibir uno o más de los cuatro tratamientos, y otros dos sujetos fueron excluidos del análisis FC como no evaluables debido a errores de dosificación derivados de una mala técnica de inhalación.

El aerosol de inhalación de GP + FF se administró para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro activaciones, 18 µg de GP y 2,4 µg de FF por activación). El aerosol de inhalación de GP se administró para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP (cuatro activaciones, 18 µg de GP por activación).

15 El aerosol de inhalación de FF se administró para proporcionar a cada sujeto una dosis de 9.6 µg de FF (cuatro activaciones, 2.4 µg de FF por activación). Para propósitos de estudio ciego, cada uno de los tres tratamientos anteriores fue precedido por cuatro activaciones de MDI de placebo. La combinación suelta de aerosol de inhalación de GP seguido de aerosol de inhalación de FF se administró para proporcionar a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro activaciones, 18 µg de GP por activación seguido de cuatro activaciones adicionales, 2,4 µg de FF por activación).

Las combinaciones sueltas y fijas de GP y FF fueron seguras y bien toleradas, y la combinación fija proporcionó un perfil de seguridad similar al observado para los otros tres tratamientos evaluados en el ensayo. Se recolectaron muestras de sangre antes de la dosis y a los 2, 5, 15 y 30 minutos, así como 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis para determinar las concentraciones plasmáticas de GP y FF que se utilizaron para calcular varios parámetros FC. Los perfiles de tiempo de concentración plasmática para GP y FF en el período de 12 horas inmediatamente después de la dosificación se proporcionan en la Figura 9. Como se puede ver en la Figura 9, la administración de GP y FF de la combinación fija dio como resultado concentraciones plasmáticas de GP y FF después de la administración comparables a las resultantes de la administración de la combinación suelta de GP y FF. Como se observó para el rendimiento de distribución de la dosis administrada *in vitro* y el tamaño de partícula descrito en el Ejemplo 2, no se observó ningún efecto de combinación *in vivo* para la combinación fija de aerosol de inhalación de GP + FF.

Ejemplo 4 (referencia)

35 Se produjo una composición ejemplar de suspensión conjunta doble de acuerdo con la presente descripción y se prepararon inhaladores de dosis medida que incorporan la composición. La composición incluyó una combinación de glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF), y cada uno se proporcionó como un material cristalino micronizado. Se fabricó un MDI de suspensión conjunta cristalina de combinación mediante relleno de suspensión semiautomatizado. La suspensión conjunta doble consistió en una combinación de dos ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos (también denominados “IFAs” o “IFA” en singular), GP y FF, suspendidos conjuntamente con partículas en suspensión en propelente HFA 134a. La suspensión conjunta doble fue formulada para proporcionar una dosis administrada de 18 µg GP por activación y 4,8 µg FF por activación. Al preparar las composiciones de suspensión conjunta doble, en ciertas composiciones, el material de IFA FF usado se denotó como “grueso”, mientras que en otras composiciones, el material IFA FF usado se denotó como “fino”. Ya sea que las composiciones de suspensión conjunta incorporen FF grueso o fino,

las composiciones se formularon para proporcionar una dosis de FF administrada de 4,8 µg por activación. Las características del tamaño de partícula para los materiales de IFA FF grueso, FF fino y GP utilizados en la formulación de las composiciones de suspensión conjunta descritas en este Ejemplo se detallan en la Tabla 2. Además de las composiciones de suspensión conjunta dobles, se formuló una composición de suspensión conjunta de monoterapia que incorpora sólo material de agente activo FF. La suspensión conjunta de monoterapia con FF utilizó IFA FF grueso. Se fabricó un MDI de monoterapia usando dicha suspensión conjunta de monoterapia con FF, y el MDI de monoterapia con FF se formuló y fabricó para proporcionar una dosis administrada de 4,8 µg de FF por activación.

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 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación mol/mol 2:1 de DSPC:CaCl₂). Durante la preparación de la emulsión, se dispersaron DSPC y CaCl₂ con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) con PFOB añadido lentamente durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 6 pasadas en un homogenizador de alta presión (703,06-1757,67 kg/cm² [10000-25000 libras por pulgada cuadrada ("psi", por sus siglas en inglés)]). A continuación, la emulsión se secó por pulverización a través de un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 1,06 cm (0,42") con un flujo de gas atomizador establecido de 509,70 litros por minuto (L/min) (18 pies cúbicos estándar por minuto ("SCFM", por sus siglas en inglés)). El caudal del gas de secado se ajustó a 2038,81 L/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, temperatura de salida de 70°C y un caudal de emulsión de 58 ml/min.

Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármaco ("DAV", por sus siglas en inglés) para el llenado de la suspensión de la siguiente manera: primero se añade la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, posteriormente se llena con los materiales microcristalinos, y finalmente se añade la mitad restante de las partículas en suspensión en la parte superior. Se agregaron materiales al recipiente en un ambiente con humedad controlada de <10% HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 litros y se lavó con propelente HFA 134a y posteriormente se mezcló suavemente para formar una lechada. A continuación, la lechada 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 durante 30 minutos, la suspensión se usó para llenar recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) de 14 ml (Presspart, Blackburn, Reino Unido) a través de válvulas de 50 µl (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Los recipientes de muestra se seleccionaron al azar para el análisis total del recipiente para garantizar las cantidades correctas de formulación. El diámetro óptico y la distribución de tamaño de partícula de dos lotes de partículas de formoterol micronizadas se determinó mediante difracción láser como se describe en el Ejemplo 1. La Tabla 2 enumera los valores de d₁₀, d₅₀ y d₉₀ para los diferentes lotes de material micronizado utilizados. Los valores d₁₀, d₅₀ y d₉₀ denotan el tamaño de partícula en el que la distribución de volumen acumulada informada por el instrumento de dimensionamiento de partículas alcanza el 10%, 50% y 90%, respectivamente.

Las distribuciones de tamaño de partícula proporcionadas por ambas formulaciones de suspensión conjunta dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo 4 se compararon con la distribución de tamaño de partícula proporcionada por una composición de suspensión conjunta preparada de acuerdo con el Ejemplo 1. Los resultados de esta comparación se proporcionan en la Tabla 3, en donde "%FPF de FF" y "%FPF de GP" representan la masa de partículas finas del agente activo especificado en la Etapa 3 a través del filtro de un NGI, dividido por la masa del accionador, y multiplicado por 100.

Tabla 2: Distribuciones de tamaño de partícula para fumarato de formoterol y glicopirrolato micronizados utilizados para preparar suspensiones conjuntas dobles

| Designación | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | Alcance |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| IFA FF grueso | 0,6 | 1,9 | 4,4 | 2,0 |
| IFA FF fino | 0,5 | 1,3 | 2,3 | 1,5 |
| IFA GP | 0,5 | 1,3 | 3,0 | 1,9 |

5 Tabla 3: Distribuciones de tamaño de partícula para suspensiones conjuntas de GP/FF diferentes y ejemplares

| | DMMA de FF | %FPF de FF | DMMA de GP | %FPF de GP | DMMA de DSPC | %FPF de DSPC |
|-----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| Suspensión conjunta doble 1 (FF grueso) | 3,4 | 59% | 2,9 | 65% | 2,9 | 64% |
| Suspensión conjunta doble 2 (FF fino) | 2,7 | 62% | 3,0 | 62% | 3,1 | 62% |
| FF secado por pulverización | 2,7 | 66% | 2,9 | 65% | no probado | no probado |

Se evaluó el rendimiento del aerosol de las composiciones de suspensión conjunta dobles preparadas de acuerdo con este Ejemplo y se comparó con la composición de suspensión conjunta preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, evaluándose el rendimiento de aerosol como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados de tales comparaciones se proporcionan en la Figura 10 a la Figura 12. Como se entenderá fácilmente con referencia a estas figuras, independientemente de si el material de formoterol cristalino usado para proporcionar la suspensión conjunta doble era fino o grueso, las distribuciones de tamaño de partícula de FF y GP para las composiciones de suspensión conjunta dobles eran sustancialmente las mismas que las logradas por la composición de suspensión conjunta preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

Además, la uniformidad de la dosis administrada para GP y FF proporcionada por las composiciones de suspensión conjunta dobles como se describe en este Ejemplo se evaluó como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados de esta evaluación se ilustran en la Figura 13. Las formulaciones de doble suspensión conjunta proporcionaron características de DDU deseables tanto para GP como para FF, ya que todas las activaciones administraron la dosis esperada dentro de ± 25% de la media.

Ejemplo 5 (referencia)

Se describe la formulación de una composición de suspensión conjunta doble de partículas de agente activo de xinafoato de salmeterol ("SX", por sus siglas en inglés) y partículas de agente activo de propionato de fluticasona ("FP", por sus siglas en inglés). Tanto FP como SX están presentes en el propelente como partículas cristalinas micronizadas. Las dos especies de partículas de agente activo micronizadas se suspenden conjuntamente con partículas en suspensión secadas por pulverización.

El SX (4-hidroxi-a1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenedimetanol, 1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) micronizado fue recibido por el fabricante (Inke SA, Alemania) y utilizado como partículas de agente activo. La distribución del tamaño de partícula de SX se determinó mediante difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor que 2 µm, y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 3,9 µm.

El FP micronizado (S-(fluorometil)6^a,9-difluoro-11^β-17-dihidroxi-16^a-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17^β-carbotioato, 17-propionato) fue recibido como micronizado por el fabricante (Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal) y utilizado como partículas de agente activo. La distribución del tamaño de partícula de FP se determinó mediante difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor que 2.6 μm, y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 6,6 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 homogenizaron 12,3 g del fosfolípido, DSPC (1,2-disteroil-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; y se añadieron 65 ml de PFOB lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante se homogenizó adicionalmente usando un homogenizador 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 emulsión 2,4 ml/min; y flujo total de gas 498 l/min. La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión, VMD, se determinó mediante difracción láser. El 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 2,7 μm, la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 2,0. Además, la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de las partículas en suspensión se determinó con un medidor de partículas de tiempo de vuelo. El 50% en volumen de las partículas en suspensión tuvo un diámetro de partícula aerodinámico menor que 1,6 μm. La gran diferencia entre el diámetro de partículas aerodinámico y el diámetro de partículas óptico indica que las partículas en suspensión tuvieron una baja densidad de partículas < 0,5 kg/l. Esto se verificó mediante microscopía electrónica, que confirmó que las partículas en suspensión exhibieron una morfología hueca de paredes delgadas.

Los MDIs se prepararon pesando las masas objetivo de FP y SX micronizadas y las partículas en suspensión en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 ml. Los recipientes se sellaron por rebordeado 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) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) mediante sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, 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). El rendimiento del aerosol se evaluó poco después de la fabricación de acuerdo con USP 601, como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados para una suspensión conjunta de propionato de fluticasona (FP) y xinofoato de salmeterol (SX) del Ejemplo 5

| Cono de partículas en suspensión | Dosis objetivo administrada de FP | Dosis objetivo administrada de SX | DOU de FP | DOU de SX | FPF de FP | FPF de SX | DMMA de FP | DMMA de SX |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| 5,9 mg/ml | 12 μg | 25 μg | 6,1% DER* | 6,1% DER* | 27% | 49% | 4,1 μm | 3,4 μm |

*no se observó ninguna tendencia

Se probó la uniformidad de la dosis administrada a través del uso y todas las dosis administradas individuales estuvieron dentro de $\pm 20\%$ de la media, con una desviación estándar relativa del 6,1% (también denominada "DER"). La observación visual de la suspensión conjunta se realizó en viales de vidrio y no se observó sedimentación de partículas del agente activo. Los viales se dejaron reposar durante 24 horas sin agitación. La suspensión se floculó lentamente y formó una única capa de crema homogénea.

Ejemplo 6 (referencia)

Se describe la formulación de una composición de suspensión conjunta combinada de partículas de agente activo de xinafoato de salmeterol (SX) y partículas en suspensión de propionato de fluticasona (FP). SX está presente en el propelente como una partícula cristalina micronizada. Se suspende conjuntamente con partículas en suspensión secadas por pulverización que tienen FP micronizado dispuesto en el material que forma las partículas en suspensión. Para lograr esto, los cristales de FP se suspenden en la materia prima utilizada para fabricar las partículas en suspensión basadas en lípidos. El FP y SX utilizados para formar las partículas de agente activo y las partículas en suspensión a las que se hace referencia en este ejemplo eran como se describe en el Ejemplo 5.

Las partículas en suspensión que contienen FP se fabricaron de la siguiente manera: Se prepararon 200 ml de una emulsión de fluorocarburo en agua de PFOB estabilizada por un fosfolípido; se dispersaron 3,3 g del fosfolípido (DSPC) y 0,8 g de FP micronizado, y se disolvieron 0,3 g de cloruro de calcio dihidrato en 100 ml de agua tibia (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y se añadieron 44 ml de PFOB lentamente durante la dispersión. La emulsión gruesa resultante se homogenizó adicionalmente usando un homogenizador de alta presión a 140 MPa durante 3 pasadas. La homogenización redujo el tamaño de partícula de los cristales FP suspendidos. La emulsión se secó por pulverización en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada de 95°C; temperatura de salida de 72°C; velocidad de alimentación de emulsión de 2,4 ml/min; y flujo total de gas de 525 l/min.

Los MDIs se prepararon pesando las masas objetivo de partículas de agente activo SX micronizadas y partículas en suspensión que contienen FP en recipientes de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 ml. Los recipientes se sellaron por rebordeado con válvulas de 63 μ l (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 ml de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) mediante sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, 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). El rendimiento del aerosol se evaluó poco después de la fabricación de acuerdo con USP 601 como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de una suspensión conjunta de partículas de agente activo de xinafoato de salmeterol (SX) con partículas en suspensión que contienen propionato de fluticasona.

| Conc. en suspensión de FP | Dosis objetivo administrada de FP | Dosis objetivo administrada de SX | DDU de FP | DDU de SX | FPF de FP | FPF de SX | DMMA de FP | DMMA de SX |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| 4,2 mg/mL | 60 μ g | 13 μ g | 9,0% DER* | 13% DER* | 55% | 51% | 2,8 μ m | 3,0 μ m |

*con una ligera tendencia al alza

Se probó la uniformidad de la dosis administrada a través del uso y todas las dosis administradas individuales estuvieron dentro de $\pm 25\%$ de la media, a 9,0% de DER para FP y 13% de DER para SX. La observación visual de la suspensión conjunta se realizó en viales de vidrio y no se observó sedimentación de partículas del agente activo. Los viales se dejaron reposar durante 24 horas sin agitación. La suspensión se floculó lentamente y formó una única capa de crema homogénea, que no muestra indicios de separación de SX y partículas en suspensión.

Ejemplo 7 (referencia)

Se describe la formulación de una composición de suspensión conjunta doble que incluye partículas de agente activo de budesonida y partículas de agente activo de furoato de mometasona. La budesonida (BO) y el furoato de mometasona ("MF", por sus siglas en inglés) estaban presentes en el propelente como partículas cristalinas micronizadas y se suspenden conjuntamente con partículas en suspensión secadas por pulverización.

La BD, 16,17-(butilidenebis(oxi))-11,21-dihidroxi-, (11- β ,16- α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, fue recibida micronizada por el fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución del tamaño de partícula de BD se determinó mediante difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor que 1.9 μm , y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 4,3 μm .

El MF, 9 α ,21-dicloro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17-(2-furoato), fue recibido micronizado por el fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se utilizó como partículas de agente activo. La distribución del tamaño de partícula de MF se determinó mediante difracción láser. El 50% en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor que 1.6 μm , y el 90% en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 3,5 μm .

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 homogenizaron 18,7 g del fosfolípido, DSPC (1,2-distereoil-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; y se añadieron 100 ml de PFOB lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante se homogenizó adicionalmente usando un homogenizador 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 de 95°C; temperatura de salida de 72°C; velocidad de alimentación de emulsión de 2,4 ml/min; y flujo total de gas de 498 l/min.

Los MDIs se prepararon pesando las masas objetivo de las partículas activas micronizadas y en suspensión en viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 ml. Los recipientes se sellaron por rebordeado con válvulas de 63 μl (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) mediante sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, los recipientes se sonicaron durante 15 segundos y se agitaron en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Las concentraciones de suspensión fueron de 0,8 mg/ml para partículas de agente activo BD, 1,1 mg/ml para partículas de agente activo MF y 6 mg/ml para las partículas en suspensión. La relación de partículas en suspensión a partículas de agente activo fue de 7,5 para BD y 5,5 para MF. Las dosis objetivo del ex-accionador fueron 40 μg para BD y 55 μg para MF.

La observación visual de las configuraciones suspendidas conjuntamente no mostró sedimentación de partículas del agente activo. Los viales se dejaron reposar durante 16 horas sin agitación. No había partículas de agente activo visibles en el fondo de los viales de suspensión conjunta. Los resultados mostraron que el material cristalino de budesonida y

furoato de mometasona que forma las diferentes especies de partículas de agente activo asociadas con las partículas en suspensión, formaron una suspensión conjunta en las configuraciones descritas en la presente. La asociación entre las partículas de agente activo y las partículas en suspensión fue lo suficientemente fuerte como para superar las fuerzas de flotabilidad, ya que la sedimentación de las partículas del agente activo se inhibió con éxito.

5

Ejemplo 8

Las composiciones de suspensión conjunta doble se prepararon con partículas en suspensión que incluían furoato de mometasona (MF) o budesonida (BD), y se prepararon MDIs que incorporaban la composición. La composición de suspensión conjunta incluyó una combinación de partículas de agente activo de glicopirrolato cristalino (GP) y fumarato de formoterol (FF) suspendidas conjuntamente con partículas en suspensión que incluyeron MF o BD. Cada uno de los IFAs se proporcionó como un material cristalino micronizado.

Las partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) de BD o MF se fabricaron de la siguiente manera: homogenización de alto cizallamiento de una dispersión que contenía 2,8 g de DSPC (1,2-distereoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 0,26 g de cloruro de calcio en 400 ml de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento mientras se añadían lentamente 56,6 g de PFOB. Se añadió MF o BD micronizado (en una relación en peso de 1:1 a DSPC) a la emulsión gruesa resultante, que se homogenizó adicionalmente usando un homogenizador de alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa durante 3 a 5 pasadas. La emulsión se secó por pulverización usando las siguientes condiciones de secado por pulverización: temperatura de entrada 90-95°C; temperatura de salida 95-72°C; velocidad de alimentación de emulsión 2-8 ml/min; flujo total de nitrógeno seco 525-850 L/min. La distribución del tamaño de partícula de los polvos resultantes se determinó mediante difracción láser, el 50% en volumen de las partículas en suspensión eran menores que 1,8 µm, el intervalo de la distribución era de 1,6 µm.

Los recipientes que contenían 50% (p/p) de MF o BD que contenían partículas en suspensión se llenaron con propelente HFA 134a, dirigidos a un 50 o 100 µg/activación de MF o BD, respectivamente. Sus distribuciones de tamaño de partícula en aerosol se determinaron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 6. Se produjo una serie comparable de recipientes que contienen partículas en suspensión que contienen MF o BD en combinación con partículas de agente activo GP y FF. Se añadió suficiente material de IFA GP y FF micronizado a dichos recipientes en cantidades suficientes para proporcionar dosis administradas específicas de 36 µg/activación y 6 µg/activación para GP y FF, respectivamente. Se añadieron partículas en suspensión de placebo adicionales preparadas como se describe en la presente, pero libres de cualquier agente activo (también denominadas partículas en suspensión de "placebo"), para alcanzar con certeza una concentración de suspensión conjunta total de 5,5 mg/ml.

Las distribuciones de tamaño de partícula en aerosol proporcionadas por las composiciones de suspensión conjunta preparadas según este Ejemplo se determinaron como se describe en el Ejemplo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 7. El diámetro de masa media aerodinámica del corticosteroide en las suspensiones de un solo componente es equivalente al obtenido en las formulaciones de combinación triple preparadas con dos especies diferentes de partículas de agente activo suspendidas conjuntamente con partículas en suspensión que contienen BD o MF. Como es el caso de las composiciones de suspensión conjunta que contienen una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones de suspensión conjunta triple preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto de combinación.

Tabla 6: MDIs de suspensión en propelente HFA 134a que contiene partículas en suspensión de corticosteroides. Propiedades del aerosol, diámetro de masa aerodinámica y fracción de partículas finas determinadas por impactación en cascada específica del fármaco.

| | Suspensión. Concentración (mg/ml) | DMMA (µm) | FPF (%) |
|-----------------------|-----------------------------------------|-----------|---------|
| Furoato de mometasona | 5,5 | 2,88 | 61,0 |
| Budesonida | 5,6 | 3,20 | 61,7 |

5

Tabla 7: MDIs de suspensión de combinación triple en propelente HFA 134a que incluye partículas en suspensión que contienen corticosteroides (furoato de mometasona o budesonida), un LAMA (glicopirrolato) y un LABA (fumarato de formoterol). Propiedades del aerosol, diámetro de masa media aerodinámica y fracción de partículas finas determinadas por impactación en cascada específica del fármaco.

10

| | Concentración suspensión (mg/ml) | de | Fármaco | DMMA (µm) | FPF (%) |
|-----------|-------------------------------------|----|----------------|-----------|---------|
| Triple A | 2,3 | | Formoterol | 3,96 | 44,4 |
| | | | Glicopirrolato | 3,71 | 49,0 |
| | | | Mometasona | 2,90 | 61,6 |
| Triple B* | 5,6 | | Formoterol | 3,52 | 44,4 |
| | | | Glicopirrolato | 3,34 | 49,0 |
| | | | Mometasona | 2,54 | 61,6 |
| Triple C | 5,5 | | Formoterol | 3,89 | 47,1 |
| | | | Glicopirrolato | 3,74 | 50,0 |
| | | | Budesonida | 3,12 | 63,1 |

*con partículas en suspensión de placebo añadidas

Ejemplo 9

15 Se produjo una composición de suspensión conjunta triple de acuerdo con la presente descripción y se prepararon MDIs que incorporan la composición. La composición incluyó una combinación de partículas de agente activo de glicopirrolato (GP), fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), y cada uno se proporcionaba como un material de IFA cristalino micronizado.

20 Se fabricó un MDI de suspensión conjunta triple mediante relleno de suspensión semiautomático. La suspensión conjunta triple consistió en una combinación de tres ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos que forman tres especies diferentes de partículas de agente activo: MF (corticosteroide); GP (LAMA); y FF (LABA). Estas tres especies diferentes de partículas de agente activo se suspendieron conjuntamente con partículas en suspensión en propelente HFA 134a. La suspensión conjunta triple se formuló para los siguientes objetivos de dosis administradas: 50 µg por activación de MF; 25 36 µg por activación de GP; y 4,8 µg por activación de FF. Además de la suspensión conjunta triple, se produjo una suspensión conjunta de monoterapia que incluía sólo MF. La suspensión conjunta de MF de monoterapia incluyó partículas de agente activo de MF suspendidas conjuntamente en el propelente con partículas en suspensión como se describe en este Ejemplo, y se formuló para proporcionar una dosis administrada objetivo de 50 µg por activación de MF.

30 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 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una relación mol/mol 2:1 de DSPC:CaCl₂). Durante la preparación de la emulsión, se

dispersaron DSPC y CaCl₂ con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua calentada (80 ± 3°C) con PFOB añadido lentamente durante el proceso. A continuación, la emulsión se procesó con 5 pasadas en un homogenizador de alta presión (703,06-1757,67 kg/cm² [10000-25000 libras por pulgada cuadrada (“psi”, por sus siglas en inglés)]). A continuación, la emulsión se secó por pulverización a través de un secador por pulverización equipado con una boquilla atomizadora de 1,06 cm (0,42”) con un flujo de gas atomizador establecido de 509,70 litros por minuto (L/min) (18 pies cúbicos estándar por minuto (“SCFM”, por sus siglas en inglés)). El caudal del gas de secado se ajustó a 2038,81 L/min (72 SCFM) con una temperatura de entrada de 135°C, temperatura de salida de 70°C y un caudal de emulsión de 58 ml/min.

Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármaco (“DAV”, por sus siglas en inglés) para el llenado de la suspensión de la siguiente manera: primero se añade la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, posteriormente se llena con los materiales microcristalinos, y finalmente se añade la mitad restante de las partículas en suspensión en la parte superior. Se agregaron materiales al recipiente en un ambiente con humedad controlada de <10% HR. A continuación, el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 litros y se lavó con propelente HFA 134a y posteriormente se mezcló con una barra de agitación magnética. 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 EPDM de 50 µl. Los recipientes de muestra se seleccionaron al azar para el análisis total del recipiente para garantizar las cantidades correctas de formulación. El lote de MDI de suspensión conjunta triple recién fabricado se colocó posteriormente en cuarentena de una semana antes del análisis de rendimiento inicial del producto. El MDI de furoato de mometasona sólo fue fabricado mediante relleno de suspensión de la misma manera.

La distribución primaria del tamaño de partícula de todos los IFAs microcristalinos se determinó mediante difracción láser como se describe en el Ejemplo 1, los resultados se muestran en la Tabla 9. La distribución de tamaño de partícula aerodinámica y el diámetro de masa media aerodinámica de todos los componentes tras la activación de los MDIs de suspensión se determinó mediante impactación en cascada específica del fármaco como se describe en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: MDI de suspensión conjunta microcristalina triple en propelente HFA 134a. Distribución de tamaño de partícula primaria determinada por difracción láser (Sympatec).

| Materiales | x10 (µm) | x50 (µm) | x90 (µm) | Alcance |
|---------------------------------------------------|----------|----------|----------|---------|
| Furoato de mometasona micronizado (MF) | 0,4 | 1,1 | 2,8 | 2,2 |
| Glicopirrolato (GP) micronizado | 0,5 | 1,3 | 3,0 | 1,8 |
| Fumarato de formoterol (FF) dihidrato micronizado | 0,6 | 1,9 | 4,1 | 1,8 |

Tabla 10: MDIs de suspensión conjunta triple en propelente HFA 134a que contiene corticosteroides microcristalinos (furoato de mometasona), LABA (fumarato de formoterol) y un LAMA (glicopirrolato). Propiedades del aerosol, diámetro de masa media aerodinámica y fracción de partículas finas se determinaron por impactación en cascada específica del fármaco (NGI).

| | Concentración de suspensión (mg/ml) | Fármaco | DMMA (µm) | FPF (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|---------|
| Triple (Corticosteroide, LABA, LAMA) | 6 | Mometasona | 3,18 | 62,6 |
| | | Formoterol | 3,50 | 59,5 |

| | | | | |
|-------------------------------|---|----------------|------|------|
| | | Glicopirrolato | 2,97 | 64,1 |
| Mono (Corticosteroide) | 6 | Mometasona | 3,36 | 58,9 |

El rendimiento del aerosol y la uniformidad de la dosis administrada lograda por las suspensiones conjuntas triples preparadas de acuerdo con este Ejemplo se evaluaron de acuerdo con la descripción proporcionada en el Ejemplo 1. La Figura 14 ilustra la DDU de GP, FF y MF lograda a partir de dos recipientes que contienen sólo MF y dos recipientes que contienen MF, GP y FF preparados de acuerdo con este Ejemplo. La DDU de MF administrada desde la configuración de monoterapia con MF es equivalente a la obtenida con la composición de suspensión conjunta triple. El rendimiento del aerosol de la composición de suspensión conjunta triple preparada según este ejemplo también se evaluó en relación con las formulaciones que contienen una combinación de sólo dos agentes activos, FF y GP. La distribución de tamaño de partícula aerodinámica de FF y GP es equivalente si se administra a partir de las composiciones que contienen dos agentes activos o tres agentes activos como se muestra en las Figuras 15 y 16, respectivamente.

Como es el caso de las composiciones de suspensión conjunta que contienen una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones de suspensión conjunta triple preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto de combinación.

15

Ejemplo 10

Se produjeron composiciones ejemplares de suspensión conjunta triple de acuerdo con la presente descripción y se prepararon inhaladores de dosis medida incorporados en la composición. Las suspensiones conjuntas triples incluyeron glicopirrolato (GP) o bromuro de tiotropio ("TB", por sus siglas en inglés) en combinación con agentes activos de fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), y cada IFA se usó como material cristalino micronizado.

20

Se prepararon dos lotes de MDI de suspensión separados que contenían tres ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), un corticosteroide, un LAMA y un LABA. Los IFAs se proporcionaron como materiales microcristalinos que actuaron como partículas del agente activo suspendidas conjuntamente con partículas en suspensión preparadas como se describe en la presente. Las composiciones de suspensión conjunta triple preparadas como se describe en este Ejemplo se prepararon añadiendo las partículas del agente activo y las partículas en suspensión a un propelente HFA 134a.

25

El primer lote de suspensión conjunta triple (GFM triple) se formuló a los siguientes objetivos de dosis administradas: 40 µg por activación de MF; 13 µg por activación de GP; y 4,8 µg por activación de FF. Las partículas de agente activo se suspendieron conjuntamente con las partículas en suspensión fabricadas usando una emulsión compuesta de 93,46% de DSPC (1,2-distereoil-sn-glicero-3-fosfolina) y 6,54% de cloruro de calcio anhidro secado por pulverización con una concentración de alimentación de 80 mg/ml. La relación molar de DSPC:CaCl₂ de las partículas en suspensión fue de 2:1. Las partículas en suspensión se combinaron con las partículas de agente activo en propelente para un objetivo de formulación de concentración de partículas en suspensión de 6 mg/ml. Los tamaños de partículas primarias de las partículas del agente activo microcristalino, que se determinaron mediante las mediciones de difracción láser de Sympatec como se describe en el Ejemplo 1, se muestran a continuación en la Tabla 11.

35

El segundo lote de suspensión conjunta triple (TFM) se preparó usando un IFA LAMA diferente, bromuro de tiotropio anhidro (TB) para reemplazar GP. La segunda suspensión conjunta triple se formuló para los siguientes objetivos de dosis administradas: 50 µg por activación de MF; 9 µg por activación de TB; y 4,8 µg por activación de FF. Las partículas en suspensión se prepararon como se describe en relación con la suspensión conjunta de GFM triple, y las partículas del agente activo se suspendieron conjuntamente con las partículas en suspensión a una concentración de suspensión

40

objetivo de 6 mg/ml. Los tamaños de partículas primarias de las partículas del agente activo microcristalino, que se determinaron mediante las mediciones de difracción láser de Sympatec como se describe en el Ejemplo 1, se muestran a continuación en la Tabla 12.

5 Los MDIs se prepararon usando las composiciones de suspensión conjunta de GFM triple y TFM triple, y las propiedades del aerosol, la fracción de partículas finas y el diámetro de masa media aerodinámica se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. La Tabla 13 establece el rendimiento de DMMA y PPF para GFM triple y TFM triple, mientras que las propiedades deseables de aerosol logradas por las suspensiones conjuntas GFM triple y TFM triple se muestran en la Figura 17 (que muestra la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de GP y TB obtenida de GFM triple y TFM triple, respectivamente).

Tabla 11: Distribución de tamaño de partícula primaria GFM triple determinada por difracción láser (Sympatec).

| Materiales | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | Alcance |
|----------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Furoato de mometasona micronizado | 0,4 | 1,0 | 2,3 | 1,9 |
| Glicopirrolato micronizado | 0,5 | 1,4 | 3,4 | 2,1 |
| Fumarato de formoterol dihidrato micronizado | 0,5 | 1,4 | 2,7 | 1,9 |

15 Tabla 12: Distribución de tamaño de partícula primaria TFM triple determinada por difracción láser (Sympatec).

| Materiales | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | Alcance |
|----------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Furoato de mometasona micronizado | 0,4 | 1,1 | 2,8 | 2,2 |
| Bromuro de tiotropio micronizado anhidro | 0,5 | 1,3 | 3,9 | 2,7 |
| Fumarato de formoterol dihidrato micronizado | 0,6 | 1,9 | 4,1 | 1,9 |

Tabla 13: Propiedades de aerosol de GFM triple y TFM triple, diámetro de masa media aerodinámica y fracción de partículas finas determinada por impactación en cascada específica del fármaco

20

| | Concentración de suspensión (mg/ml) | Fármaco | DMMA (µm) | FPF (%) |
|------------|-------------------------------------|----------------|-----------|---------|
| GFM triple | 6 | Formoterol | 2,80 | 65,3 |
| | | Glicopirrolato | 2,90 | 49,5 |
| | | Mometasona | 3,10 | 49,2 |
| TFM triple | 6 | Formoterol | 3,82 | 42,4 |
| | | Tiotropio | 3,79 | 42,0 |
| | | Mometasona | 4,00 | 43,6 |

Ejemplo 11 (referencia)

25 Se produjeron composiciones ejemplares de suspensión conjunta doble de acuerdo con la presente descripción y se prepararon MDIs que incorporan las composiciones de suspensión conjunta dobles. Las composiciones incluyeron una combinación de glicopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF), y cada uno se proporcionó como un material cristalino micronizado con distribución de tamaño de partículas como se muestra en la Tabla 14. Los materiales microcristalinos de GP y FF proporcionaron dos especies de partículas de agente activo, mientras que las partículas en suspensión se prepararon como se describe en el Ejemplo 4. Al preparar las suspensiones conjuntas dobles descritas en este ejemplo, las partículas de agente activo GP, las partículas de agente activo FF y las partículas en suspensión se combinaron en un propelente HFA 134a.

30

Las suspensiones conjuntas dobles descritas en este ejemplo se prepararon dispensando primero las cantidades apropiadas de partículas de agente activo GP y FF y las partículas en suspensión en un recipiente de adición de fármaco (DAV) dentro de una cámara con humedad controlada (HR <5%). A continuación, el DAV se sella bajo una atmósfera de nitrógeno y se conecta al recipiente de suspensión que contiene 12 kg de HFA-134a. A continuación, se formó una lechada añadiendo 0,5-1 kg de HFA-134a en el DAV, que luego se retira del recipiente de suspensión y se agita suavemente. A continuación, la lechada 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. A continuación, 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 se colocan en recipientes de MDI y posteriormente se purgan del aire mediante un proceso de rebordeado al vacío o un proceso de purga de HFA-134a, seguido por el rebordeado de la válvula. Los recipientes rebordeados 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) | Alcance |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| IFA FF | 0,6 | 1,9 | 4,1 | 1,8 |
| IFA GP | 0,5 | 1,3 | 3,0 | 1,9 |

La suspensión para el llenado a presión se prepara primero dispensando las cantidades apropiadas de cristales de glicopirrolato de micronizado y fumarato de formoterol y partículas en suspensión a un recipiente de adición de fármaco (DAV), dentro de una cámara con humedad controlada (HR < 5%). En el ejemplo actual, el portador de partículas en suspensión se añadió en tres porciones iguales que intercalan la adición de GP y FF después de la primera y segunda adición, respectivamente. A continuación, el DAV se sella bajo una atmósfera de nitrógeno y se conecta al recipiente de suspensión que contiene 12 kg de HFA-134a. A continuación, se formó una lechada añadiendo 0,5-1 kg de HFA-134a en el DAV, que luego se retira del recipiente de suspensión y se agita suavemente. A continuación, la lechada 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. A continuación, 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 se colocan en recipientes y posteriormente se purgan del aire mediante un proceso de rebordeado al vacío o un proceso de purga de HFA-134a seguido por el rebordeado de la válvula. Los recipientes rebordeados se llenan a través de la válvula con la cantidad apropiada de suspensión, ajustada por el cilindro dosificador.

Los MDIs que contenían las suspensiones conjuntas 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 suspensión conjunta doble para proporcionar 18 µg de GP por activación y 4,8 µg de FF por activación (“dosis baja”), y se preparó una segunda serie de composiciones de suspensión conjunta doble para proporcionar 36 µg de GP por activación y 4,8 µg de FF por activación (“dosis alta”). Además de las composiciones de suspensiones conjuntas dobles, se prepararon composiciones de suspensión conjunta de monoterapia de FF y GP. Las composiciones de suspensión conjunta en monoterapia se prepararon según lo descrito para las suspensiones conjuntas dobles, excepto que incluyeron sólo una especie de partículas de agente activo (GP o FF). Las suspensiones conjuntas de monoterapia se formularon y los MDIs de monoterapia se prepararon para proporcionar las siguientes dosis administradas objetivo: 18 µg por activación de GP, y

0,5, 1,0, 3,6 o 4,8 µg por activación de FF. Las composiciones y MDIs que proporcionan 0,5 µg de FF y 1 µg de FF por activación se denominan dosis “ultra bajas”.

5 Las distribuciones de tamaño aerodinámicas específicas del fármaco logradas con MDIs que contienen las composiciones de suspensión conjunta preparadas de acuerdo con este Ejemplo se determinaron como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 18 muestra la proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámicas de GP obtenidas de las suspensiones conjuntas dobles de dosis alta y baja, así como la equivalencia entre las suspensiones conjuntas dobles y de monoterapia. De la misma manera, la proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámicas de FF obtenidas de las suspensiones conjuntas dobles y de monoterapia, incluyendo las composiciones de dosis ultra bajas, bajas y altas, se muestra en la Figura 19.

10 La uniformidad de la dosis administrada de los MDIs de monoterapia con FF en dosis ultra bajas también se midió como se describe en el Ejemplo 1. La DDU para las composiciones y sistemas de 1 µg/activación y 0,5 µg/activación se muestran en la Figura 20. Se consigue una uniformidad de administración de dosis deseable incluso para las dosis ultra bajas.

15 También se describen:

20 Declaración 1. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable; dos o más agentes activos; una o más especies de partículas de agente activo; y una o más especies de partículas en suspensión respirables, en donde una o más especies de partículas de agente activo comprenden al menos uno de los dos o más agentes activos, y las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se asocian para formar una suspensión conjunta.

25 Declaración 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 1, en donde dos o más agentes activos se seleccionan de: agonista beta de acción corta, agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada y acción ultra prolongada (LABA), corticosteroides, antiinflamatorios, antitusivos, broncodilatadores, antagonistas muscarínicos y agentes activos de antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

30 Declaración 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde al menos una de las especies de partículas en suspensión comprende un agente activo y los dos o más agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirrioio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

35 Declaración 4. La composición farmacéutica de la declaración 2, que comprende al menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, en donde cada una de las al menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida,

flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

5 Declaración 5. La composición farmacéutica de la declaración 4, que comprende al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, en donde cada una de las al menos tres especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida,
10 flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

15 Declaración 6. La composición farmacéutica de la declaración 2, que comprende al menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, en donde cada una de las al menos dos especies diferentes de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, al menos una de al menos una especie de partículas en suspensión comprende un tercer agente activo, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida,
20 flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

25 Declaración 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde al menos el 50% de las partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 5 μm o menos.

Declaración 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde al menos una especie de partículas en suspensión comprende microestructuras perforadas.

30 Declaración 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 8, en donde las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.

Declaración 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 9, en donde las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC y cloruro de calcio en agua.

35 Declaración 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde al menos una especie de partículas en suspensión comprende un excipiente seleccionado de al menos uno de 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.
40

Declaración 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración seleccionada de entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, entre aproximadamente 3 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 8 mg/ml, y aproximadamente 6 mg/ml.

5 Declaración 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión exhibe un DMMA 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 .

10 Declaración 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión exhibe un diámetro óptico mediano 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 .

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

Declaración 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde una masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión excede una masa total de la al menos una especie de partículas de agente activo.

20 Declaración 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 16, en donde una relación de la masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión a la masa total de al menos una especie de partículas de agente se selecciona de más 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
25 aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150 y hasta aproximadamente 200.

Declaración 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 16, en donde una relación de la masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión a la masa total de la al menos una especie de partículas de agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

30 Declaración 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 2, en donde 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.

35 Declaración 20. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable, en donde la suspensión conjunta comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable; dos o más agentes activos; una o más especies de partículas de agente activo; y una o más especies de
40 partículas en suspensión respirables, en donde una o más especies de partículas de agente activo comprenden al menos uno de los dos o más agentes activos y las partículas de agente activo y partículas en suspensión se asocian; y administrar la suspensión conjunta al paciente activando el inhalador de dosis medida, en donde dicha administración de la composición de suspensión conjunta comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más agentes activos al paciente.

Declaración 21. El método de la declaración 20, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende dos o más agentes activos seleccionados de: agonista beta de acción corta, agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada y acción ultra prolongada (LABA), corticosteroides, antiinflamatorios, antitusivos, broncodilatadores, antagonistas muscarínicos y agentes activos de antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 22. El método de la declaración 21, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, EPOC, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración obstruida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.

Declaración 23. El método de la declaración 22, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta en donde al menos una de las especies de partículas en suspensión comprende un agente activo y los dos o más agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 24. El método de la declaración 22, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las al menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 25. El método de la declaración 24, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las al menos tres especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 26. El método de la declaración 22, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos dos especies diferentes de

partículas de un agente activo, cada una de las al menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, al menos una de al menos una especie de partículas en suspensión comprende un tercer agente activo, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

5

10

Declaración 27. El método de la declaración 22, en el que administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, y un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

15

Declaración 28. El método de la declaración 22, en donde administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más agentes activos al paciente comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

20

Declaración 29. El método de la declaración 22, en donde administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más agentes activos al paciente comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

25

30

Declaración 30. El método de la declaración 22, en donde administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

35

Declaración 31. Un método para la administración respiratoria de dos o más agentes activos a un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable; dos o más agentes activos; una o más especies de partículas de agente activo; y una o más especies de partículas en suspensión respirables, en donde una o más especies de partículas de agente activo comprenden al menos uno de los dos o más agentes activos y las partículas de agente activo y partículas en suspensión

40

se asocian; y activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de dos o más agentes activos al paciente.

5 Declaración 32. El método de la declaración 31, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende dos o más agentes activos seleccionados de: agonista beta de acción corta, agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada y acción ultra prolongada (LABA), corticosteroides, antiinflamatorios, antitusivos, broncodilatadores, antagonistas muscarínicos y agentes activos de antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

10 Declaración 33. El método de la declaración 32, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta en donde al menos una de las especies de partículas en suspensión comprende un agente activo y los dos o más agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

20 Declaración 34. El método de la declaración 32, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las al menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

30 Declaración 35. El método de la declaración 34, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las al menos tres especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, y los diferentes agentes activos se seleccionan de un agente activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

40 Declaración 36. El método de la declaración 32, en donde proporcionar una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una suspensión conjunta que comprende al menos dos especies diferentes de partículas de un agente activo, cada una de las al menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, al menos una de al menos una especie de partículas en suspensión comprende un tercer agente activo, y los diferentes agentes activos se seleccionan de, y los dos o más agentes activos se seleccionan de un agente

activo LAMA seleccionado de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio, y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y un agente activo corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 37. El método de la declaración 32, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de dos o más agentes activos comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA y un agente activo LABA al paciente, en donde cada uno de los agentes activos LAMA y el agente activo LABA se administra al paciente a una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 15\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

Declaración 38. El método de la declaración 37, en donde el agente activo LAMA se selecciona de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, y el agente activo LABA se selecciona de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 39. El método de la declaración 38, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de los agentes activos LAMA y LABA comprende administrar los agentes activos LAMA y LABA en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 40. El método de la declaración 39, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 41. El método de la declaración 40, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 42. El método de la declaración 32, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de dos o más agentes activos comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA y un agente activo corticosteroide al paciente, en donde cada uno de los agentes activos LAMA y el agente activo corticosteroide se administra al paciente a una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 15\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

Declaración 43. El método de la declaración 42, en donde el agente activo LAMA se selecciona de glicopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, y el agente activo corticosteroide se selecciona de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

Declaración 44. El método de la declaración 43, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de los agentes activos LAMA y corticosteroides comprende administrar los agentes activos LAMA y corticosteroides en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada

desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

5 Declaración 45. El método de la declaración 44, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 46. El método de la declaración 45, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

10

Declaración 47. El método de la declaración 32, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de dos o más agentes activos comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LABA y un agente activo corticosteroide al paciente, en donde cada uno de los agentes activos LABA y el agente activo corticosteroide se administra al paciente a una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 15\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

15

Declaración 48. El método de la declaración 47, en donde el agente activo LABA se selecciona de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y el agente activo corticosteroide se selecciona de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquiera de sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

20

Declaración 49. El método de la declaración 48, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de los agentes activos LABA y corticosteroides comprende administrar los agentes activos LABA y corticosteroides en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

25

Declaración 50. El método de la declaración 49, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

30

Declaración 51. El método de la declaración 50, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

35

Declaración 52. El método de la declaración 32, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de dos o más agentes activos comprende administrar simultáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA, un agente activo LABA y un agente activo corticosteroide al paciente, en donde cada uno del agente activo LAMA, el agente activo LABA y el agente activo corticosteroide se administra al paciente a una DDU seleccionada de una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, y una DDU de $\pm 15\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

40

Declaración 53. El método de la declaración 52, en donde el agente activo LAMA se selecciona de glicopirrolato, tiotropio, tropio, aclidinio y darotropio, el agente activo LABA se selecciona de bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol,

carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas de β_2 que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo, y el agente activo corticosteroide se selecciona de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

5

Declaración 54. El método de la declaración 53, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de los agentes activos LAMA, LABA y corticosteroides comprende administrar los agentes activos LAMA, LABA y corticosteroides en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

10

Declaración 55. El método de la declaración 54, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

15

Declaración 56. El método de la declaración 55, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 57. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 μm y aproximadamente 10 μm , en donde la primera y segunda especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta.

20

25

30

Declaración 58. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 57, en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y segunda especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

35

Declaración 59. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, en donde la pluralidad de partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico medio en volumen de entre aproximadamente 1,5 μm y

40

aproximadamente 10 µm, 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 activación del inhalador de dosis medida, y se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta.

- 5 Declaración 60. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 59, en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

10 Declaración 61. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, en donde al menos el 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico de 7 µm suspendidas 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
15 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida,
20 flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta.

25 Declaración 62. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 61, en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

30 Declaración 63. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, suspendidas 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
35 activación del inhalador de dosis medida; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato 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 activación del inhalador de dosis medida; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras perforadas y un corticosteroide seleccionado de
40 beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde las partículas en suspensión exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm y se asocian con la primera y segunda especies de partículas de agente activo para formar una suspensión conjunta.

Declaración 64. La composición farmacéutica de acuerdo con la declaración 63, en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y segunda especies de partículas del agente activo se selecciona de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, y entre aproximadamente 2:1 y 8:1.

5

Declaración 65. Un método para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA y LABA a un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la primera y segunda especies de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión; y activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato y formoterol al paciente a una DDU de \pm 20%, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

10

15

Declaración 66. El método de la declaración 65, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato y formoterol al paciente comprende administrar el glicopirrolato y el formoterol en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

20

Declaración 67. El método de la declaración 66, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

25

Declaración 68. El método de la declaración 67, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 69. Un método para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LABA y LAMA a un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprenden glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo, en donde la pluralidad de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión; y activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato y formoterol al paciente a una DDU de \pm 20%, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

30

35

Declaración 70. El método de la declaración 69, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato y formoterol al paciente comprende administrar el glicopirrolato y el formoterol en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

40

Declaración 71. El método de la declaración 70, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

5 Declaración 72. El método de la declaración 71, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 73. Un método para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos de LAMA, LABA y corticosteroides a un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión
10 que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; una tercera especie de partículas de agente activo que
15 comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas; y una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión; y activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato, formoterol y el agente activo corticosteroide al paciente con una DDU de $\pm 20\%$, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

20 Declaración 74. El método de la declaración 73, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato, formoterol y el agente activo corticosteroide al paciente comprende administrar el agente activo de glicopirrolato, formoterol y corticosteroide en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo
25 que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 75. El método de la declaración 74, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

30 Declaración 76. El método de la declaración 75, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

Declaración 77. Un método para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA, LABA y corticosteroides a un paciente, el método comprende: proporcionar un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente que contiene una suspensión conjunta farmacéuticamente aceptable que comprende: un medio de suspensión
35 que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; y una pluralidad de partículas en suspensión
40 respirables que comprenden un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinalona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas, en donde la pluralidad de partículas de agente activo se asocian con la primera y segunda especies de partículas en suspensión; y activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la

administración respiratoria de glicopirrolato, formoterol y el agente activo corticosteroide al paciente con una DDU de \pm 20%, o mejor, durante el vaciado del recipiente.

5 Declaración 78. El método de la declaración 77, en donde activar el inhalador de dosis medida para proporcionar la administración respiratoria de glicopirrolato, formoterol y el agente activo corticosteroide al paciente comprende administrar el agente activo de glicopirrolato, formoterol y corticosteroide en una fracción de partículas finas inicial, y la fracción de partículas finas inicial administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene sustancialmente de modo que, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantenga dentro del 80% de la fracción de partículas finas inicial.

10 Declaración 79. El método de la declaración 78, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 90% de la fracción de partículas finas inicial.

15 Declaración 80. El método de la declaración 79, en donde, durante el vaciado del recipiente, la fracción de partículas finas administrada desde el inhalador de dosis medida se mantiene dentro del 95% de la fracción de partículas finas inicial.

20 Declaración 81. Un método para preparar una composición adecuada para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA y LABA a un paciente mediante un inhalador de dosis medida, el método comprende: proporcionar un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; proporcionar una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una pluralidad de partículas en suspensión respirables; y combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especies de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de manera que la primera y segunda especies de partículas de agente activo se asocien con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas de agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo logradas por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de \pm 20% de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

30 Declaración 82. El método de la declaración 81, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especie de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de tal manera que la primera y segunda especie de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas del agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de \pm 15% de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

40 Declaración 83. El método de la declaración 81, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especie de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de tal manera que la primera y segunda especie de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas del agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula,

la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de $\pm 10\%$ de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

5 Declaración 84. Un método para preparar una composición adecuada para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA y LABA a un paciente mediante un inhalador de dosis medida, el método comprende: proporcionar un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; proporcionar una pluralidad de partículas de agente activo que comprenden glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una pluralidad de partículas en
10 suspensión respirables que comprenden formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; y combinar el medio de suspensión, las partículas de agente activo y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de manera que las partículas de agente activo se asocien con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, uno o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución del tamaño de partícula, la
15 uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo lograda por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de $\pm 20\%$ de lo logrado por un formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

Declaración 85. El método de la declaración 84, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, las
20 partículas del agente activo y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de modo que las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador
25 de dosis medida estén dentro de $\pm 15\%$ de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

Declaración 86. El método de la declaración 84, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, las
30 partículas del agente activo y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de modo que las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de $\pm 10\%$ de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de
35 glicopirrolato o formoterol.

Declaración 87. Un método para preparar una composición adecuada para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA, LABA y corticosteroides a un paciente mediante un inhalador de dosis medida, el método comprende: proporcionar un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; proporcionar una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una tercera especie de partículas de agente activo que comprende un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona,
40

5 mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas; proporcionar una pluralidad de partículas en suspensión respirables; y combinar el medio de suspensión, la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de manera que la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocien con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas del agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo lograda por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde los inhaladores de dosis medida estén dentro de \pm 20% de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato, formoterol o el corticosteroide.

10 Declaración 88. El método de la declaración 87, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de tal manera que la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas del agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de \pm 15% de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato o formoterol.

20 Declaración 89. El método de la declaración 87, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de tal manera que la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en las partículas del agente activo, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente desde el inhalador de dosis medida estén dentro de \pm 10% de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato, formoterol o el corticosteroide.

30 Declaración 90. Un método para preparar una composición adecuada para la administración respiratoria de una combinación de agentes activos LAMA, LABA y corticosteroides a un paciente mediante un inhalador de dosis medida, el método comprende: proporcionar un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable; proporcionar una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato del mismo; proporcionar una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden un corticosteroide seleccionado de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de las mismas; y combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especies de partículas de agente activo, y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de modo que la primera y segunda especies de partículas de agente activo se asocien con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo lograda por la suspensión conjunta después de la administración al paciente desde el

inhalador de dosis medida estén dentro de $\pm 20\%$ de lo logrado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato, formoterol, o el corticosteroide.

5 Declaración 91. El método de la declaración 90, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especies de partículas del agente activo y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de modo que las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente
10 desde el inhalador de dosis medida estén dentro de $\pm 15\%$ de lo alcanzado por una formulación comparable que incluye sólo uno de glicopirrolato, formoterol o el corticosteroide.

15 Declaración 92. El método de la declaración 90, en donde el método comprende combinar el medio de suspensión, la primera y segunda especies de partículas del agente activo y la pluralidad de partículas en suspensión respirables de modo que las partículas del agente activo se asocian con las partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta y para que en el caso de cada uno de los agentes activos incluidos en la suspensión conjunta, una o más de las propiedades del aerosol, las características de distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática a lo largo del tiempo alcanzada por la suspensión conjunta tras la administración al paciente
20 sólo uno de glicopirrolato, formoterol o el corticosteroide.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que puede administrarse a partir de un inhalador de dosis medida, que comprende:
un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable;
- 5 al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, en donde cada una de las al menos tres especies diferentes de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, en donde una primera especie de partículas de agente activo comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo,
- 10 una segunda especie de partículas de agente activo comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, y una tercera especie de partículas de agente activo comprende beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato de las mismas,
- 15 y al menos el 50% del material de partículas del agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de 4 µm o menos; y una o más especies de partículas en suspensión respirables;
- 20 en donde al menos una especie de partículas en suspensión respirables comprende microestructuras de fosfolípidos perforadas; en donde una masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión excede una masa total de la al menos una especie de partículas de agente activo, y las tres o más especies diferentes de partículas de agente activo se ubican conjuntamente con las partículas en suspensión respirables dentro del medio de suspensión para formar una suspensión conjunta.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la tercera especie de partículas de agente activo comprende un agente activo seleccionado de fluticasona y budesonida.
- 25 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde las partículas en suspensión respirables incluyen cloruro de calcio.
- 30 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fosfolípido es disteroilfosfatidilcolina ("DSPC", por sus siglas en inglés).
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde las microestructuras perforadas se preparan usando un proceso de secado por pulverización.
- 35 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde las microestructuras perforadas comprenden una emulsión secada por pulverización de bromuro de perfluorooctilo, DSPC y cloruro de calcio en agua.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración de hasta 30 mg/ml.
- 40 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión a una concentración seleccionada de entre 1 mg/ml y 15 mg/ml, entre 3 mg/ml y 10 mg/ml, entre 5 mg/ml y 8 mg/ml, y aproximadamente 6 mg/ml.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión exhibe un diámetro de masa media aerodinámica (DMMA) seleccionado de entre 10 µm y 500 nm, entre 5 µm y 750 nm, y entre 1 µm y 3 µm.
- 5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada una de las al menos una especie de partículas en suspensión exhibe un diámetro óptico mediano en volumen seleccionado de 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.
- 10 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el propelente comprende un propelente seleccionado de un propelente de hidrofluoroalcano (HFA), un propelente de compuesto perfluorado (PFC) y combinaciones de los mismos, y en donde el propelente está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
- 15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde una relación de la masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión a la masa total de al menos una especie de partículas de agente activo se selecciona de más de 1 y hasta 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.
- 20 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, donde la relación de la masa total de la al menos una especie de partículas en suspensión a la masa total de la al menos una especie de partículas de agente activo se selecciona de entre 3:1 y 15:1, y entre 2:1 y 8:1.
- 25 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde comprende:
 un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
 una primera especie de partículas de agente activo que comprende glicopirrolato, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato de hasta 15 µg a 80 µg por activación del inhalador de dosis medida;
 una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o solvato del mismo, suspendidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre 2 µg y 10 µg por activación del inhalador de dosis medida; y
 una pluralidad de partículas en suspensión respirables que comprenden microestructuras de fosfolípidos perforadas que exhiben un diámetro óptico mediano en volumen de entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, en donde la primera y segunda especie de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una suspensión conjunta.
- 30 35 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y segunda especies de partículas del agente activo se selecciona de entre 3:1 y 15:1, y entre 2:1 y 8:1.
- 40 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la primera especie de partículas de agente activo se suspende en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato de hasta 10 µg por activación del inhalador de dosis medida.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la segunda especie de partículas de agente activo se suspende en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de hasta 5 µg por activación del inhalador de dosis medida.
- 5 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la tercera especie de partículas de agente activo comprende budesonida, y se suspende en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de 30 a 240 µg por activación del inhalador de dosis medida.
- 10 19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde al menos un agente activo está presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
- 20 20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde todos los agentes activos están presentes en forma cristalina o sustancialmente cristalina.
- 15 21. Un inhalador de dosis medida que contiene una composición según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
22. Una composición farmacéutica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en medicina.
- 20 23. Una composición farmacéutica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente.
- 25 24. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 23, donde la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de al menos uno de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración obstruida, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.
- 30 25. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 24, donde la enfermedad o trastorno es EPOC.

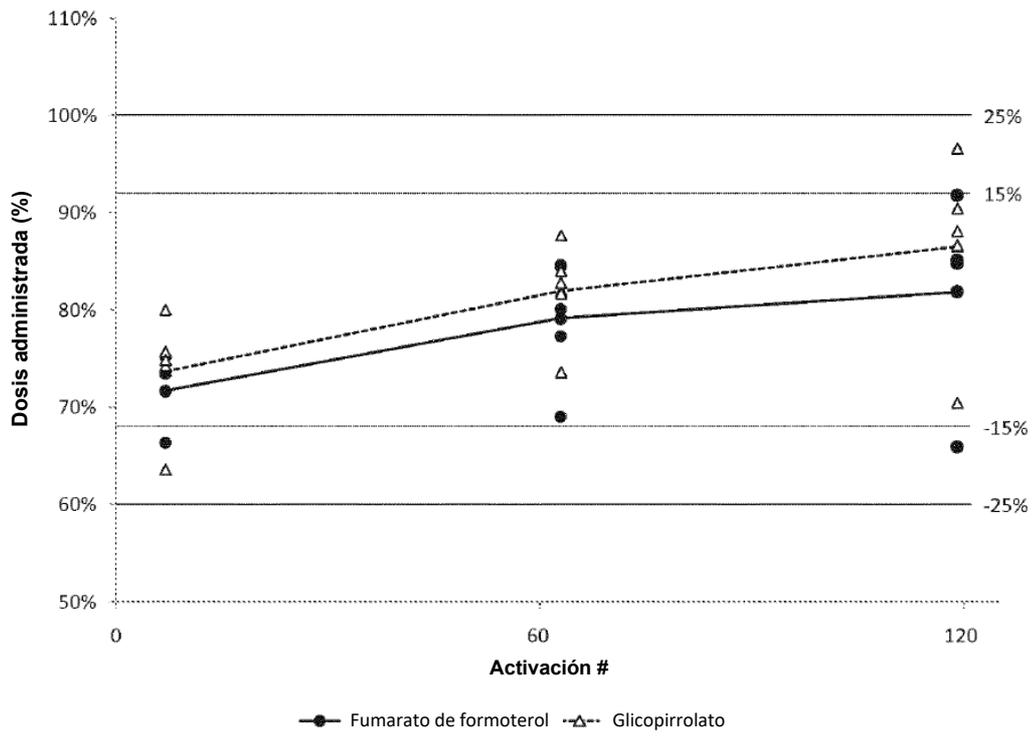


FIGURA 1

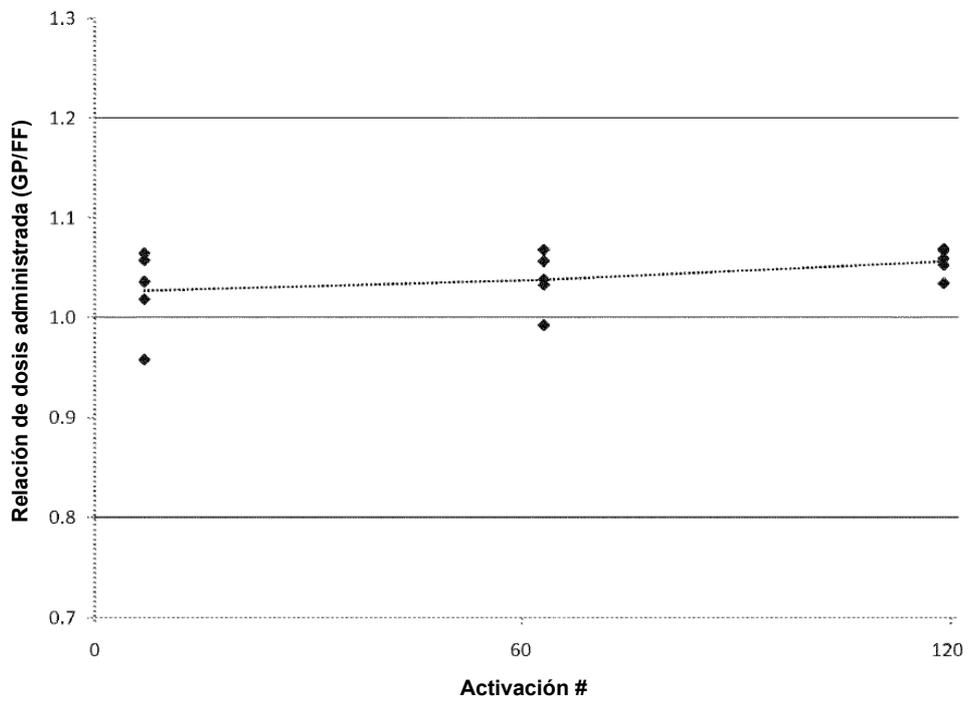


FIGURA 2

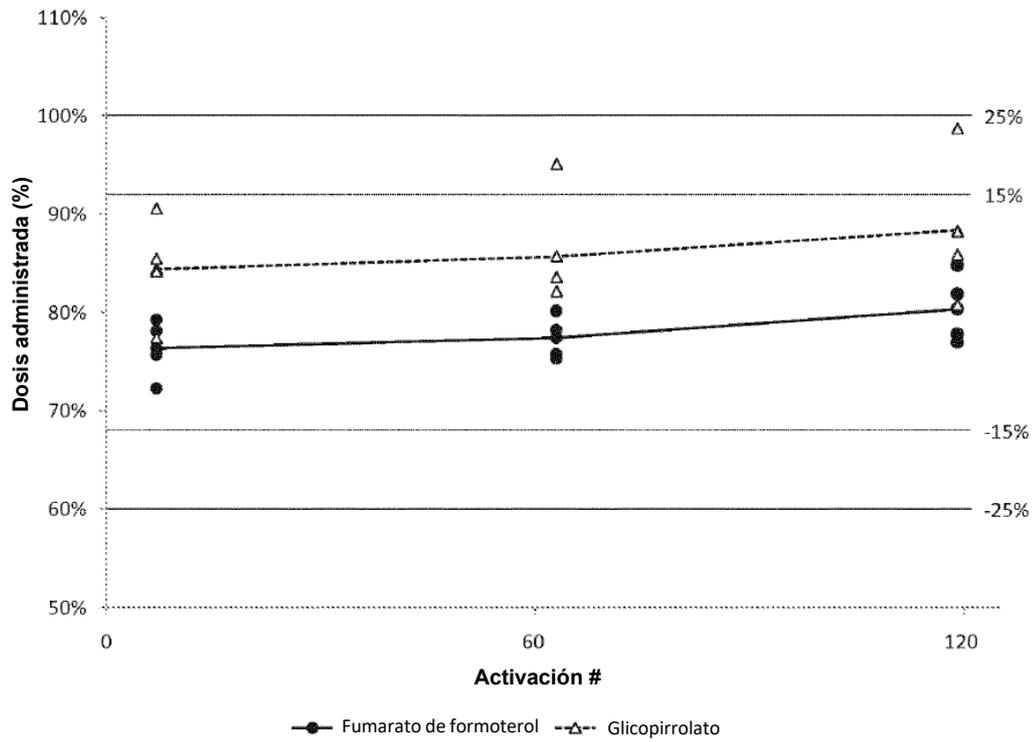


FIGURA 3

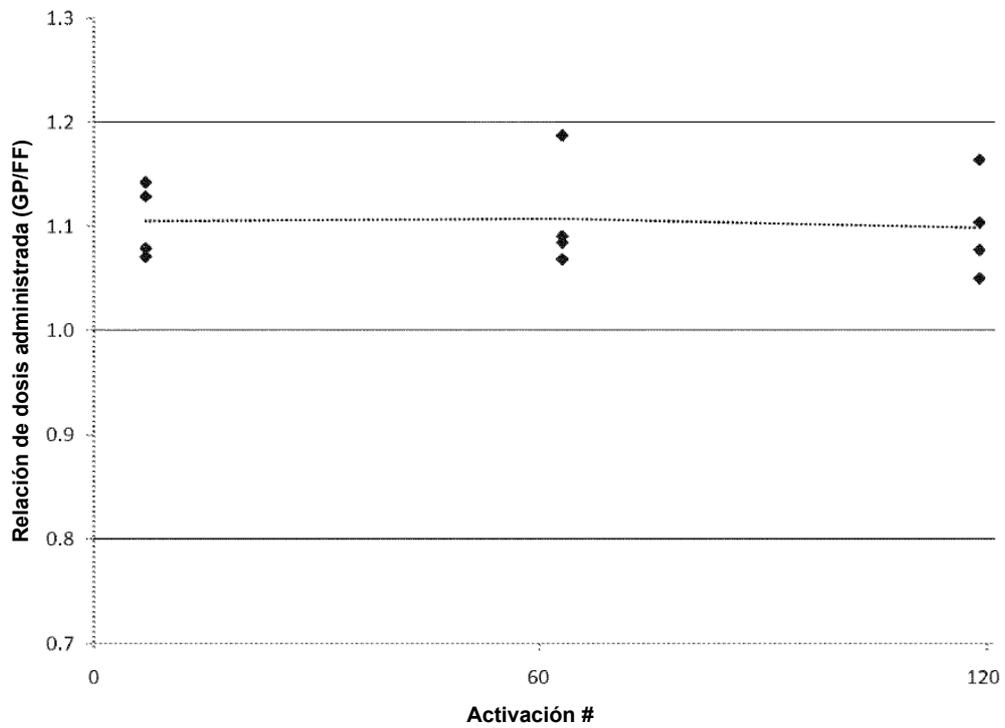


FIGURA 4

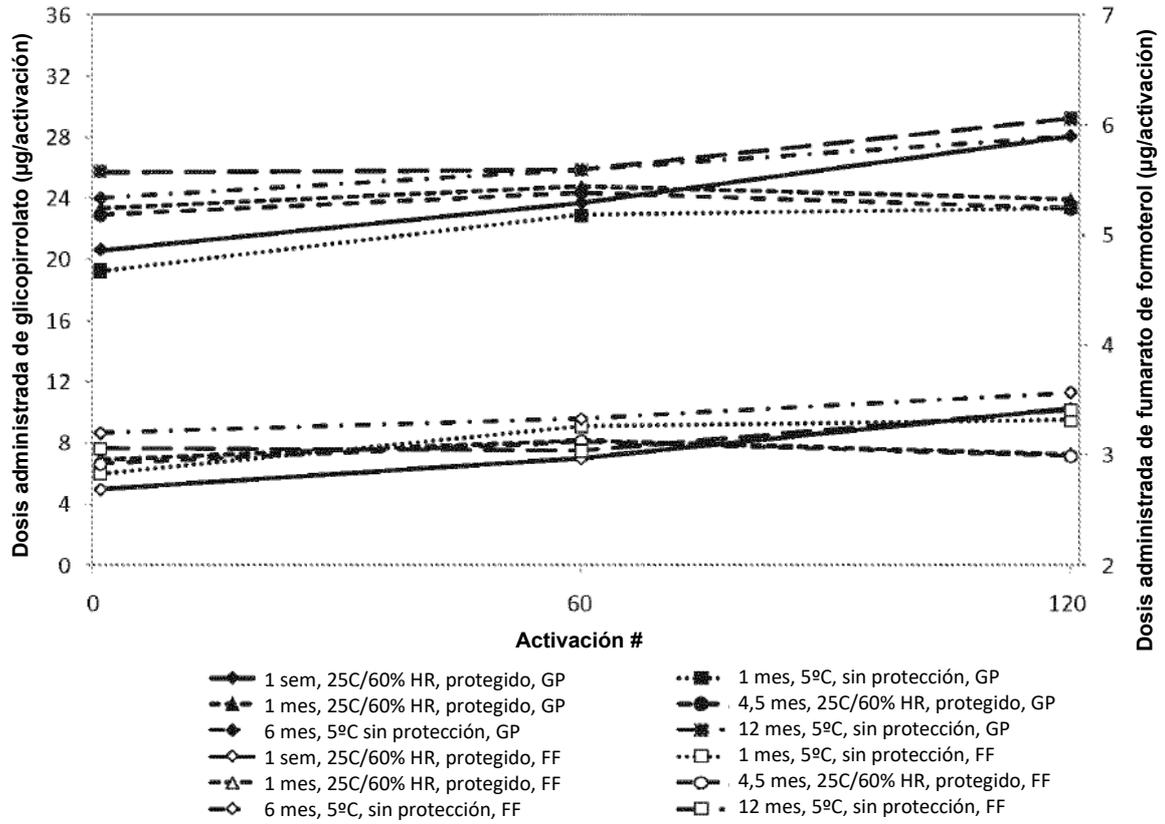


FIGURA 5

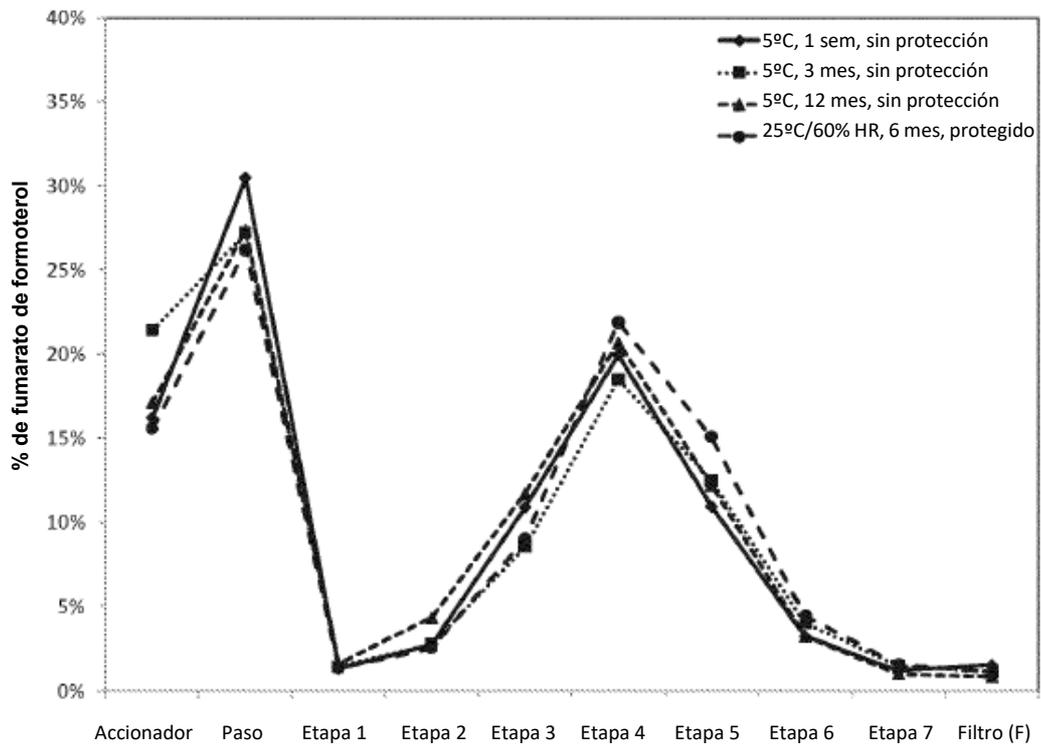
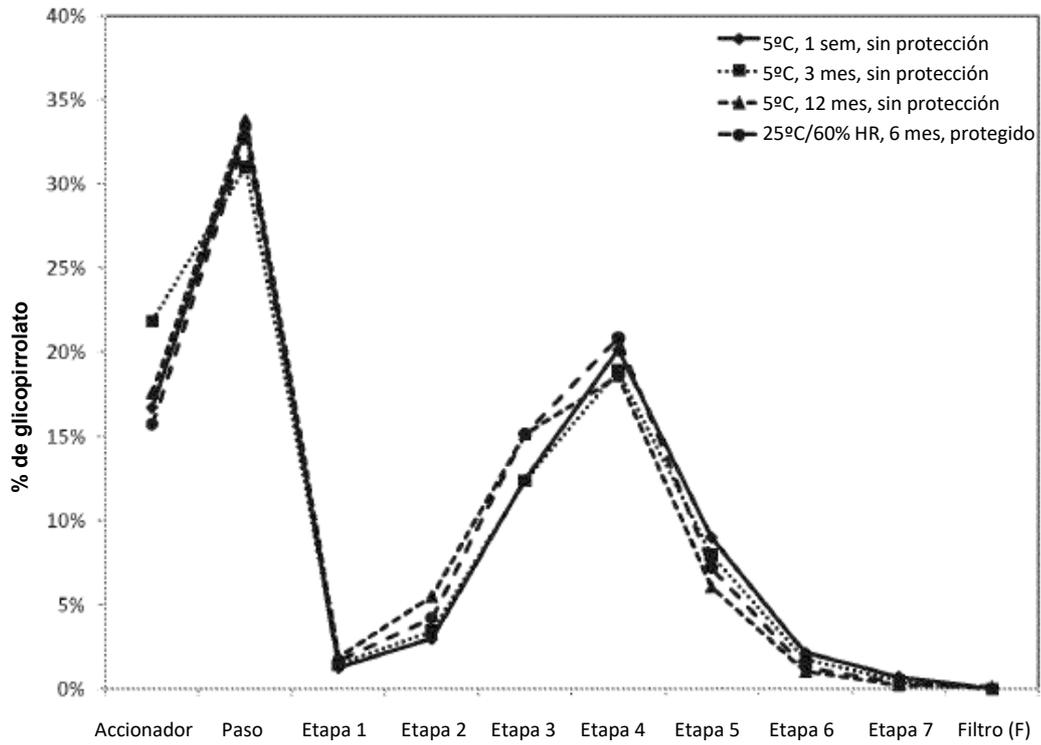


FIGURA 6

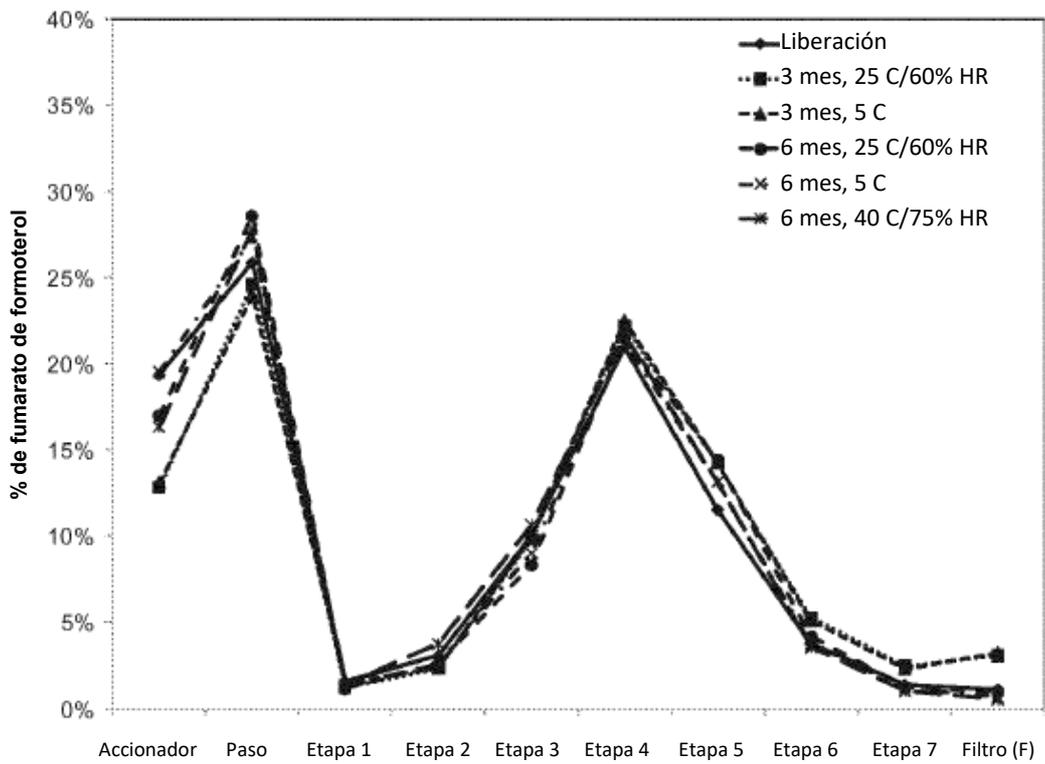
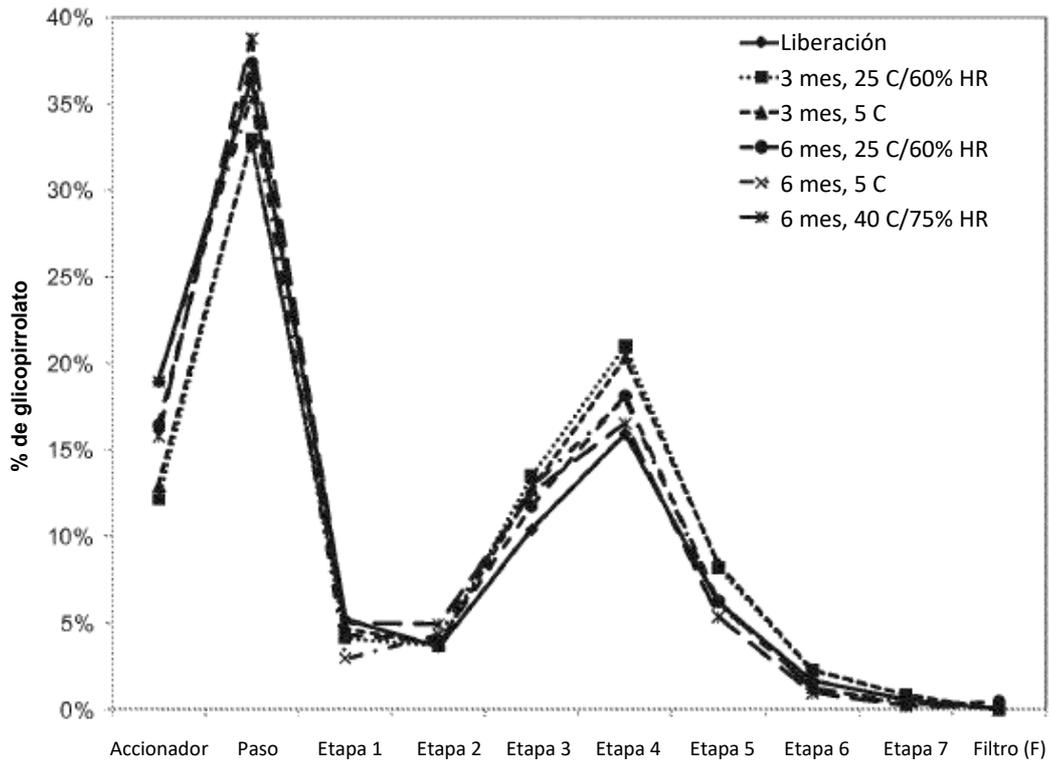


FIGURA 7

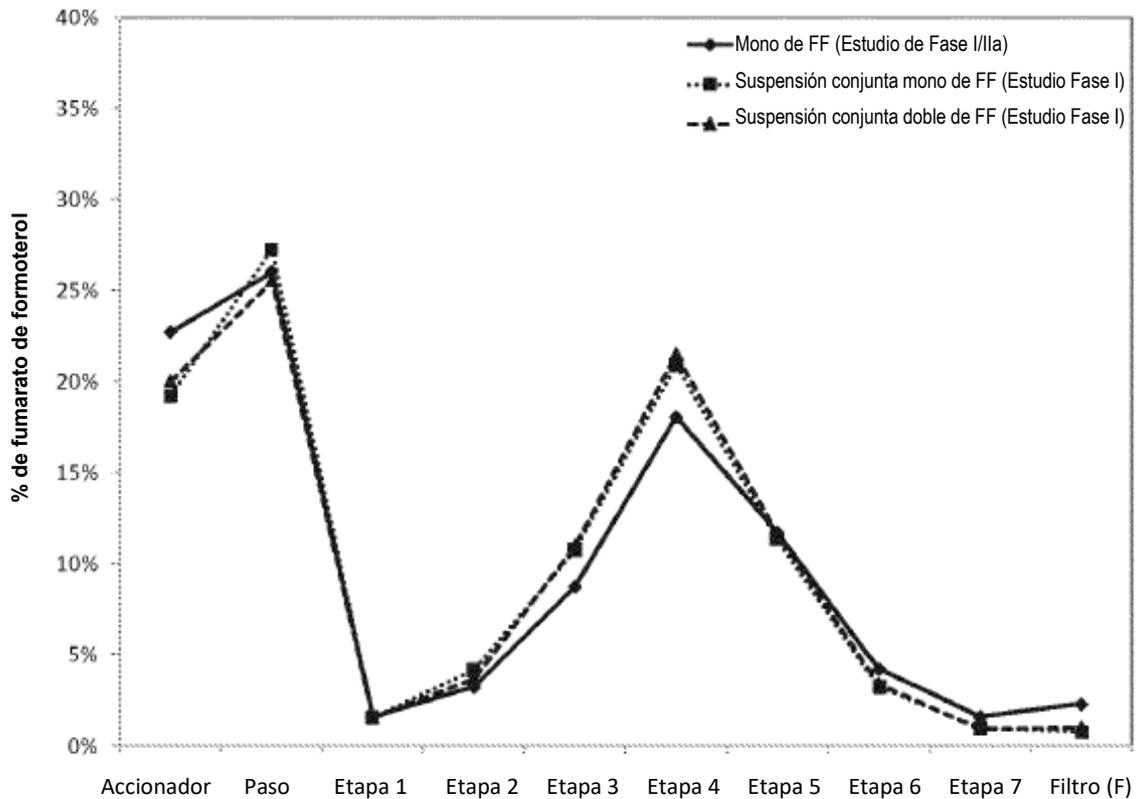
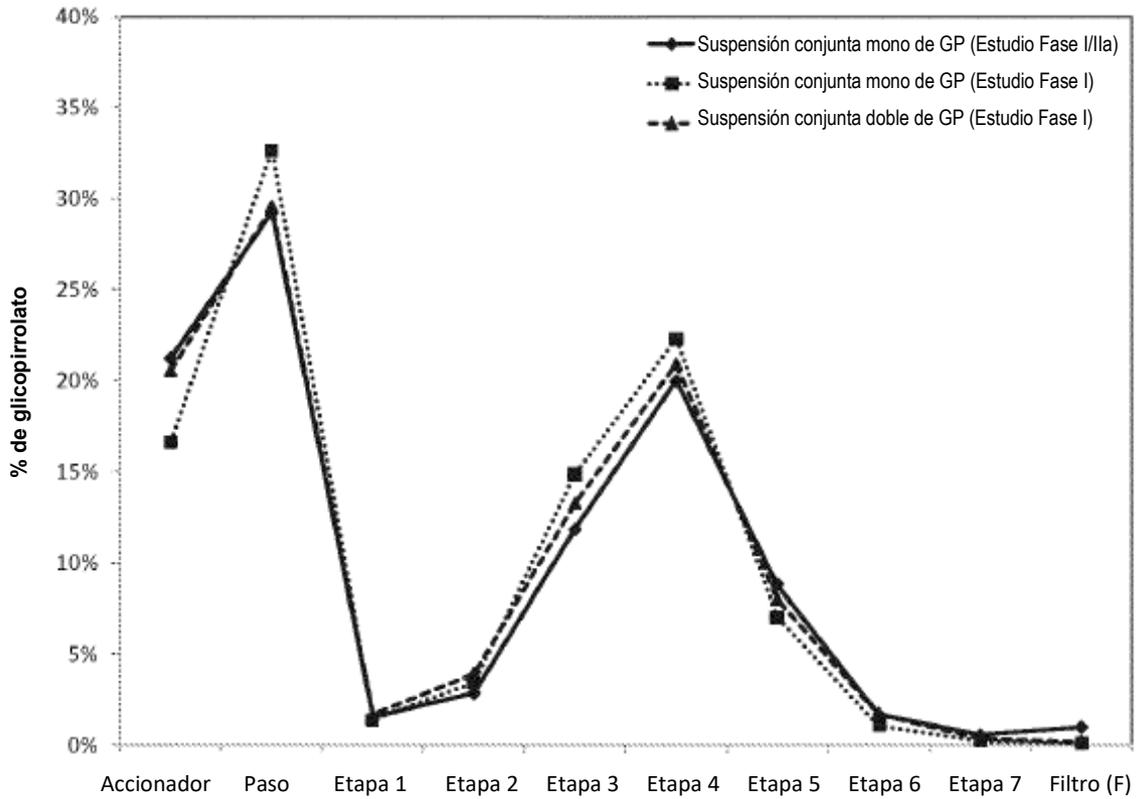


FIGURA 8

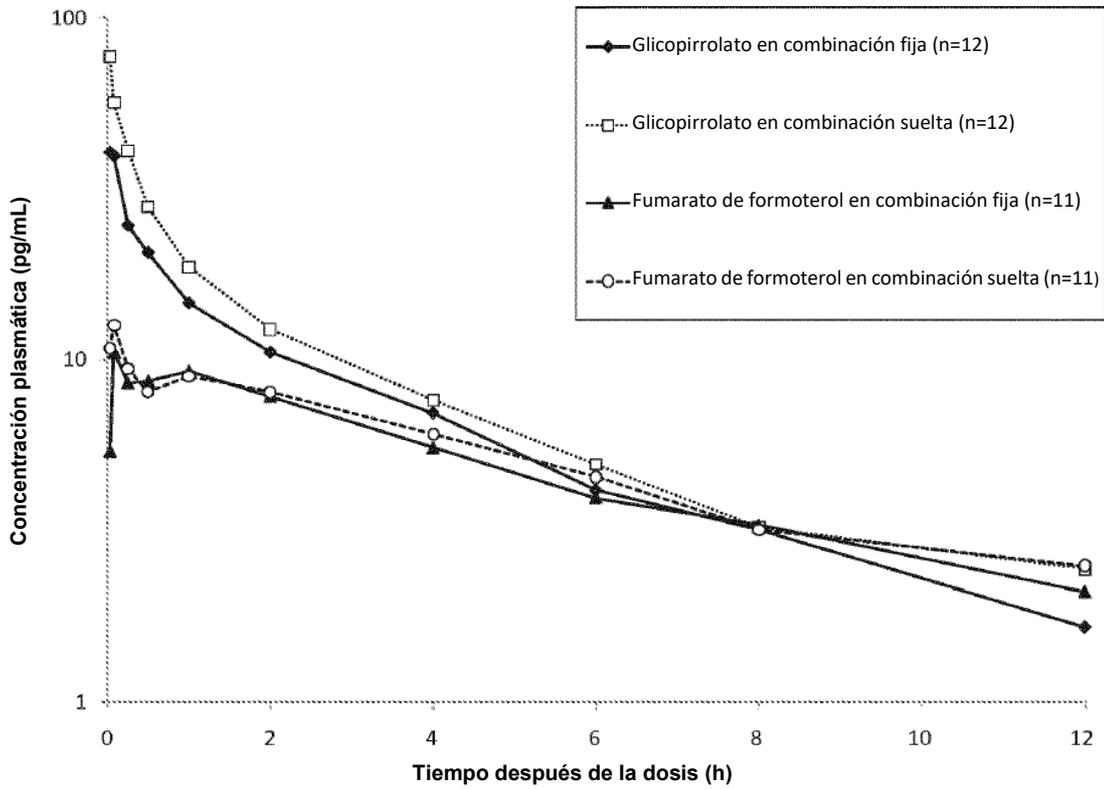


FIGURA 9

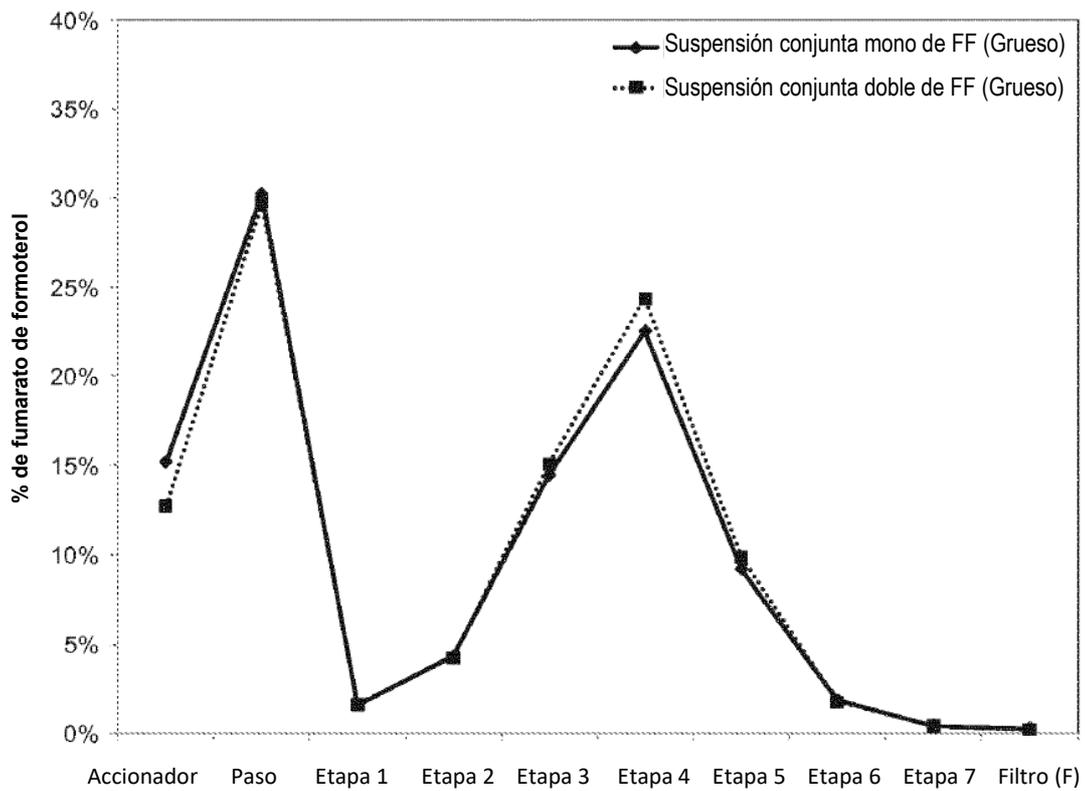


FIGURA 10

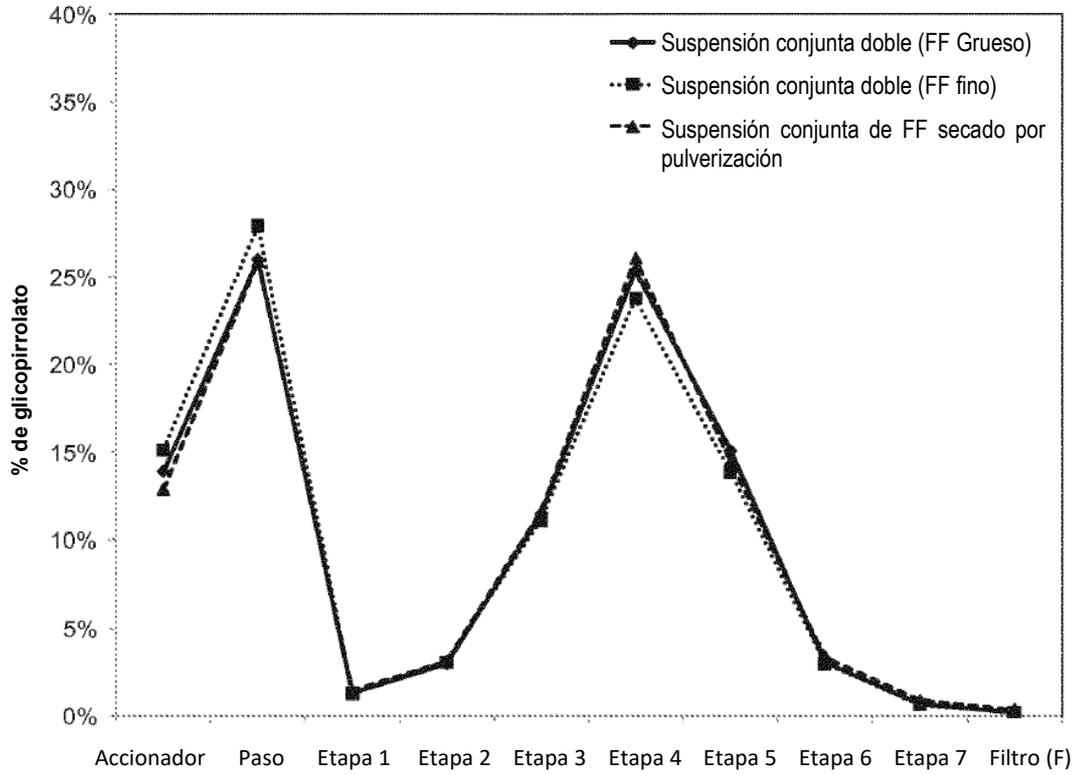


FIGURA 11

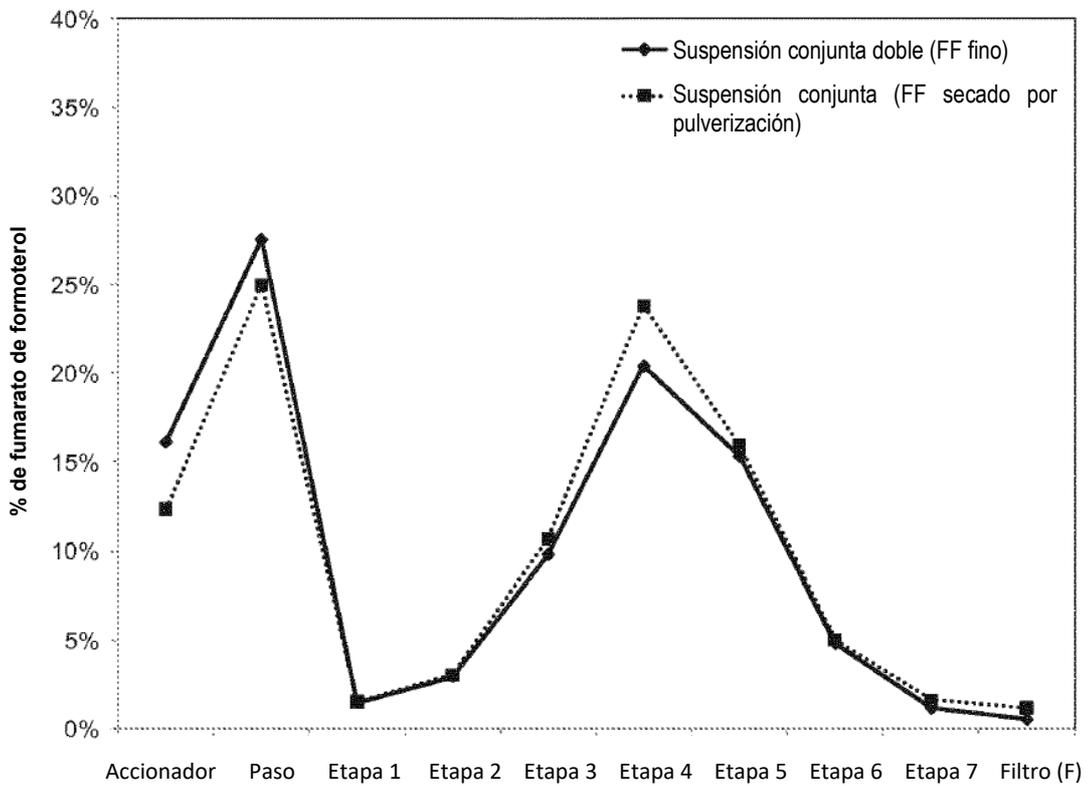


FIGURA 12

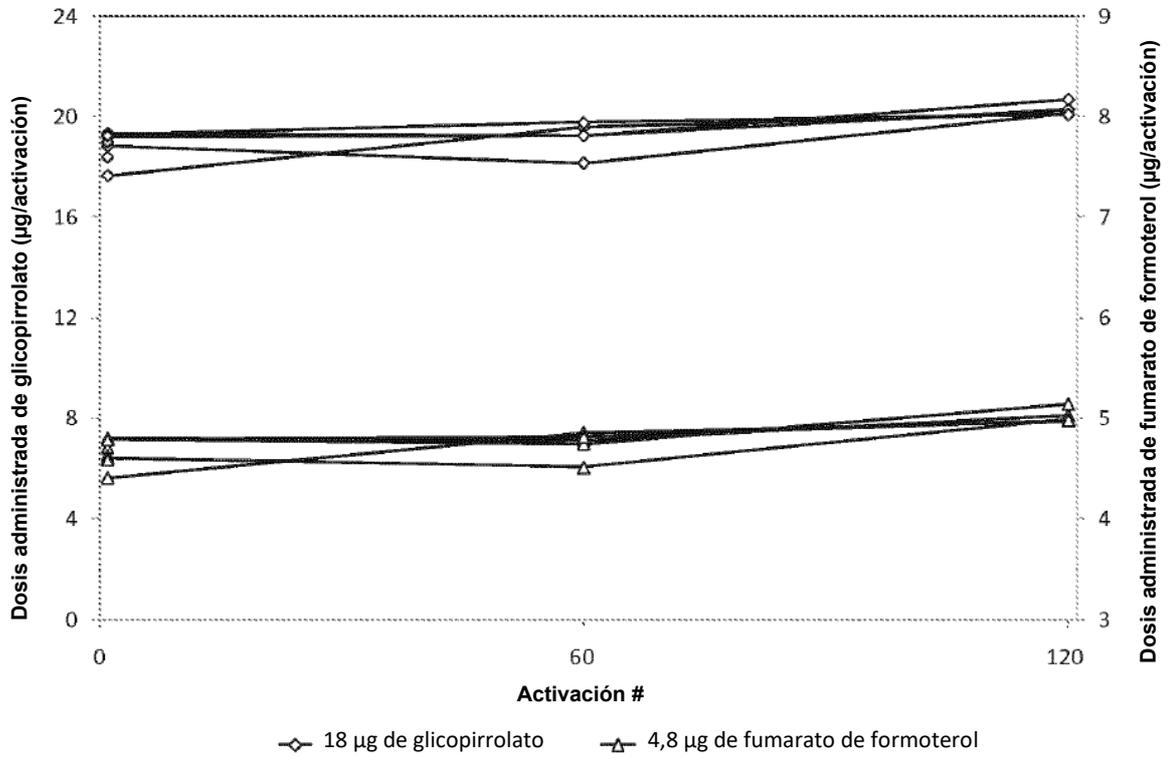


FIGURA 13

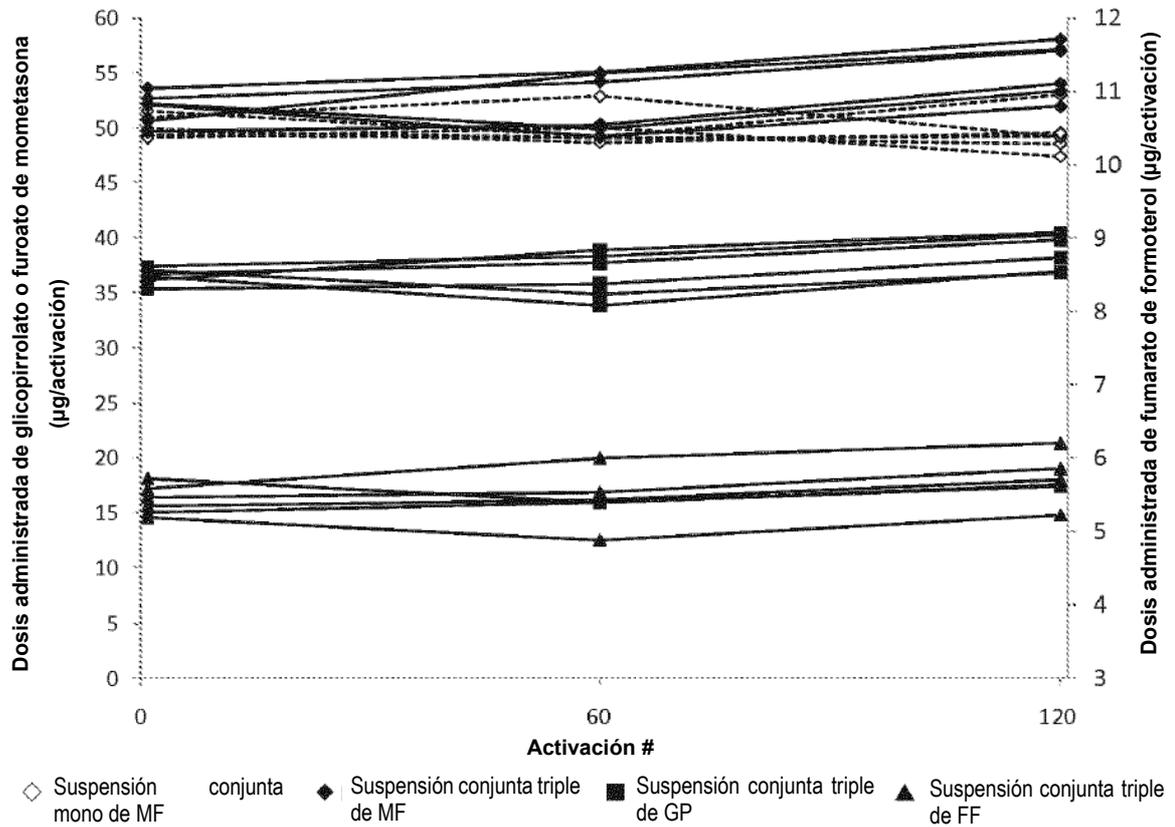


FIGURA 14

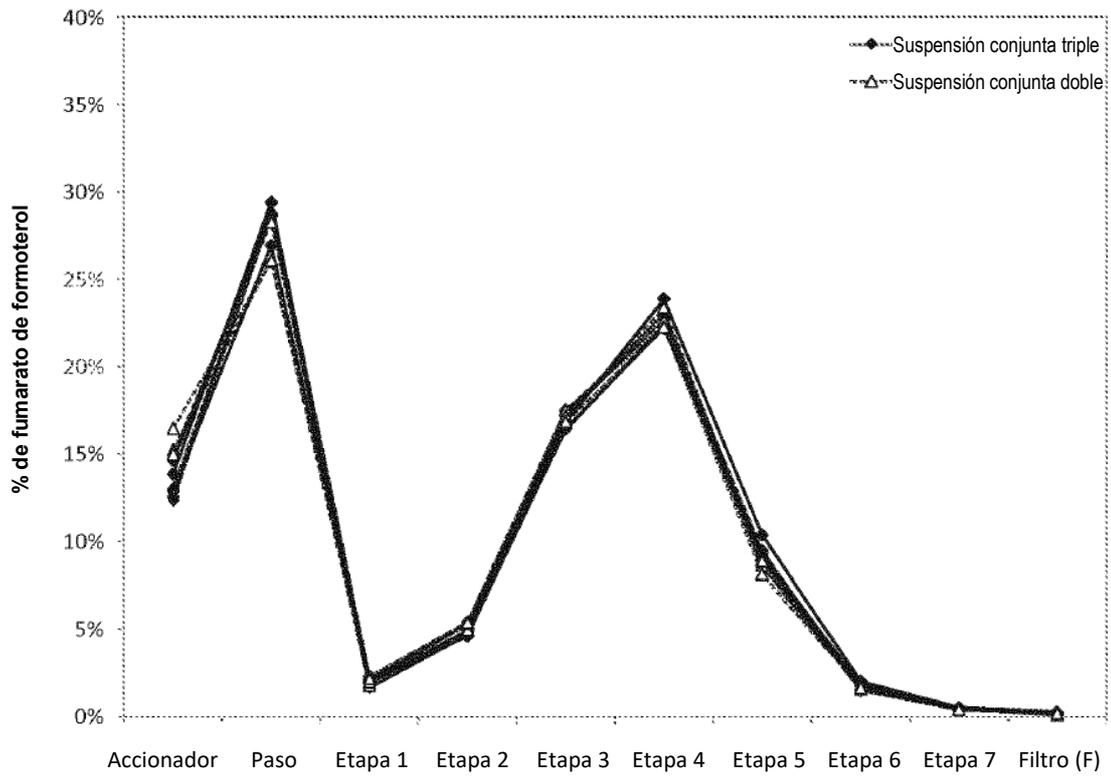


FIGURA 15

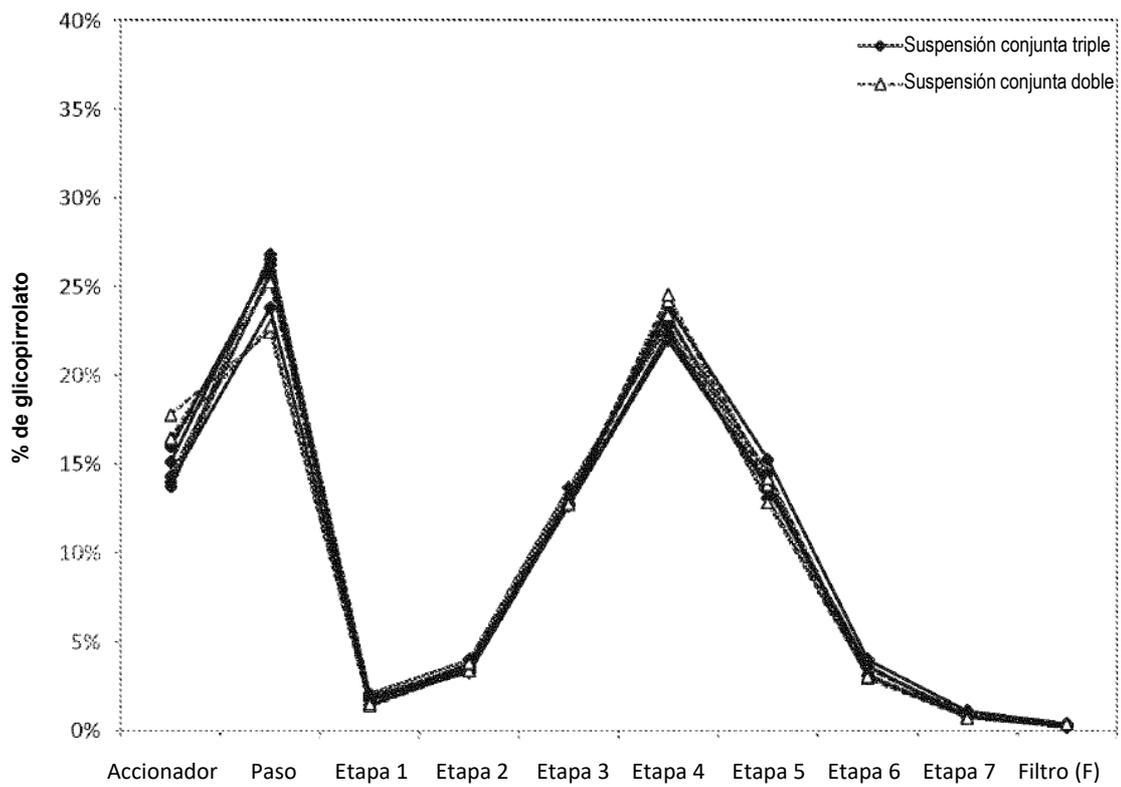


FIGURA 16

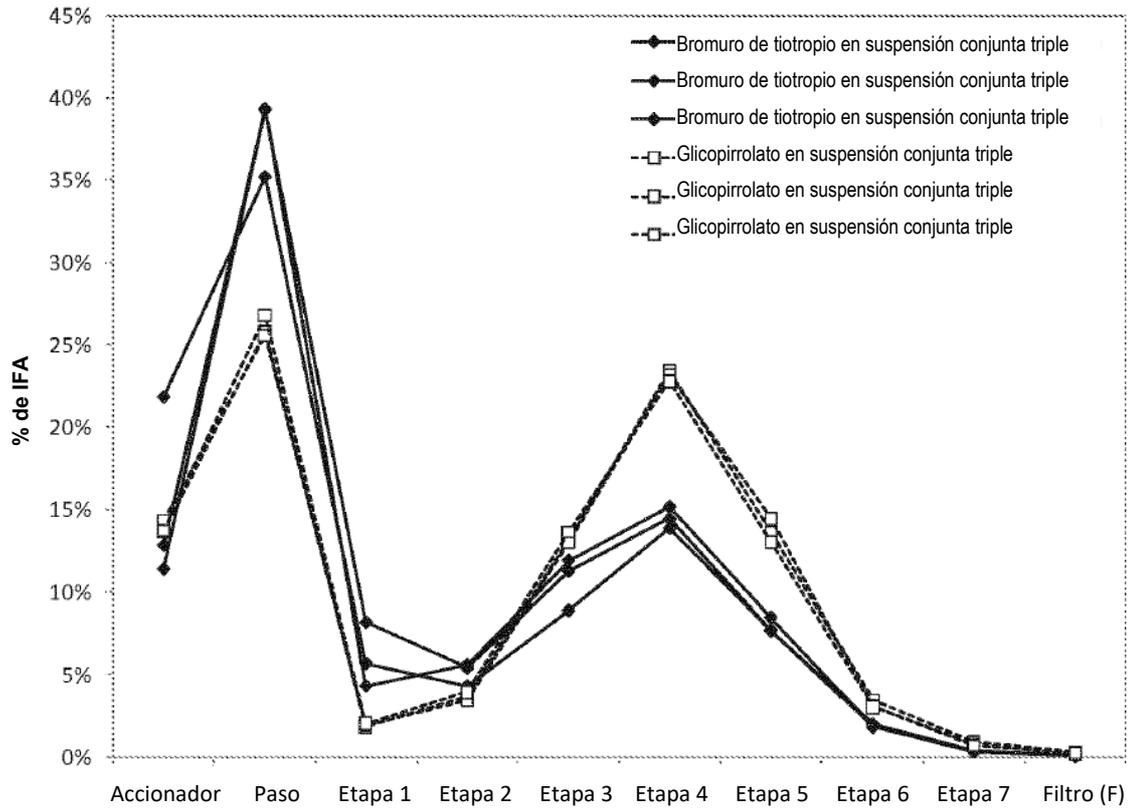


FIGURA 17

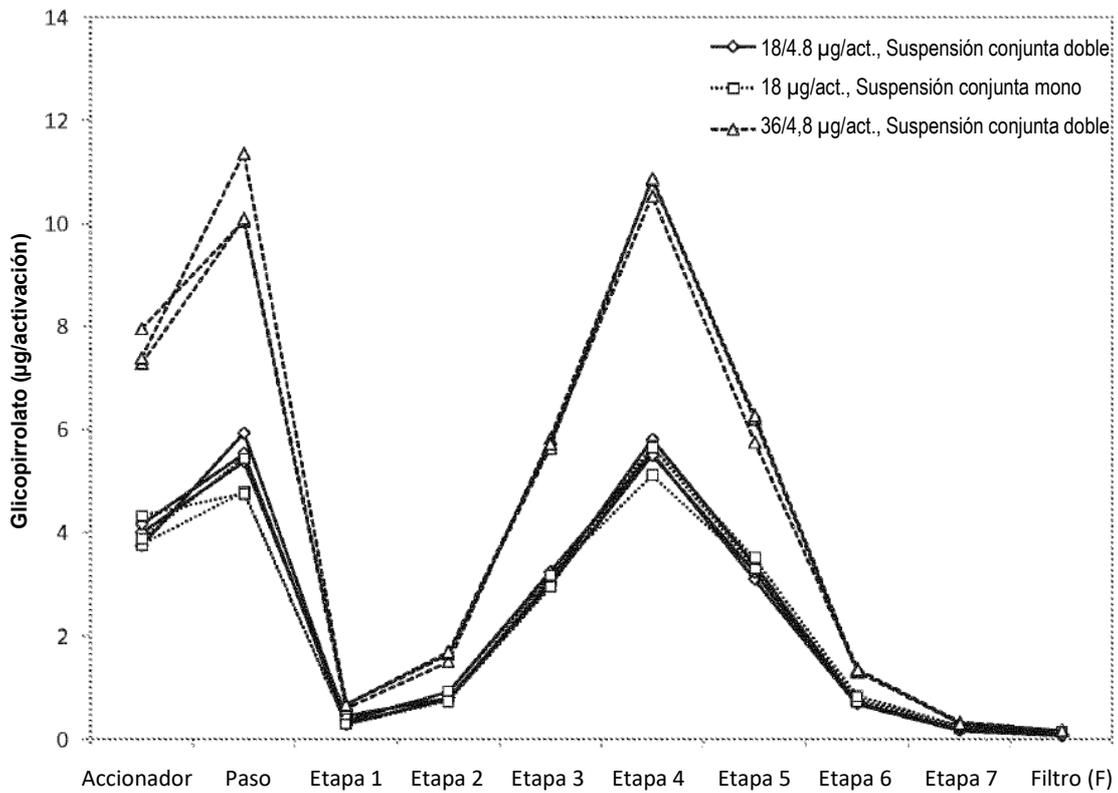


FIGURA 18

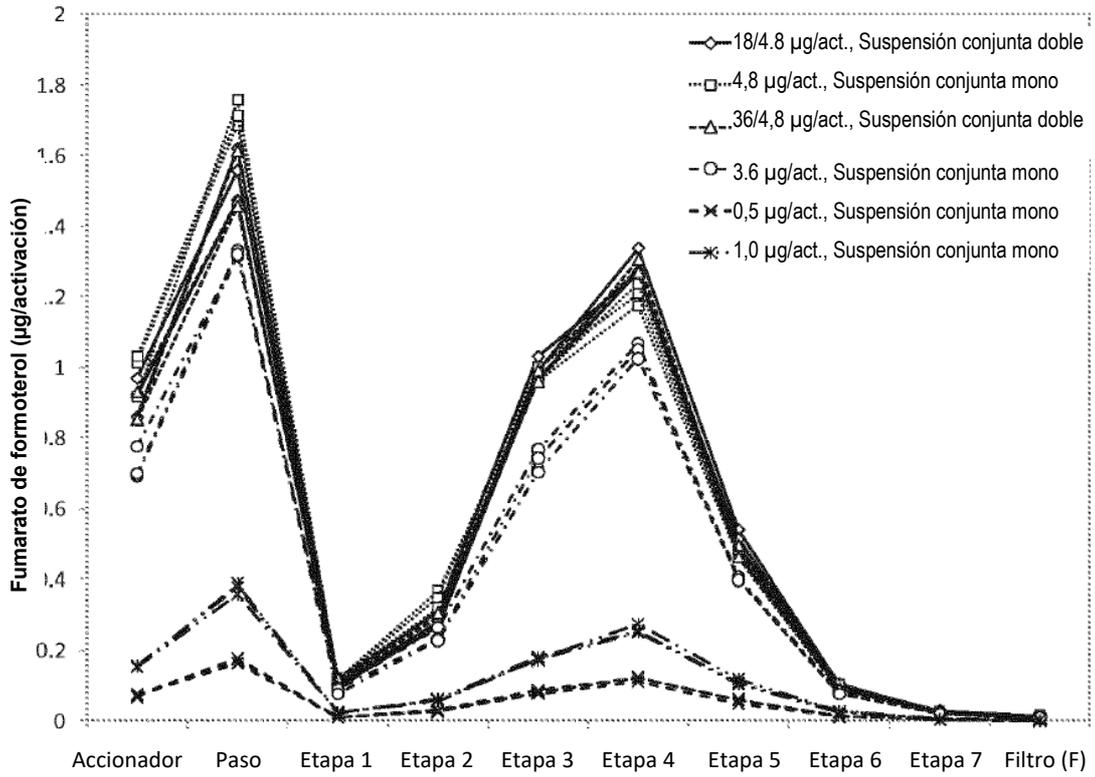


FIGURA 19

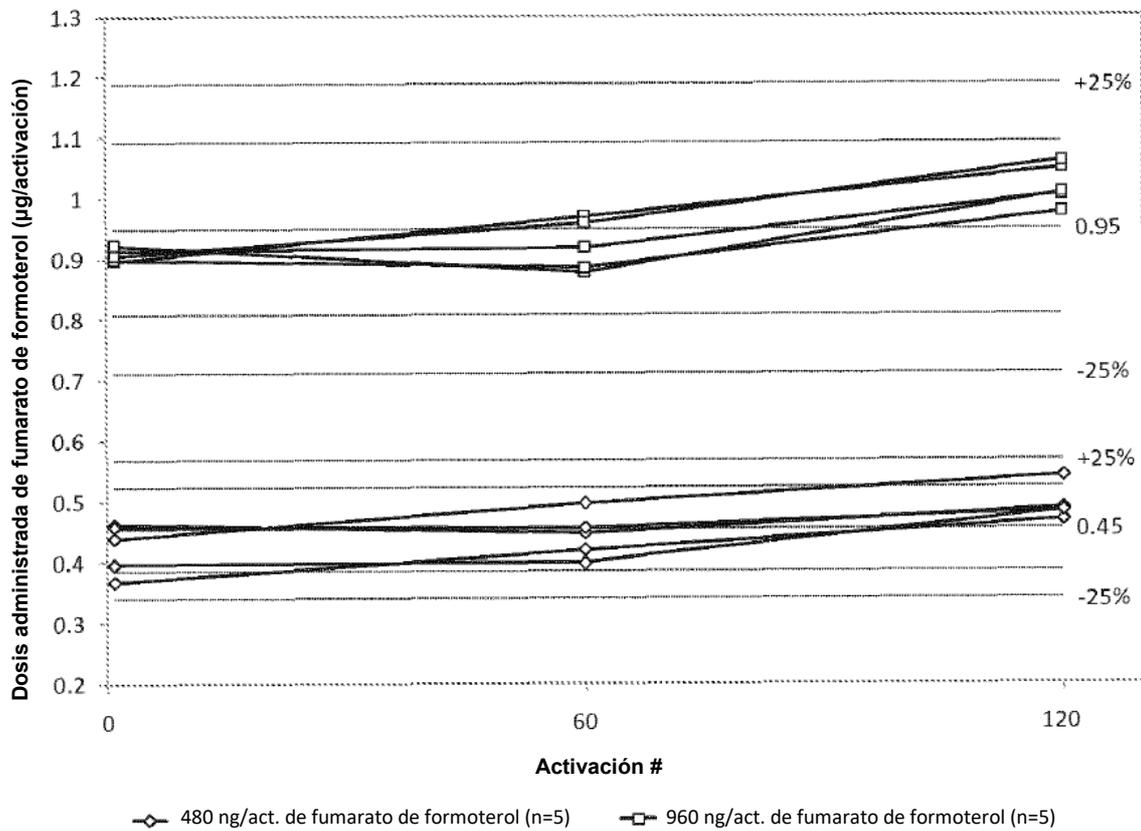


FIGURA 20