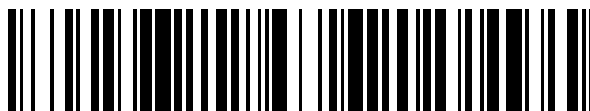


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61M 16/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2015 PCT/US2015/015033**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2015 E 15746049 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3104854**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de enfermedades pulmonares con estabilizadores de mastocitos**

30 Prioridad:

10.02.2014 US 201461937928 P

28.03.2014 US 201461971709 P

11.04.2014 US 201461978711 P

20.01.2015 US 201562105453 P

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

11.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 792 682 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

Métodos para el tratamiento de enfermedades pulmonares con estabilizadores de mastocitos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0001] Los mastocitos desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio. Se encuentran en los espacios perivasculares de la mayoría de los tejidos y contienen mediadores proinflamatorios y vasoactivos, como proteasas de serina, tripsina, histamina, serotonina, proteoglicanos, tromboxano, prostaglandina D2, leucotrieno C4, factor activador de plaquetas y factor quimiotáctico de eosinófilos. Cuando se activan, los mastocitos liberan rápidamente gránulos y diversos mediadores hormonales en el intersticio, un proceso denominado desgranulación. La desgranulación de los mastocitos puede ser causada por una lesión física o química, la reticulación de los receptores de inmunoglobulina G o por proteínas de complemento activadas.

15 [0002] Los mastocitos están involucrados en la fisiopatología de una serie de enfermedades y afecciones pulmonares. La liberación sostenida de mediadores proinflamatorios y vasoactivos de los mastocitos en los tejidos pulmonares puede provocar enfermedades y afecciones como asma, enfermedad pulmonar fibrótica, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otra afección pulmonar en la que los mastocitos juegan un papel en la fisiopatología es la tos crónica. Se han encontrado mastocitos en los haces de músculo liso de las vías respiratorias de pacientes con tos crónica. Además, la tos crónica también tiene componentes neurológicos. La actividad vagal aferente de las fibras C no mielinizadas, las fibras Aδ mielinizadas y la estimulación de las terminaciones nerviosas sensibles a la prostaglandina se han implicado en la fisiopatología de ciertas formas de tos. Algunas enfermedades y afecciones pulmonares han sido tratadas mediante la administración local de agentes farmacéuticos activos, incluidos los estabilizadores de mastocitos, a los pulmones. Sin embargo, existe la necesidad de métodos mejorados para tratar enfermedades y afecciones pulmonares mediadas por mastocitos. WO 2010/128111 A1 describe soluciones farmacéuticas acuosas líquidas que contienen un agente estabilizante de mastocitos para aplicación al tracto respiratorio superior e inferior. US 2007/0193577 A1 describe métodos para el tratamiento de pacientes que padecen afecciones pulmonares, como la enfermedad pulmonar. Robuschi et al. (*Am J Respir Crit Care Med*, vol. 155, nº 4, 1 de abril 2007) investiga la actividad protectora de sodio de nedocromilo y de cromolin sódico contra asma inducido por aspirina en estudios controlados.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 [0003] Las necesidades anteriores y adicionales se satisfacen mediante una composición para uso en las realizaciones de los métodos descritos en el presente documento. La invención se refiere a una composición que comprende un estabilizador de mastocitos para uso en un método de tratar a un paciente que tiene una enfermedad o afección pulmonar seleccionada de fibrosis pulmonar idiopática o tos crónica, en donde el método comprende la administración al paciente de la composición con un dispositivo de inhalación, en donde la administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce una cantidad sistemáticamente efectiva del estabilizador de mastocitos y/o una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar la enfermedad o afección pulmonar, en donde el dispositivo de inhalación es un nebulizador de alta eficiencia, y en donde el nebulizador de alta eficiencia es un dispositivo de inhalación que comprende una membrana microperforada a través de la cual puede ser convertida una solución líquida mediante medios eléctricos o mecánicos en gotas de aerosol adecuadas para la inhalación. En la invención, el estabilizador de mastocitos es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolin. La enfermedad o afección pulmonar tratable por los métodos descritos aquí se selecciona del grupo que consiste de fibrosis pulmonar idiopática, tos idiopática crónica y tos crónica. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se selecciona de cromolin sódico, cromolin lisinato, cromoglicato de amonio, cromoglicato de magnesio, dihidropiridinas tales como nicardipina y nifedipina, lodoxamida, nedocromilo, barnidipina, YC-114, elgodipina, niguldipina, cetotifeno, metilxantinas y quercetina.

50 [0004] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el tamaño medio de partícula de un aerosol estabilizador de mastocitos administrado con un dispositivo de inhalación está entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 4 μm . En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de una composición administrada con un dispositivo de inhalación es al menos aproximadamente 30% y/o la RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) es al menos aproximadamente 65%. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de una composición administrada con un dispositivo de inhalación es al menos aproximadamente 45% y/o la RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) es al menos aproximadamente 75%. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un dispositivo de inhalación una vez al día. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un dispositivo de inhalación dos veces al día. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un dispositivo de inhalación tres veces al día. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un dispositivo de inhalación cuatro veces al día.

[0005] La composición utilizada en la invención se administra con un inhalador que es un nebulizador de alta eficiencia.

65 [0006] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el estabilizador de mastocitos que se administra a un paciente que tiene una enfermedad o afección pulmonar con un dispositivo de inhalación es cromolin sódico. En

mastocitos es cromolin sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos un $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico superior a aproximadamente 200 ng*h/mL, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 30%. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolin sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos un $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico superior a aproximadamente 330 ng*h/mL, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 40%. En algunas realizaciones en las que el estabilizador de mastocitos es cromolin sódico, la administración de una composición con un dispositivo de inhalación produce en un grupo de sujetos humanos un $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico superior a aproximadamente 525 ng*h/mL, y la composición tiene una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 40%.

[0008] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, se administra una formulación en solución concentrada, hipotónica, estable a temperatura ambiente de cromolin de sodio con un nebulizador de alta eficacia. En algunas realizaciones, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia es estable a temperatura ambiente durante más de aproximadamente dos años. En algunas realizaciones, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia comprende uno o más de agua purificada, cloruro de sodio, manitol y EDTA de sodio. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia tiene un volumen de llenado de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia tiene un volumen de llenado de aproximadamente 2 ml o menos. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia tiene una osmolalidad mayor que aproximadamente 70 mOsm/kg. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia que emite gotas que tienen un MMAD de aproximadamente 4,1 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición administrada con un nebulizador de alta eficiencia que emite gotitas que tienen un MMAD de aproximadamente 3,5 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un nebulizador de alta eficiencia en menos de aproximadamente cinco minutos. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una composición se administra con un nebulizador de alta eficiencia en menos de aproximadamente tres minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia al que pertenecen las invenciones descritas en el presente documento y definidas en las reivindicaciones adjuntas.

Definición de términos

[0010] Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa como sinónimo del término "aproximadamente". Ilustrativamente, el uso del término "aproximadamente" con respecto a una dosis farmacéutica terapéuticamente efectiva indica que los valores ligeramente fuera de los valores citados, por ejemplo, más o menos 0,1% a 10%, también son efectivos y seguros.

[0011] Como se usa en el presente documento, los términos "que comprende", "que incluye", "tal como" y "por ejemplo" (o "por ejemplo") se usan en su sentido abierto y no limitativo.

[0012] Como se usa en el presente documento, la frase "que consiste esencialmente en" es una frase de transición utilizada en una reivindicación para indicar que la siguiente lista de ingredientes, partes o etapas del proceso debe estar presente en la composición, máquina o proceso reivindicado, pero que la reivindicación está abierta a ingredientes no listados, partes o etapas del proceso que no afectan materialmente las propiedades básicas y novedosas de la invención.

[0013] La "dosis nominal", como se usa en el presente documento, se refiere a la dosis cargada, que es la cantidad de estabilizador de mastocitos en un dispositivo de inhalación antes de la administración al paciente. El volumen de solución que contiene la dosis nominal se denomina "volumen de llenado".

[0014] " $AUC_{\text{último}}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración medible del ingrediente farmacéutico activo (API).

[0015] " $AUC_{\text{último}}^{\text{HEN}}$ ", como se usa en este documento, se refiere al área bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo hasta el último punto de tiempo para la dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un nebulizador de alta eficiencia.

[0016] " $AUC_{\text{último}}^{\text{Conv}}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo hasta el último punto de tiempo para una dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.

[0017] " $AUC_{(0-\infty)}$ " como se usa en el presente documento se refiere al área total bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo para un ingrediente farmacéutico activo (API).

[0018] " $AUC_{(0-\infty)}^{HEN}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al área total bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo para una dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un nebulizador de alta eficiencia.

[0019] " $AUC_{(0-\infty)}^{Conv}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al área total bajo una curva de concentración de plasma sanguíneo para una dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.

[0020] El $AUC_{(0-\infty)}$ se puede determinar por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el $AUC_{(0-\infty)}$ de un API se puede determinar recolectando muestras de sangre de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración de un API al sujeto, separando el plasma de las muestras de sangre, extrayendo el API de las muestras de plasma separado, por ejemplo, por extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad de API extraída de cada muestra de plasma separado, por ejemplo, por cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), trazando la concentración de API en cada muestra versus el tiempo de recolección después de la administración, y calculando el área bajo la curva.

[0021] "Sustancialmente la misma dosis nominal" como se usa en el presente documento significa que una primera dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) contiene aproximadamente el mismo número de milimoles del estabilizador de mastocitos que una segunda dosis nominal del estabilizador de mastocitos.

[0022] La "biodisponibilidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de API sin cambios que alcanza la circulación sistémica, expresada como un porcentaje de la dosis de la API que se administra a un sujeto. Por definición, la biodisponibilidad de una solución intravenosa que contiene el ingrediente farmacéutico activo (API) es del 100%. La biodisponibilidad de una API se puede determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la biodisponibilidad de un API se puede determinar recolectando muestras de orina de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración del API al sujeto, extrayendo el API de las muestras de orina, por ejemplo, mediante extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad del API en cada muestra de orina, ajustando la cantidad de API recolectada de la orina por un factor basado en la cantidad de API que alcanza la circulación sistémica que se excreta en la orina, y calculando el porcentaje de API administrado al sujeto que llega al circulación sistémica del sujeto. En una realización específica, la biodisponibilidad de cromolin sódico se puede determinar como se describe en Walker et al., 24 J. Pharm. Pharmacol 525-31 (1972). En el caso del cromolin sódico, la cantidad del compuesto aislado de la orina se multiplica por dos para calcular la cantidad total que alcanza la circulación sistémica después de la administración porque se sabe que el compuesto se excreta sin metabolizar en partes iguales en la orina y las heces, es decir, aproximadamente el 50% de la cantidad de cromolin sódico que alcanza la circulación sistémica se excreta en la orina y aproximadamente el 50% de la cantidad de cromolin sódico que alcanza la circulación sistémica se excreta en las heces.

[0023] "Deposición pulmonar mejorada" como se usa en el presente documento se refiere a un aumento en la deposición de fármaco (dosis pulmonar depositada) que surge, por ejemplo, de la eficiencia mejorada de la administración del fármaco.

[0024] La "dosis depositada" o "dosis pulmonar depositada" es la cantidad de estabilizador de mastocitos depositada en el pulmón. La dosis depositada o la dosis pulmonar depositada se pueden expresar en términos absolutos, por ejemplo en mg o μ g de API depositada en los pulmones. La dosis pulmonar depositada también puede expresarse en términos relativos, por ejemplo, calculando la cantidad de API depositada como un porcentaje de la dosis nominal.

[0025] " C_{max} ", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima en plasma para un ingrediente farmacéutico activo (API).

[0026] " C_{max}^{HEN} ", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima en plasma sanguíneo para una dosis nominal del ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un nebulizador de alta eficacia.

[0027] " C_{max}^{Conv} ", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima en plasma sanguíneo para una dosis nominal del ingrediente farmacéutico activo (API) administrado con un dispositivo de inhalación convencional.

[0028] La C_{max} se puede determinar por métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la C_{max} de un API puede determinarse recolectando muestras de sangre de un sujeto en varios puntos de tiempo después de la administración de un API al sujeto, separando el plasma de las muestras de sangre, extrayendo el API de las muestras de plasma separadas, por ejemplo, mediante extracción en fase sólida, cuantificando la cantidad de API extraída de cada muestra de plasma separado, por ejemplo, mediante LC-MS/MS, representando la concentración de API en cada muestra versus el tiempo de recolección después de la administración e identificando la concentración máxima de la API en la curva.

[0029] "Perfil farmacocinético mejorado" significa una mejora en algunos parámetros farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos que pueden mejorarse incluyen AUC (0-4 o 0-6 o 0-8 h), AUC_{último}, AUC_(0-∞), T_{max}, T_{1/2} y C_{max}. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético mejorado puede medirse cuantitativamente comparando un parámetro farmacocinético obtenido para una dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) administrado por una vía de administración, tal como un dispositivo de inhalación (por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia) con el mismo parámetro farmacocinético obtenido con la misma dosis nominal de ingrediente farmacéutico activo (API) administrado por una ruta de administración diferente, como un tipo diferente de dispositivo de inhalación o una formulación oral (p. ej., tableta oral, cápsula oral o solución oral).

[0030] La "concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración de un ingrediente farmacéutico activo (API) en el componente plasmático de la sangre de un sujeto o población de pacientes.

[0031] "Paciente" o "sujeto" se refiere al animal (especialmente mamífero) o ser humano tratado.

[0032] Un "grupo de sujetos" o "grupo de pacientes" tiene un número suficiente de sujetos o pacientes para proporcionar una medición promedio estadísticamente significativa del parámetro farmacocinético relevante. Todos los miembros del "grupo de sujetos" o "grupo de pacientes" tienen parámetros farmacocinéticos para los estabilizadores de mastocitos que se encuentran dentro de los rangos estadísticamente normales (es decir, no hay valores atípicos), y no se incluye ningún miembro sobre la base de mediciones no estándar o inusuales.

[0033] El "nebulizador", como se usa en el presente documento, se refiere a un dispositivo que convierte medicamentos, composiciones, formulaciones, suspensiones y mezclas, etc. en una fina neblina de aerosol para el suministro a los pulmones.

[0034] La "absorción del fármaco" o simplemente "absorción" se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de suministro de un fármaco a través de una barrera hacia un vaso sanguíneo o el sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se absorbe por vía pulmonar lechos capilares de los alvéolos en la circulación sistémica.

[0035] "T_{max}", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de tiempo necesaria para que un ingrediente farmacéutico activo (API) alcance la concentración máxima en plasma sanguíneo.

[0036] "T_{max}^{HEN}", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de tiempo necesaria para que una dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) alcance la concentración máxima en plasma sanguíneo después de la administración con un nebulizador de alta eficiencia.

[0037] "T_{max}^{Conv}", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de tiempo necesaria para que una dosis nominal de un ingrediente farmacéutico activo (API) alcance la concentración máxima en plasma sanguíneo después de la administración con un dispositivo de inhalación convencional.

[0038] El término "tratar" y sus variantes gramaticales (por ejemplo, "tratar", "tratado" y "tratamiento") se refieren a la administración de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente con el fin de mejorar o reducir la incidencia de uno o más síntomas de una condición o estado de enfermedad en el paciente. Tales síntomas pueden ser crónicos o agudos; y dicha mejora puede ser parcial o completa. En el presente contexto, el tratamiento implica la administración de un estabilizador de mastocitos a un paciente a través de cualquier vía de administración descrita en este documento.

[0039] Como se usa en el presente documento, el término "alta concentración" se refiere a una concentración superior al 1% en peso. Por ejemplo, en una realización específica, una formulación de "alta concentración" de cromolin sódico comprende cromolin sódico en una concentración de más de 1% en peso.

[0040] Como se usa en este documento, el término "hipotónico" se refiere a una formulación que tiene una tonicidad inferior a 295 mOsm/kg.

[0041] El término "profilaxis" se refiere a la administración de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente con el fin de reducir la aparición o recurrencia de uno o más síntomas agudos asociados con un estado de enfermedad o una afección en el paciente. En el presente contexto, la profilaxis implica administrar un estabilizador de mastocitos a un paciente a través de cualquier vía de administración descrita en este documento. Por lo tanto, la profilaxis incluye la reducción en la frecuencia de aparición o recurrencia de una enfermedad o afección pulmonar. Sin embargo, la profilaxis no pretende incluir la prevención completa de la aparición de un estado de enfermedad o una afección en un paciente que no ha sido identificado previamente como que padece la enfermedad o la afección.

[0042] Como se usa en este documento, una "cantidad sistémicamente efectiva" es una cantidad de estabilizador de mastocitos en el cuerpo de un paciente como un todo que es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar. Una "cantidad sistémicamente efectiva" puede expresarse, por ejemplo, como la

masa de un estabilizador de mastocitos, o la concentración de un estabilizador de mastocitos, en el plasma de un paciente. Una "cantidad efectiva sistémicamente" puede diferir dependiendo del estabilizador de mastocitos específico y la enfermedad o afección pulmonar específica.

5 **[0043]** Como se usa en el presente documento, una "cantidad localmente efectiva" es una cantidad de estabilizador de mastocitos en una región particular del cuerpo de un paciente, es decir, los pulmones de un paciente, que es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad pulmonar o condición. Una "cantidad localmente efectiva" puede expresarse, por ejemplo, como la masa de un estabilizador de mastocitos, o la concentración de un estabilizador de mastocitos, en el tejido pulmonar de un paciente. Una "cantidad localmente efectiva" puede diferir dependiendo del
10 estabilizador de mastocitos específico y la enfermedad o afección pulmonar específica.

[0044] Como se usa en este documento, una diferencia es "significativa" si una persona experta en la técnica reconocería que la diferencia es probablemente real. En algunas realizaciones, la significación puede determinarse estadísticamente, en cuyo caso dos parámetros medidos pueden denominarse estadísticamente significativos. En algunas realizaciones, la significación estadística puede cuantificarse en términos de un intervalo de confianza (IC) establecido, por ejemplo, mayor que 90%, mayor que 95%, mayor que 98%, etc. En algunas realizaciones, la significación estadística puede cuantificarse en términos de valor p, por ejemplo, menos de 0,5, menos de 0,1, menos de 0,05, etc. El experto en la materia reconocerá estas expresiones de importancia y sabrá cómo aplicarlas adecuadamente a los parámetros específicos que se están comparando.

20 Métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones pulmonares con estabilizadores de mastocitos

[0045] En el presente documento se describen métodos para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar que comprende administrar una composición que comprende uno o más estabilizadores de mastocitos con un dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos a un paciente con un dispositivo de inhalación produce tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos como una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos para tratar una enfermedad o condición pulmonar. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de un estabilizador de mastocitos a un paciente con un dispositivo de inhalación produce una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos en el paciente para tratar una enfermedad o condición pulmonar. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de un estabilizador de mastocitos a un paciente con un dispositivo de inhalación produce una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos, una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos en el paciente para tratar una enfermedad o afección pulmonar. Por lo tanto, en algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de un estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación proporciona una eficacia mejorada para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar al producir tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos como una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de un estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación proporciona una eficacia mejorada para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar al producir tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos como una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de un estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación proporciona una eficacia mejorada para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar al producir una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos, una cantidad localmente efectiva del mástil estabilizador celular y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos.

[0046] Las enfermedades o afecciones pulmonares tratables mediante los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fibrosis pulmonar idiopática, tos idiopática crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis broncopulmonar, hipertensión arterial pulmonar, broncoconstricción inducida por el ejercicio, trastorno de la vía aérea hiperactiva, infecciones respiratorias, infección por el virus sincitial respiratorio, bronquiolitis obliterante, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, tos crónica, asma pediátrica resistente a los esteroides, bronquiectasia, fibrosis por radiación, neumonitis por radiación, mediastinitis fibrosante, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis tipo I, deficiencia de antitripsina alfa-1, mutaciones de elastina, enfermedad de la silla, hipertensión arterial pulmonar familiar, proteinosis alveolar pulmonar, hemangiomas capilares pulmonares, enfermedad venooclusiva pulmonar, telangiectasia hemorrágica hereditaria, microlitiasis alveolar pulmonar, síndrome de Kartagener, disnea central ciliar primaria hipoventilación alveolar, narcolepsia, síndrome de Marfan, síndrome de Ehler-Danlos, enfermedad pulmonar relacionada con ABCA3, enfermedad pulmonar relacionada con SP-A, enfermedad pulmonar relacionada con SP-B, enfermedad pulmonar relacionada con SP-C, síndrome de Hermansky-Pudlak, enfermedad de Gaucher, Neiman Pick C, granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, malformación adenomatoidea quística, secuestro pulmonar, hiperplasia de células neuroendocrinas, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, dermatomiositis, sarcoma de poliomiolitis, poliomiolitis, celositis, poliomiolitis, poliomiolitis, celosis hemosiderosis pulmonar idiopática, anemia falciforme, linfangioleiomiomatosis y tos crónica refractaria. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la enfermedad o afección pulmonar no es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma alérgica, asma no alérgica o sibilancias. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la enfermedad o afección pulmonar no es

epistaxis, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis difusa, bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, alveolitis, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, neumonía asociada al ventilador, neumonía asociada a la atención médica, neumonía por aspiración, neumonía lipídica, neumonía eosinofílica, neumonía química, neumonía atípica, enfermedad aguda aguda del sistema respiratorio, infección pulmonar, enfisema, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedades pulmonares micobacterianas no tuberculosas, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, tos ferina o rechazo del injerto después del trasplante de pulmón.

[0047] Como se usa en este documento, un "estabilizador de mastocitos" se refiere a un agente que inhibe la desgranulación y/o la liberación de mediadores proinflamatorios y vasoactivos de los mastocitos. Los estabilizadores de mastocitos incluyen, entre otros, cromolin, dihidropiridinas como nicardipina y nifedipina, lodoxamida, nedocromilo, barnidipina, YC-1 14, elgodipina, niguldipina, ketotifeno, metilxantinas, quercetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es una sal farmacéuticamente aceptable de cromolin, tal como cromolin sódico, cromolin lisinato, cromonilato de amonio y cromoglicato de magnesio. En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos incluyen, pero no se limitan a, compuestos descritos en las patentes de los Estados Unidos números 6.207.684; 4.634.699; 6.207.684; 4.871.865; 4.923.892; 6.225.327; 7.060.827; 8.470.805; 5.618.842; 5.552.436; 5.576.346; 8.252.807; 8.088.935; 8.617.517; 4.268.519; 4.189.571; 3.790.580; 3.720.690; 3.777.033; 4.067.992; 4.152.448; 3.419.578; 4.847.286; 3.683.320; y 4.362.742; Publicaciones de Solicitud de Patente de EE.UU. N^{os} 2011/1 12183 y 2014/140927; Patentes Europeas N^{os} 2391618; 0163683; 0413583; y 0304802; Solicitudes de Patentes Internacionales N^{os} WO2010/042504; WO85/02541; WO2014/115098; WO2005/063732; WO2009/131695; y WO2010/088455; Los estabilizadores de mastocitos, que incluyen cromolin y sales, profármacos y aductos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

[0048] En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos descritos en este documento pueden prepararse como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un medicamento, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar el sabor de un medicamento o para alterar otras características o propiedades de un medicamento. En algunas realizaciones, el profármaco tiene una biodisponibilidad mejorada en relación con el fármaco original. En algunas realizaciones, el profármaco tiene una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunas realizaciones, los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles, para uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a tejidos específicos del sitio. En algunas realizaciones, un profármaco de un estabilizador de mastocitos es un éster del estabilizador de mastocitos, que se hidroliza al ácido carboxílico, el estabilizador de mastocitos original. En algunas realizaciones, un profármaco comprende un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, en el que el péptido se metaboliza in vivo para revelar el fármaco original. En ciertas realizaciones, tras la administración in vivo, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del estabilizador de mastocitos. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante uno o más pasos o procesos al estabilizador de mastocitos original. En ciertas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es un profármaco de cromolin. En una realización específica, el profármaco de cromolin es cromoglicato de lisetilo.

[0049] Para producir un profármaco, se modifica un compuesto estabilizador de mastocitos farmacéuticamente activo de modo que el compuesto activo se regenerará tras la administración in vivo. En algunas realizaciones, los profármacos de los estabilizadores de mastocitos están diseñados en virtud del conocimiento de procesos farmacodinámicos y metabolismo de fármacos in vivo. Véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56: 53-102, 2004; Miller y col., J. Med. Chem Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003; Esopo Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 41, 395-407, 2006.

[0050] En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos descritos en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados aquí, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en este documento, por ejemplo aquellos con isótopos como el deuterio, es decir, H, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, como, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. En ciertas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolin marcado isotópicamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como cromolin sódico. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos es cromolin sódico marcado con deuterio.

[0051] En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos descritos en la presente memoria pueden ser pegilados, en donde uno o más polímeros de polietilenglicol (PEG) están unidos covalentemente a los estabilizadores

de mastocitos. En algunas realizaciones, los estabilizadores de mastocitos pegilados aumentan la vida media de los estabilizadores de mastocitos en el cuerpo. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos aumenta el tamaño hidrodinámico de los estabilizadores de mastocitos y reduce su aclaramiento renal. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos aumenta la solubilidad de los estabilizadores de mastocitos. En algunas realizaciones, la pegilación de los estabilizadores de mastocitos protege a los estabilizadores de mastocitos de la degradación proteolítica.

[0052] Los estabilizadores de mastocitos pueden administrarse en los métodos descritos en el presente documento en una dosis adecuada o dosis nominal según lo determine un experto en la materia. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se administra a una dosis o dosis nominal de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 120 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas realizaciones, el estabilizador de mastocitos se administra en menos de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 1000 mg de dosis.

[0053] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el cromolín sódico se administra a una dosis o dosis nominal de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 120 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, o aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de aproximadamente 100 mg/dosis. En otras realizaciones, el cromolín sódico se administra en menos de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg dosis, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o alrededor de dosis de 1000 mg.

[0054] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, se administran o administran conjuntamente otros agentes activos distintos de un estabilizador de mastocitos que son efectivos para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar con el estabilizador de mastocitos. Dichos agentes activos adicionales pueden administrarse por separado, o pueden incorporarse en una composición que comprende un estabilizador de mastocitos. Dichos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de leucotrienos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antialérgicos, agonistas β , anticolinérgicos, corticosteroides, derivados de testosterona, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de endotelina, mucolíticos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, antioxidantes, vitaminas, heparinoides, antitripsina, tensioactivos pulmonares, compuestos antiinflamatorios, glucocorticoides, agentes antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, antisépticos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes de curación de heridas, anestésicos locales, péptidos y proteínas

[0055] Los compuestos antiinflamatorios que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, desoximatasona, acetónida de fluocinolona, flucicortisona, flunisolida, fluticasona, icometasona, rofleponida, acetónido de triamcinolona, flucortina butilo, hidrocortisona, hidroxicortisona-17-butilato, prednicarboato, aceponato de 6-metilprednisolona, furoato de mometasona, elastano-, prostaglandina-, leucotrienos, antagonista de los medicamentos anti-inflamatorios, braquidineroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno y la indometacina.

[0056] Los agentes antialérgicos que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, nedocromilo, cetirizina, loratidina, montelukast, roflumilast, ziluton, omalizumab, heparinas y heparinoides. y otros antihistamínicos, azelastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina.

[0057] Los agentes antiinfecciosos que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, bencilpenicilinas (penicilina-G-sodio, clemizona penicilina, benzatina penicilina G), fenoxipenicilinas (penicilina V, propicilina), aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina), acilaminopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina), carboxipenicilinas (carbencilina, ticarcilina, temocilina), penicilinas de isoxazolilo (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina) y penicilinas de amidina (mecilinam); cefalosporinas, incluidas las cefazolininas (cefazolina, cefazedona); cefuroximas (cefuroxima, cefamandol, cefotiam), cefoxitinas (cefoxitina, cefotetan, latamoxef, flomoxef), cefotaximes (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefinenoxima), ceftazidimas (ceftazidima, cefpiroma, cefepima), cefalexinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxilo, cefradina, loracarbef, cefprozilo), y cefiximas (cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefuroxima axetilo, cefetamet pivoxilo, cefotiam hexetilo), loracarbef, cefepim, ácido clavulánico/amoxicilina, ceftobiprol; sinergistas, que incluyen inhibidores de betalactamasas, tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; carbapenem, incluyendo imipenem, cilastin, meropenem, doripenem, tebipenem, ertapenem, ritipenam y biapenem; monobactámicos, incluido aztreonam; aminoglucósidos, tales como apramicina, gentamicina, amikacina, isepamicina, arbekacina, tobramicina, netilmicina, espectinomocina, estreptomocina, capreomicina, neomicina, paromocina y kanamicina; macrólidos, que incluyen eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, ditromicina, josamicina, espiramicina y telitromicina; inhibidores de la girosa o fluoroquinolonas, que incluyen ciprofloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, perfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, garenoxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, prulifloxacina, olamfloxacina, caderofloxacina, gemifloxacina, balifloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina; tetraciclinas, que incluyen tetraciclina, oxitetraclina, rolitetraciclina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina y aminociclina; glicopéptidos, que incluyen vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina y péptido 4; polipéptidos, que incluyen plectasina, dalbavancina, daptomicina, oritavancina, ramoplanina, dalbavancina, telavancina, bacitracina, tirotricina, neomicina, kanamicina, mupirocina, paromomicina, polimixina B y colistina; sulfonamidas, que incluyen sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, cotrimoxazol, cotrimetrol, cotrimoxazina y cotraxazina; azoles, incluyendo clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol, tinidazol, bifonazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, y ornidazol y otros antifúngicos incluyendo flucitosina, griseoflúvina, tonofal, natifina, terbinafina, amorfolina, ciclopiroxolamina, equinocandinas, tales como micafungina, caspofungina, anidulafungina; nitrofuranos, incluidos nitrofurantoína y nitrofurazona; polienos, que incluyen anfotericina B, natamicina, nistatina, flucocitosina; otros antibióticos, incluidos titromicina, lincomicina, clindamicina, oxazolidinonas (linezolidas), ranbezolida, estreptogramina A + B, pristinamicina A + B, virginamicina A + B, dalfopristina/quinupristina (Synercid), cloranfenicol, etambutol, pirazinamida, terizidol, dapsona, protionamida, fosfomicina, ácido fucidínico, rifampicina, isoniazida, cicloserina, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprim, mirocina B17, clerocidina, filgrastima, y pentamidina; antivirales, que incluyen aciclovir, ganciclovir, birivudina, valaciclovir, zidovudina, didanosina, tiacitidina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, ribavirina, nevirapirina, delaviridina, trifluridina, ritonavir, saquinavir, indinavir, foscarnet, amantadina, podofilotoxina, vidarabina, tromantadina e inhibidores de proteinasa; extractos o ingredientes de plantas, como extractos de plantas de manzanilla, hamamelis, equinácea, caléndula, papaína, pelargonium, aceites esenciales, myrtol, pinen, limonen, cineol, timol, mentol, aceite de árbol de té, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, vitaferol; compuestos para la cicatrización de heridas que incluyen dexpanthenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, alfa-antitripsina, sales/compuestos de zinc orgánicos e inorgánicos, interferonas (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citocinas, interleucinas.

[0058] Los mucolíticos que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, DNasa, agonistas de P2Y2 (denufosol), heparinoides, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, bromhexina, lecitinas, mirtol y proteínas tensioactivas recombinantes.

[0059] Los agentes anestésicos locales que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.

[0060] Los péptidos y proteínas que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos contra toxinas producidas por microorganismos, péptidos antimicrobianos tales como cecropinas, defensinas, tioninas y catelicidinas.

[0061] Los inmunomoduladores que pueden administrarse o coadministrarse con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, rapamicina, micofenolato, mofetilo, citostáticos e inhibidores de metástasis, alquilantes, tales como nimustina, melfanano, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa; antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, fluorouracilo, metotrexato,

mercaptapurina, tioguanina; alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina; antibióticos, tales como alcarubicina, bleomicina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, plicamicina; complejos de elementos del grupo secundario (p. ej., Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tales como compuestos de carboplatino, cisplatino y metaloceno tales como cloruro de titanocendicloruro; amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, beraprost, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona, tempipósido; inhibidores de la enzima paclitaxel, iressa, zactima, poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, gemcitabina, pemetrexed, bevacizumab, ranibizumab.

[0062] Los inhibidores de proteinasa que pueden administrarse o administrarse conjuntamente con un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, alfa-anti-tripsina; antioxidantes, tales como tocoferoles, glutatión; hormonas pituitarias, hormonas hipotalámicas, péptidos reguladores y sus agentes inhibidores, corticotropina, tetracosactida, coriogonandotropina, urofolitropina, urogonadotropina, somatotropina, metergolina, desmopresina, oxitocina, argipresina, ornipresina, leuprorelina, triptorelina, gonadorelina, buselina, nafarelina, goselerina, somatostatina; hormonas de la glándula paratiroides, reguladores del metabolismo del calcio, dihidrotachisterole, calcitonina, ácido clodrónico, ácido etidrónico; terapéutica de la glándula tiroidea; hormonas sexuales y sus agentes inhibidores, anabólicos, andrógenos, estrógenos, gestagenes, antiestrogénicos; medicamentos contra la migraña, como proxibarbal, lisurida, metisergida, dihidroergotamina, ergotamina, clonidina, pizotifeno; hipnóticos, sedantes, benzodiazepinas, barbitúricos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, antiépilépticos, zolpidem, barbitúricos, feniloína, primidona, mesuximida, etosuximida, sultiam, carbamazepina, ácido valproico, vigabatrina; fármacos antiparkinson, tales como levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, bromocriptina, amantadina, tiaprida; antieméticos, tales como tietilperazina, bromopruro, domperidona, granisetrona, ondasetrona, tropisetrona, piridoxina; analgésicos, tales como buprenorfina, fentanilo, morfina, codeína, hidromorfona, metadona; fempipramida, fentanilo, piritramida, pentazocina, buprenorfina, nalbufina, tilidina; fármacos para narcosis, tales como barbitúricos N-metilados, tiobarbituratos, ketamina, etomidato, propofol, benzodiazepinas, droperidol, haloperidol, alfentanilo, sulfentanilo; fármacos antirreumáticos, incluido el factor de necrosis tumoral alfa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; fármacos antidiabéticos, tales como insulina, derivados de sulfonilurea, biguanidas, glitizoles, glucagón, diazóxido; citoquinas, tales como interleucinas, interferonas, factor de necrosis tumoral (TNF), factores estimulantes de colonias (GM-CSF, G-CSF, M-CSF); proteínas, por ejemplo, epoetina, y péptidos, por ejemplo, paratirina, somatomedina C; heparina, heparinoides, uroquinasas, estreptoquinasas, ATP-asa, prostaciclina, estimulantes sexuales y material genético.

Terapia de inhalación

[0063] Un "dispositivo de inhalación", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier dispositivo que sea capaz de administrar una formulación de fármaco a las vías respiratorias de un paciente. Los dispositivos de inhalación incluyen dispositivos de inhalación convencionales como inhaladores de dosis medida (MDI), inhaladores de polvo seco (DPI), nebulizadores de chorro, nebulizadores de ondas ultrasónicas, vaporizadores de calor e inhaladores de niebla suave. Los dispositivos de inhalación también incluyen nebulizadores de alta eficiencia. Los nebulizadores, los inhaladores de dosis medida y los inhaladores de niebla suave entregan productos farmacéuticos formando un aerosol que incluye tamaños de gotas que pueden inhalarse fácilmente. El aerosol puede ser utilizado por un paciente dentro de los límites de una terapia de inhalación, por lo que el estabilizador de mastocitos llega al tracto respiratorio del paciente tras la inhalación. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden administrar a un paciente una dosis nominal de un estabilizador de mastocitos mediante un dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, un dispositivo de inhalación no es un broncoscopio.

[0064] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico o un inhalador de nebulización en solución electrohidrodinámica, es efectivo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar porque tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de los mastocitos como una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de los mastocitos se logran en el paciente. Por lo tanto, en algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico, o un inhalador de nebulización en solución con base electrohidrodinámica, es efectivo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar que no se considera susceptible de tratamiento o profilaxis con un estabilizador de mastocitos porque es una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos y una alta dosis pulmonar depositada del estabilizador de mastocitos se logra en el paciente.

[0065] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico o un inhalador de nebulización en solución electrohidrodinámica, es eficaz para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar porque tanto una cantidad sistémicamente efectiva

del estabilizador de mastocitos como una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos se logra en el paciente. Por lo tanto, en algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, la administración de una composición que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, a un paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico, o un inhalador de nebulización en solución con base electrohidrodinámica, es efectivo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar que no se considera susceptible de tratamiento o profilaxis con un estabilizador de mastocitos porque es una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos y una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos se logra en el paciente. Además, en algunas realizaciones en las que se administra un estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, los métodos descritos en este documento proporcionan una eficacia mejorada para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección pulmonar en relación con la administración de una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos por una vía diferente de administración, por ejemplo, por vía parenteral u oral, porque la administración del estabilizador de mastocitos con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un inhalador de aerosol térmico, o un inhalador de nebulización de solución con base electrohidrodinámica, proporciona tanto una cantidad sistémicamente efectiva del estabilizador de mastocitos como una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones, se logra una cantidad sistémicamente efectiva y una cantidad localmente efectiva de un estabilizador de mastocitos entregando el estabilizador de mastocitos en un aerosol generado por un nebulizador de malla vibratoria que produce gotas con un MMD de 3,0-4,0 μm y un GSD de 1,5-1,8. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, se administra un aerosol a través de una boquilla de un nebulizador usando respiración tidal normal.

Caracterización de dispositivos de inhalación

[0066] La eficiencia de un dispositivo de inhalación particular puede caracterizarse de muchas maneras diferentes, que incluyen propiedades farmacocinéticas, deposición pulmonar (dosis pulmonar depositada), dosis respirable (RD), dosis administrada (DD), fracción respirable (RF), tasa de suministro de medicamentos respirables (RDDR), diámetro medio volumétrico o de masa (VMD o MMD), diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) en combinación con la desviación estándar geométrica (GSD) y tasa de salida total (TOR), entre otros. El MMAD y el GSD se pueden medir utilizando un impactador en cascada como se describe en Phamacoepia de Estados Unidos (USP <1601>). La DD se puede medir utilizando un aparato de simulación de respiración como se describe en USP <1601>. La RF se deriva de medir la cantidad de fármaco depositada en las placas impactadoras en cascada con un tamaño de partícula de corte particular, y expresarla como una fracción de la cantidad total depositada en las placas impactadoras en cascada, el puerto de inducción y el filtro. La RD se calcula multiplicando la DD por la RF. La TOR se mide por la diferencia de peso del nebulizador antes y después de completar la nebulización dividida por la duración de la nebulización. VMD o MMD se pueden medir con un aparato de dispersión de luz láser estándar como Malvern Spraytec.

[0067] La farmacocinética se refiere a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Un perfil farmacocinético comprende una o más mediciones biológicas diseñadas para medir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Una forma de visualizar un perfil farmacocinético es mediante una curva de concentración de plasma sanguíneo, que es un gráfico que representa la concentración media de plasma sanguíneo de ingrediente activo en el eje Y y el tiempo (generalmente en horas) en el eje X. Algunos parámetros farmacocinéticos que pueden visualizarse mediante una curva de concentración plasmática en sangre incluyen $AUC_{\text{último}}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $T_{1/2}$ y T_{max} . Un perfil farmacocinético mejorado en un paciente puede estar indicado por un aumento de $AUC_{\text{último}}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} o $T_{1/2}$, una disminución de T_{max} o un aumento de T_{max} . Los niveles mejorados de un estabilizador de mastocitos en el plasma sanguíneo de un paciente pueden dar como resultado un mejor control o mejores síntomas de una enfermedad o afección pulmonar.

[0068] La dosis pulmonar depositada se puede expresar como un porcentaje de la dosis nominal que se deposita en el pulmón. Por ejemplo, una deposición pulmonar del 30% significa que el 30% de la dosis nominal se deposita en el pulmón. Del mismo modo, una deposición pulmonar del 60% significa que el 60% de la dosis nominal se deposita en el pulmón, y así sucesivamente. La deposición pulmonar (dosis pulmonar depositada) se puede determinar utilizando métodos de gammagrafía o deconvolución.

[0069] RF, DD, RD y RDDR son parámetros calculados basados en datos in vitro que proporcionan dimensiones técnicas para la eficiencia de un dispositivo de inhalación. RF representa el porcentaje del aerosol administrado, o masa inhalada, que penetra en la región de intercambio de gases de los pulmones. La RF puede medirse con un impactador en cascada o un aparato de difracción láser. RF se expresa aquí como el porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partículas particular o un rango de diámetros de partículas. Por ejemplo, el término "RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$)", como se usa en este documento, se refiere al porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partícula menor o igual a $3,3 \mu\text{m}$. De manera similar, los términos "RF (1 -5 μm)" y "RF ($\leq 5 \mu\text{m}$)" como se usan en este documento se refieren al porcentaje de un aerosol administrado con un dispositivo de inhalación que tiene un diámetro de partícula en el rango de $1 \mu\text{m}$ a $5 \mu\text{m}$, o menos de $5 \mu\text{m}$, respectivamente. DD es la porción de la dosis nominal que realmente se emite desde la boquilla del dispositivo. La diferencia entre la dosis nominal y la DD es la cantidad de fármaco perdido principalmente como residuos, es decir, la cantidad de fármaco que queda en el dispositivo de inhalación después de la administración

o se pierde en forma de aerosol. RD es una expresión de la masa administrada de droga contenida dentro de gotitas o partículas que tienen un cierto diámetro emitido desde un dispositivo de inhalación, como un DPI, MDI o nebulizador que son lo suficientemente pequeños como para penetrar en el pulmón de un paciente. La RD se determina multiplicando la DD por la RF. RDDR es la velocidad a la que se administra una dosis respirable del medicamento a los pulmones de un paciente. El RDDR, medido en función de μg o mg/min , se determina dividiendo la RD por la cantidad de tiempo necesario para la inhalación. La cantidad de tiempo necesaria para la inhalación se mide como la cantidad de tiempo desde el primer momento de administración de la gotita o polvo emitido desde el nebulizador, DPI o MDI hasta que la gotita o polvo emitido o entregado de un diámetro respirable es entregado al pulmón.

[0070] El tamaño de partícula/gota de aerosol es un factor que determina la deposición de fármacos en aerosol en las vías respiratorias. La distribución del tamaño de partícula/gota de aerosol se puede expresar en términos de uno o más de VMD/MMAD y GSD. GSD es una medida adimensional de una curva de distribución de tamaño de gota relevante para caracterizar términos como VMD, MMD y MMAD. En general, cuanto más pequeño es el GSD para una distribución de tamaño de partícula particular, más estrecha es la curva de distribución.

Dispositivos de inhalación convencionales (no utilizados en la invención)

[0071] Los dispositivos de inhalación convencionales pueden ser mecánicos o eléctricos, e incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro y nebulizadores ultrasónicos. Los nebulizadores de chorro generalmente utilizan compresores para generar aire comprimido, que rompe el medicamento líquido en pequeñas gotas respirables, que forman una neblina en aerosol (atomizada). En algunas realizaciones, cuando el paciente respira, se abre una válvula en la parte superior, que luego permite que entre aire en el aparato, acelerando así la generación de niebla; cuando el paciente exhala, la válvula superior se cierra, lo que ralentiza la generación de neblina y al mismo tiempo permite que el paciente exhale a través de la abertura de una solapa de la boquilla. Algunos nebulizadores pueden proporcionar el aerosol en un modo continuo (p. ej., el eFlow de PARI Pharma Starnberg), mediante un modo de respiración mejorada (p. ej., el PARI LC Plus o Sprint de PARI Starnberg), mediante un modo de respiración dependiente del patrón de respiración del paciente (p. ej., el AeroEclipse de Trudell, Canadá o el I-Neb de Philips Respironics), o según el perfil de inhalación dado (p. ej., el Akita de Activaero, Gmuenden, Alemania).

[0072] Algunos dispositivos de inhalación convencionales se describen en las patentes de los Estados Unidos números 6,513,727, 6,513,519, 6,176,237, 6,085,741, 6,000,394, 5,957,389, 5,740,966, 5,549,102, 5,461,695, 5,458,136, 5,312,046, 5,309,900, 5,280,784 y 4,496,086. Dispositivos de inhalación convencionales comerciales están disponibles a partir de: PARI (Alemania) bajo los nombres comerciales PARI LC Plus[®], LC Star[®], y PARI-Jet[®]; A & H Products, Inc. (Tulsa, OK) bajo el nombre comercial AquaTower[®]; Hudson RCI (Temecula, CA) con el nombre comercial AVA-NEB[®]; Intersurgical, Inc. (Liverpool, Nueva York) bajo el nombre comercial Cirrus[®]; Salter Labs (Arvin, CA) con el nombre comercial Salter 8900; Respironics (Murrysville, PA) con el nombre comercial Sidestream[®]; Bunnell (Salt Lake City, UT) bajo el nombre comercial Whisper Jet[®]; Smiths Medical (Hyth Kent, Reino Unido) bajo el nombre comercial de Dwndraft[®], y DeVilbiss (Somerset, Pensilvania) bajo el nombre comercial de DeVilbiss[®]; o Trudell, Canadá con el nombre comercial AeroEclipse[®].

[0073] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de polvo seco. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, las composiciones administradas con inhaladores de polvo seco comprenden una o más de nanopartículas, materiales secados por pulverización, partículas porosas modificadas con un diámetro medio de baja masa pero un diámetro geométrico alto, liposomas y liposomas furtivos (o PEGilados). En algunas realizaciones, las composiciones administradas por inhaladores de polvo seco administrados en los métodos descritos en este documento comprenden grupos de nanopartículas que se agregan en partículas de tamaño micrométrico a pH neutro o básico pero se disocian en nanopartículas al pH encontrado en el pulmón. En algunas realizaciones, los grupos de nanopartículas comprenden fumarilo dicetopiperazina. En algunas realizaciones, las composiciones administradas con inhaladores de polvo seco comprenden lactosa. En algunas realizaciones, las composiciones administradas con un inhalador de polvo seco tienen un MMAD entre 2 y 4 μm , un GSD entre 1,5 y 2,5 μm , y una RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) entre 30% y 80%. En algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco usado para administrar una formulación de inhalación en los métodos descritos en este documento comprende una dosis medida previamente, tal como el inhalador Plastiape Monodose, que comprende una cápsula precargada con un polvo. En algunas realizaciones, un inhalador de polvo seco usado para administrar una formulación de inhalación en los métodos descritos en este documento tiene un sistema medido por dispositivo tal como Twisthaler, vendido por Schering Plough, que comprende un depósito para almacenar un polvo y una tapa giratoria para dispensar cada dosis. Las formulaciones de inhalación para la administración con un inhalador de polvo seco se pueden preparar mezclando un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, con lactosa, o secando por pulverización un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolin sódico, o peletizando un estabilizador de mastocitos, p. ej., cromolin sódico, para formar aglomerados esféricos de flujo libre.

[0074] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de dosis medida. En algunas realizaciones, una composición administrada con un inhalador de dosis medida en los métodos descritos en el presente documento comprende una o

más de nanopartículas, materiales secados por pulverización, partículas porosas modificadas con un diámetro medio de baja masa pero un diámetro geométrico alto, liposomas y liposomas furtivos (o PEGilados).

5 **[0075]** En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de aerosol térmico. En algunas realizaciones, el aerosol en un inhalador de aerosol térmico se genera calentando y vaporizando directamente una película sólida delgada del estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, o calentando y vaporizando una solución de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico en solventes como propilenglicol y/o glicerol y agua.

10 **[0076]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las composiciones que comprenden estabilizadores de mastocitos se administran con un inhalador de nebulización en solución de base electrohidrodinámica. En algunas realizaciones, el aerosol en el inhalador de nebulización en solución basada en electrohidrodinámica se genera sometiendo una solución de un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, o un liposoma o liposoma pegilado que comprende un estabilizador de mastocitos, por ejemplo, cromolin sódico, a fuerzas electrohidrodinámicas a través de la energía electrostática.

Nebulizadores de alta eficiencia (utilizados en la invención)

20 **[0077]** Los nebulizadores de alta eficiencia son dispositivos de inhalación que comprenden una membrana microperforada a través de la cual una solución líquida se convierte por medios eléctricos o mecánicos en gotitas de aerosol adecuadas para inhalación. Los nebulizadores de alta eficiencia pueden administrar una gran fracción de una dosis cargada a un paciente. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia también utiliza una o más membranas microperforadas de vibración activa o pasiva. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una o más membranas oscilantes. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una
25 malla o placa vibratoria con múltiples aberturas y opcionalmente un generador de vibración con una cámara de mezcla de aerosol. En algunas de tales realizaciones, la cámara de mezcla funciona para recoger (o escalonar) el aerosol del generador de aerosol. En algunas realizaciones, una válvula de inhalación también se usa para permitir una entrada de aire ambiental en la cámara de mezcla durante una fase de inhalación y se cierra para evitar el escape del aerosol de la cámara de mezcla durante una fase de exhalación. En algunas de tales realizaciones, la válvula de exhalación está dispuesta en una boquilla que está montada de forma desmontable en la cámara de mezcla y a través de la cual el paciente inhala el aerosol de la cámara de mezcla. Aún así, en algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una membrana pulsante. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia está funcionando continuamente.

35 **[0078]** En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia contiene una membrana vibrante microperforada de boquillas cónicas que genera una columna de gotas sin la necesidad de gas comprimido. En estas realizaciones, una solución en el nebulizador de membrana microperforada está en contacto con una membrana, cuyo lado opuesto está abierto al aire. La membrana está perforada por un gran número de orificios de boquilla de un cabezal atomizador. Se crea un aerosol cuando se acumula presión acústica alterna en la solución en las proximidades de la membrana, lo
40 que hace que el fluido en el lado líquido de la membrana se emita a través de las boquillas como gotas de tamaño uniforme.

45 **[0079]** Algunas realizaciones de nebulizadores de alta eficiencia usan membranas de boquilla pasivas y un transductor piezoeléctrico separado que estimula la membrana. Por el contrario, algunos nebulizadores de alta eficiencia emplean una membrana de boquilla activa, que utiliza la presión acústica en el nebulizador para generar gotas muy finas de solución a través de la vibración de alta frecuencia de la membrana de la boquilla.

50 **[0080]** Algunos nebulizadores de alta eficiencia contienen un sistema resonante. En algunos de estos nebulizadores de alta eficiencia, la membrana es impulsada por una frecuencia para la cual la amplitud del movimiento vibratorio en el centro de la membrana es particularmente grande, lo que resulta en una presión acústica focalizada en las proximidades de la boquilla; la frecuencia de resonancia puede ser de aproximadamente 100 kHz. Se utiliza un montaje flexible para minimizar al mínimo la pérdida no deseada de energía vibratoria en el entorno mecánico del cabezal atomizador. En algunas realizaciones, la membrana vibratoria del nebulizador de alta eficiencia puede estar hecha de acero inoxidable, o de una aleación de níquel-paladio mediante electroformado.

55 **[0081]** En algunas realizaciones, un nebulizador de alta eficiencia puede adaptarse para operar junto con una forma de dosificación unitaria, tal como una ampolla o vial, que contiene una dosis única de una composición estabilizadora de mastocitos para el tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar. La forma de dosificación unitaria comprende un recipiente que contiene una formulación de inhalación que comprende el estabilizador de mastocitos, tal como cromolin sódico. El contenedor está adaptado para cooperar con el dispositivo nebulizador de alta eficiencia de tal manera que permita la administración de la dosis nominal de la formulación de inhalación a un paciente. En algunas realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia y la forma de dosificación unitaria están configurados de modo que puedan usarse juntos, pero no con otros dispositivos o formas de dosificación. En algunas realizaciones particulares, la forma de dosificación unitaria está configurada de modo que se ajusta a una estructura en forma de
60 ojo de cerradura en el nebulizador de alta eficiencia, pero no funcionará con otros dispositivos nebulizadores. En tales realizaciones, el nebulizador de alta eficiencia está configurado de modo que acepte y opere adecuadamente con la

forma de dosificación unitaria que contiene el estabilizador de mastocitos, pero no con otras formas de dosificación.

[0082] Nebulizadores de alta eficiencia comerciales están disponibles a partir de: PARI (Alemania) bajo el nombre comercial eFlow[®]; Aerogen, Ltd. (Irlanda) bajo los nombres comerciales Aeroneb[®] Go y Aeroneb[®] Pro, Aeroneb[®] Solo, y otros nebulizadores que utilizan la tecnología de nebulizador OnQ[®]; Respironics (Murrysville, CA) con los nombres comerciales I-Neb[®]; Omron (Bannockburn, IL) con el nombre comercial Micro-Air[®]; Activaero (Alemania) con el nombre comercial Akita[®], y AerovectRx (Atlanta, GA) con el nombre comercial AerovectRx[®].

[0083] En algunas realizaciones, la DD expresada como el porcentaje de la dosis nominal de un estabilizador de mastocitos administrado con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento es al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 45% a aproximadamente 75%, aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 75%, aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, o aproximadamente 60% a aproximadamente el 70%.

[0084] El TOR es la velocidad a la que el líquido que contiene un estabilizador de mastocitos se administra desde el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones, la administración del estabilizador de mastocitos con el nebulizador de alta eficiencia proporciona un TOR de al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces o 4 veces el TOR alcanzable con un dispositivo de inhalación convencional, tal como un nebulizador. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el TOR es al menos aproximadamente al menos aproximadamente 150 mg/min, al menos aproximadamente 200 mg/min, al menos aproximadamente 250 mg/min, al menos 300 mg/min, al menos 350 mg/min, al menos 400 mg/min, al menos 500 mg/min, o de 200 a aproximadamente 700 mg/min.

[0085] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en la presente memoria proporciona una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%), al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%), al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, a al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55%) a aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de cromolín sódico de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%), al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%), al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, aproximadamente 55% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, aproximadamente 35% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 44% o aproximadamente 36%.

[0086] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF (1-5 μm) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%), al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%), al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90% o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente

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

[0087] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF (<5 μm) de estabilizador de mastocitos de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%), al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%), al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, a al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55%) a aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una RF (<5 μm) de cromolin sódico de al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%), al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%), al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 95%, aproximadamente 45% a aproximadamente 90%, aproximadamente 45% a aproximadamente 95%, aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, aproximadamente 65% a aproximadamente 90%, aproximadamente 60% a aproximadamente 95%, aproximadamente 65% a aproximadamente 95%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o aproximadamente 55%) a aproximadamente 90%, aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, aproximadamente 55% a aproximadamente 90%, aproximadamente 70% a aproximadamente 80%, aproximadamente 65% a aproximadamente 75%, aproximadamente 65% a aproximadamente 80%, aproximadamente 60% a aproximadamente 80%, aproximadamente 66% o aproximadamente 75%.

[0088] En algunas realizaciones, el uso de un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona un RDDR de al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces o al menos aproximadamente 4 veces el RDDR alcanzable con un dispositivo de inhalación convencional. Por ejemplo, cuando el estabilizador de mastocitos es cromolin sódico, en algunas realizaciones el RDDR es al menos aproximadamente 5 mg/min, al menos aproximadamente 10 mg/min, al menos aproximadamente 15 mg/min, al menos aproximadamente 20 mg/min, al menos aproximadamente 25 mg/min, al menos aproximadamente 30 mg/min, al menos aproximadamente 35 mg/min, al menos aproximadamente 40 mg/min, al menos aproximadamente 45 mg/min, al menos aproximadamente 50 mg/min, al menos aproximadamente 55 mg/min, o al menos aproximadamente 60 mg/min.

[0089] En algunas realizaciones, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos en este documento proporciona una GSD de distribución de tamaño de gota emitida de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 1,9, menos de aproximadamente 2, al menos aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,8, al menos aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6 o aproximadamente 1,7. En algunas realizaciones, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia en los métodos descritos aquí proporciona un MMAD de tamaño de gota de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , aproximadamente 2 a aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3 a aproximadamente 4 μm , aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5 μm , o aproximadamente 3,5 μm . En algunas realizaciones particulares, la administración de un estabilizador de mastocitos en los métodos descritos en este documento proporciona gotitas que tienen una combinación particular de MMAD y GSD, por ejemplo: un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a

aproximadamente 2,1; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,1; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,0; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,9; un MMAD de menos de aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de menos de aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,8; un MMAD de aproximadamente 3,5 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7; un MMAD de aproximadamente 4,1 μm o menos y un GSD de aproximadamente 1,7; un MMAD de aproximadamente 3,5 μm y un GSD de aproximadamente 1,7; o un MMAD de aproximadamente 4,1 μm y un GSD de aproximadamente 1,7.

[0090] En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula de un aerosol estabilizador de mastocitos administrado con un nebulizador de alta eficiencia está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 6 μm , entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 4 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm o aproximadamente 6 μm . En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula del aerosol de cromolin sódico administrado con un nebulizador de alta eficiencia está entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 6 μm , entre aproximadamente 2 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 5 μm , entre aproximadamente 3 μm y aproximadamente 4 μm , aproximadamente 1 μm , aproximadamente 2 μm , aproximadamente 3 μm , aproximadamente 4 μm , aproximadamente 5 μm o aproximadamente 6 μm .

Formulaciones de inhalación

[0091] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación se administran con un dispositivo de inhalación para proporcionar una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos y una cantidad localmente efectiva del estabilizador de mastocitos para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación se administran con un dispositivo de inhalación para proporcionar una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos y una dosis pulmonar depositada alta del estabilizador de mastocitos para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación se administran con un dispositivo de inhalación para proporcionar una cantidad sistémicamente efectiva de un estabilizador de mastocitos, una cantidad localmente efectiva de un estabilizador de mastocitos y una dosis pulmonar depositada alta del estabilizador de mastocitos para el tratamiento de una enfermedad o afección pulmonar. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden administrar una dosis nominal de uno o más estabilizadores de mastocitos en una solución de inhalación acuosa al paciente con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia.

[0092] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 100 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 110 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 120 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 130 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 140 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 150 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 160 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 170 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 180 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 190 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 200 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 225 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 250 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 275 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 300 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 325 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 350 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 375 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 400 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 425 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 450 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 475 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 500 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 525 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 550 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 575 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 600 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 625 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 650 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 675 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 700 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 725 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 750 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 775 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 800 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 825 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 850 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 875 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 900 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 925 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que aproximadamente 950 $\text{ng}^*\text{h}/\text{mL}$, mayor que

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

[0093] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo sujeto humano un $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico mayor que aproximadamente 100 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 110 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 120 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 130 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 140 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 150 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 160 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 170 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 180 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 190 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 200 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 225 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 250 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 275 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 300 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 325 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 350 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 375 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 400 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 425 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 450 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 475 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 500 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 525 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 550 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 575 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 600 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 625 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 650 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 675 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 700 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 725 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 750 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 775 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 800 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 825 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 850 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 875 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 900 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 925 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 950 ng*h/mL, mayor que aproximadamente 975 ng*h/mL, o mayor que aproximadamente 1000 ng*h/mL después de la administración de la formulación al paciente. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un $AUC_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico de aproximadamente 100 ng*h/mL, aproximadamente 110 ng*h/mL, aproximadamente 120 ng*h/mL, aproximadamente 130 ng*h/mL, aproximadamente 140 ng*h/mL, aproximadamente 150 ng*h/mL, aproximadamente 160 ng*h/mL, aproximadamente 170 ng*h/mL, aproximadamente 180 ng*h/mL, aproximadamente 190 ng*h/mL, aproximadamente 200 ng*h/mL, aproximadamente 225 ng*h/mL, aproximadamente 250 ng*h/mL, aproximadamente 275 ng*h/mL, aproximadamente 300 ng*h/mL, aproximadamente 325 ng*h/mL, aproximadamente 350 ng*h/mL, aproximadamente 375 ng*h/mL, aproximadamente 400 ng*h/mL, aproximadamente 425 ng*h/mL, aproximadamente 450 ng*h/mL, aproximadamente 475 ng*h/mL, aproximadamente 500 ng*h/mL, aproximadamente 525 ng*h/mL, aproximadamente 550 ng*h/mL, aproximadamente 575 ng*h/mL, aproximadamente 600 ng*h/mL, aproximadamente 625 ng*h/mL, aproximadamente 650 ng*h/mL, aproximadamente 675 ng*h/mL, aproximadamente 700 ng*h/mL, aproximadamente 725 ng*h/mL, aproximadamente 750 ng*h/mL, aproximadamente 775 ng*h/mL, aproximadamente 800 ng*h/mL, aproximadamente 825 ng*h/mL, aproximadamente 850 ng*h/mL, aproximadamente 875 ng*h/mL, aproximadamente 900 ng*h/mL, aproximadamente 925 ng*h/mL, aproximadamente 950 ng*h/mL, aproximadamente 975 ng*h/mL, o aproximadamente 1000 ng*h/mL después de la administración de la formulación al paciente.

[0094] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un C_{max} promedio de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 40 ng/ml, mayor que aproximadamente 50 ng/ml, mayor que aproximadamente 60 ng/ml, mayor que aproximadamente 70 ng/ml, mayor que aproximadamente 80 ng/ml, mayor que aproximadamente 90 ng/ml, mayor que aproximadamente 100 ng/ml, mayor que aproximadamente 110 ng/ml, mayor que aproximadamente 120 ng/ml, mayor que aproximadamente 130 ng/ml, mayor que aproximadamente 140 ng/ml, mayor que aproximadamente 150 ng/ml, mayor que aproximadamente 160 ng/ml, mayor que aproximadamente 170 ng/ml, mayor que aproximadamente 180 ng/ml, mayor que aproximadamente 190 ng/ml, mayor que aproximadamente 200 ng/ml, mayor que aproximadamente 210 ng/ml, mayor que aproximadamente 220 ng/ml, mayor que aproximadamente 230 ng/ml, mayor que aproximadamente 240 ng/ml, mayor que aproximadamente 250 ng/ml, mayor que aproximadamente 260 ng/ml, mayor que aproximadamente

documento, una formulación de inhalación que comprende 80 mg de cromolin sódico administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, tiene una RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) de al menos aproximadamente 40% y se produce en un grupo sujeto humano un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico superior a aproximadamente 525 $\text{ng}^*\text{h/mL}$.

5
 [0106] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo sujeto humano un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico de aproximadamente 8,5 $\text{ng}^*\text{h/ml}$ y un C_{max} promedio de cromolin sódico de aproximadamente 3,9 ng/ml por mg de cromolin sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico de aproximadamente 6,6 $\text{ng}^*\text{h/mL}$ y un C_{max} promedio de cromolin sódico de aproximadamente 3,0 ng/mL por mg de cromolin sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico de aproximadamente 5,3 $\text{ng}^*\text{h/mL}$ y un promedio de C_{max} de cromolin sódico de aproximadamente 2,2 ng/mL por mg de cromolin sódico administrado con el dispositivo de inhalación. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, produce en un grupo de sujetos humanos un $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ promedio de cromolin sódico de aproximadamente 5,3 $\text{ng}^*\text{h/mL}$ a aproximadamente 8,5 $\text{ng}^*\text{h/ml}$ y un C_{max} promedio de cromolin sódico de aproximadamente 2,2 ng/ml a aproximadamente 3,9 ng/ml por mg de cromolin sódico administrado con el dispositivo de inhalación cuando la dosis nominal de cromolin sódico administrada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg.

25
 [0107] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%), al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%), al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 25% a aproximadamente 35%), aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50%) a aproximadamente 70%), o aproximadamente 60% a aproximadamente 75% en base a la dosis nominal del mástil estabilizador celular. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición de cromolin sódico (dosis pulmonar depositada) de al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, aproximadamente 25% a aproximadamente 35%, aproximadamente 25 a aproximadamente 30%), aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 35% a aproximadamente 90%, aproximadamente 40% a aproximadamente 80%, aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, o aproximadamente 60%) a aproximadamente 75% en base a la dosis nominal de cromolin sódico.

[0108] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%) aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 100% en base a la dosis nominal del estabilizador de mastocitos. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar de cromolin sódico (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75% aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100% en base a la dosis nominal de cromolin sódico.

[0109] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) mayor que aproximadamente 0,5 mg, mayor que aproximadamente 1 mg, mayor que aproximadamente 1,5 mg, mayor que aproximadamente 2 mg, mayor que

aproximadamente 2,5 mg, mayor que aproximadamente 3 mg, mayor que aproximadamente 3,5 mg, mayor que aproximadamente 4 mg, mayor que aproximadamente 5 mg, mayor que aproximadamente 6 mg, mayor que aproximadamente 7 mg, mayor que aproximadamente 8 mg, mayor que aproximadamente 9 mg, mayor que aproximadamente 10 mg, mayor que aproximadamente 11 mg, mayor que aproximadamente 12 mg, mayor que aproximadamente 13 mg, mayor que aproximadamente 14 mg o mayor que aproximadamente 15 mg. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar estabilizadora de mastocitos (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 7,0 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg.

[0110] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, proporciona deposición pulmonar de cromolin sódico (dosis pulmonar depositada) mayor que aproximadamente 0,5 mg, mayor que aproximadamente 1 mg, mayor que aproximadamente 1,5 mg, mayor que aproximadamente 2 mg, mayor que aproximadamente 2,5 mg, mayor que aproximadamente 3 mg, mayor que aproximadamente 3,5 mg, mayor que aproximadamente 4 mg, mayor que aproximadamente 5 mg, mayor que aproximadamente 6 mg, mayor que aproximadamente 7 mg, mayor que aproximadamente 8 mg, mayor que aproximadamente 9 mg, mayor que aproximadamente 10 mg, mayor que aproximadamente 11 mg, mayor que aproximadamente 12 mg, mayor que aproximadamente 13 mg, mayor que aproximadamente 14 mg o mayor que aproximadamente 15 mg. En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficacia, proporciona una deposición pulmonar de cromolin sódico (dosis pulmonar depositada) de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 7,0 mg, aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg.

[0111] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a una administración de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de 100 mg/dosis dosis. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolin sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a una administración de menos de aproximadamente 1 mg/dosis, aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg./dosis, aproximadamente 5 mg/dosis a aproximadamente 80 mg/dosis, aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 60 mg/dosis, aproximadamente 30 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, o más de 100 mg/dosis. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, se administra un estabilizador de mastocitos en una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en dosis de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, el cromolin sódico se administra en una formulación de inhalación con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en dosis de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg,

aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg o aproximadamente 1000 mg.

5 **[0112]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia proporciona una biodisponibilidad de un estabilizador de mastocitos mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 6%, mayor que aproximadamente 7%, mayor que aproximadamente 8%, mayor que aproximadamente 9%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 11%, mayor que aproximadamente 12%, mayor que
10 aproximadamente 13%, mayor que aproximadamente 14%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 16%, mayor que aproximadamente 17%, mayor que aproximadamente 18%, mayor que aproximadamente 19%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 35%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 45%, mayor que aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 55% o mayor que
15 aproximadamente 60% de la dosis nominal. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en los métodos descritos aquí proporciona una biodisponibilidad de un estabilizador de mastocitos de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente
20 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%), aproximadamente 50%, aproximadamente 55% o aproximadamente 60% de la dosis nominal.

25 **[0113]** En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, una formulación de inhalación administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia proporciona una biodisponibilidad de cromolin sódico de mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 6%, mayor que aproximadamente 7%, mayor que aproximadamente 8%, mayor que aproximadamente 9%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 11%, mayor que aproximadamente 12%, mayor que aproximadamente 13%, mayor que aproximadamente 14%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que
30 aproximadamente 16%, mayor que aproximadamente 17%, mayor que aproximadamente 18%, mayor que aproximadamente 19%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 35%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 45%, o mayor que aproximadamente 50% de la dosis nominal. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación acuosa administrada con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta
35 eficiencia, en los métodos descritos aquí proporciona una biodisponibilidad de cromolin sódico de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%,
40 aproximadamente 40%, aproximadamente 45% o aproximadamente 50% de la dosis nominal.

[0114] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos tal como cromolin sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a un volumen de llenado de menos de aproximadamente 0,25 mL, menos de
45 aproximadamente 0,5 ml, al menos aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,5 ml, al menos aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,8 ml, al menos aproximadamente 1,5 ml o al menos aproximadamente 2,0 ml. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, a un volumen de llenado de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5,0 ml, de aproximadamente 0,25 ml a aproximadamente 2,0 ml, de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,8 ml,
50 aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 2 ml, aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,5 ml, aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1,0 ml, aproximadamente 0,5 ml o menos, aproximadamente 1 ml o menos, aproximadamente 1,5 ml o menos, aproximadamente 2,0 ml o menos, aproximadamente 2,5 ml o menos, aproximadamente 3,0 ml o menos, aproximadamente 3,5 ml o menos, aproximadamente 4,0 ml o menos, aproximadamente 4,5 ml o menos, o aproximadamente 5,0 ml o menos. En algunas realizaciones, una formulación de
55 inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, con un volumen de llenado de aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 1,0 ml, aproximadamente 1,5 ml, aproximadamente 1,8 ml, aproximadamente 2,0 ml, aproximadamente 2,5 ml, aproximadamente 3,0 ml, aproximadamente 3,5 ml, aproximadamente 4,0 ml, aproximadamente 4,5 ml o aproximadamente 5,0 ml. En algunas realizaciones, una formulación de inhalación se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, que proporciona un volumen residual de estabilizador de mastocitos después de la administración del estabilizador de mastocitos de menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%,
60 o menos de aproximadamente el 3% de la dosis nominal.

[0115] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración del estabilizador de mastocitos es mayor que aproximadamente 1% en peso,
65

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

[0116] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolin sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración de cromolin sódico es mayor que aproximadamente 1% en peso, mayor que aproximadamente 2% en peso, mayor que aproximadamente 3% en peso, mayor que aproximadamente 4% en peso, mayor que aproximadamente 5% en peso, mayor que aproximadamente 6% en peso, mayor que aproximadamente 7% en peso, mayor que aproximadamente 8% en peso, mayor que aproximadamente 9% en peso, o mayor que aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolin sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración de cromolin sódico es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 8% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, una formulación de inhalación que contiene cromolin sódico se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en donde la concentración de cromolin sódico es aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 6% en peso, aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 9% en peso, o aproximadamente 10% en peso.

[0117] En algunas realizaciones, una formulación de inhalación que contiene un estabilizador de mastocitos se administra con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, en aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 0,50 a aproximadamente 8 minutos, menos de aproximadamente 8 minutos, menos de aproximadamente 7 minutos, menos de aproximadamente 6 minutos, menos de aproximadamente 5 minutos, menos de aproximadamente 4 minutos, menos de aproximadamente 3 minutos, menos de aproximadamente 2 minutos, menos de aproximadamente 1,8 minutos, menos de aproximadamente 1,5 minutos o menos de 1 minuto. En algunas realizaciones, la formulación de inhalación se administra en aproximadamente 3 minutos o menos. En algunas realizaciones, la formulación de inhalación se administra en aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 6 minutos, aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos o aproximadamente 10 minutos.

[0118] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, la administración de un estabilizador de mastocitos con un nebulizador de alta eficiencia proporciona al menos aproximadamente 1,5 veces, al menos aproximadamente 1,8 veces, al menos aproximadamente dos veces, al menos aproximadamente tres veces, al menos aproximadamente cuatro veces, o al menos aproximadamente un aumento de cinco veces en uno o más de $AUC_{\text{último}}$, $AUC_{(0-\infty)}$ o C_{max} en comparación con el mismo valor nominal o dosis inferior del estabilizador de mastocitos administrado con un dispositivo de inhalación convencional.

[0119] En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, las formulaciones de inhalación administradas con un nebulizador de alta eficiencia están sustancialmente libres de conservantes, como el alcohol bencílico. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un nebulizador de alta eficiencia comprenden además al menos un excipiente. En algunas realizaciones, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en estabilizantes y antioxidantes (tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), metabisulfito de sodio o una sal de cualquiera de ellos), un agente de ajuste de la osmolalidad (tal como cloruro de sodio, manitol o sorbitol), un tensioactivo (como polisorbato 80, vitamina E, tocoferol, polietilenglicol y tiloxapol) o un tampón de pH.

[0120] En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, son hipotónicas. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, son subsotónicas. En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, las formulaciones de inhalación administradas con un dispositivo de inhalación, por ejemplo, un nebulizador de alta eficiencia, tienen una osmolalidad mayor que aproximadamente 70 mOsm/kg. En algunas realizaciones de los

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

EJEMPLOS

[0121] Los siguientes ejemplos describen algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento. Los métodos y materiales que no se describen específicamente en los siguientes ejemplos están dentro del alcance de la invención y serán evidentes para los expertos en la materia con referencia a la divulgación en este documento.

Ejemplo 1: Formulaciones

[0122] Las formulaciones descritas en la Tabla 1 se preparan de la siguiente manera: los ingredientes de la composición se agregan secuencialmente a un vaso de vidrio con un agitador magnético y aproximadamente 90 g de agua purificada en el orden indicado en la Tabla 1, asegurando que cada ingrediente se disuelva antes de agregarse el siguiente. Luego se ajusta el peso a 100,0 g mediante la adición de agua purificada adicional. A continuación, las soluciones resultantes se esterilizan por filtración a través de filtros estériles de 0,2 - 0,22 μm , y se agregan alícuotas de 0,5 a 5 mL al vidrio preesterilizado o viales de llenado y sellado de polietileno o polipropileno estériles mediante un procedimiento estándar de llenado y sellado por soplado. Se pueden aplicar métodos de esterilización alternativos utilizando esterilización por calor en un autoclave.

Tabla 1

Nº formulación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Cromolin sódico (DSCG) (%peso)	2,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	6,0	3,0	3,0	3,0	3,0
NaCl (%peso)	0,7	0,5	0,3	0,25	0,2	0,2	0,2	0,15	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Manitol (%peso)	0,4	0,8	1,0	1,1	1,2	1,25	1,25	1,4	1,5				
EDTA-Na (%peso)	0,01	0,02	0,03	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,04	0,01	0,02	0,03	0,04
Ácido hialurónico (%peso)			0,25	0,5	1,0						0,25	0,5	1,0
Propilenglicol (%peso)										1,0	2,0	3,0	4,0
Agua purificada (%peso)	96,9	95,7	94,4	94,1	93,6	94,5	94,5	93,4	92,4	95,8	94,4	93,1	91,5

Ejemplo 2: Caracterización de un aerosol producido con un nebulizador de alta eficiencia

[0123] El MMAD, GSD, DD, y RF de una formulación de cromolin sódico inhalada representativa (PA-101) emitida a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI, 30L) se determinaron como se describe en USP <1601>. Los valores determinados fueron: MMAD = 3,5 μm ; GSD = 1,7; DD = 68%; RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) = 75%; y RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) = 44%.

[0124] El MMAD, GSD, y RF de una formulación de cromolin sódico inhalada representativa (PA-101) emitida a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI, 40L) se determinaron como se describe en USP <1601>. Los valores determinados fueron: MMAD = 4,1 μm ; GSD = 1,7; RF ($\leq 5 \mu\text{m}$) = 66%; y RF ($\leq 3,3 \mu\text{m}$) = 36%.

Ejemplo 3: Dosis única, estudio de aumento de dosis

Objetivos:

[0125] Los objetivos del estudio son los siguientes:

Primario:

[0126] Para determinar la disponibilidad sistémica y el perfil farmacocinético (PK) de dosis únicas de una formulación de cromolin sódico inhalada representativa (PA-101) emitida a través de un nebulizador de alta eficiencia (eFlow®, PARI) usando dos membranas de aerosol diferentes (30L y 40L) en comparación con las formulaciones comercializadas de cromolin sódico (solución oral y aerosol de inhalación) en sujetos sanos.

Secundario:

[0127] Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de PA-101 en comparación con las formulaciones comercializadas de cromolin sódico (solución oral y aerosol de inhalación).

Metodología:

[0128] Se trató de un estudio cruzado de fase 1, aleatorizado, abierto, de centro único, de rango de dosis, realizado en un total de 12 sujetos adultos sanos de 18 a 45 años de edad.

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

[0129]

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

[0130] Todos los sujetos del estudio recibieron cada tratamiento del estudio por la mañana (a las 8:00 de la mañana, +/- 30 minutos) como un tratamiento de dosis única. Antes de cada día de dosificación, los sujetos fueron ingresados en la clínica por la mañana para evaluaciones iniciales (antes de la dosis). Se requirió que los sujetos permanecieran en la clínica durante 12 horas después de la administración del fármaco del estudio en cada día de dosificación. Las visitas de tratamiento se separaron por un período de lavado de 2 a 5 días.

[0131] El principal dispositivo de administración para administrar PA-101 fue el nebulizador eFlow de sistema abierto usando la cabeza de aerosol 30L, que genera partículas de aerosol con un tamaño medio de aproximadamente 3,0 µm. La cabeza de aerosol 40L (que genera partículas de aerosol con un tamaño medio de aproximadamente 4,0 µm) se probó como un brazo de comparador.

Duración de estudio:

[0132] La duración del estudio fue de un día.

Criterios de evaluación:

[0133] Mediciones farmacocinéticas: Los parámetros de PK evaluados para cromolin sódico (DSCG) en plasma son concentración máxima (C_{max}), tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}), vida media de eliminación terminal ($T_{1/2}$), área bajo la concentración plasmática-curva de tiempo desde el tiempo = 0 hasta el tiempo de la última concentración medible del fármaco (AUC_{0-t}), y el área bajo la concentración plasmática-curva de tiempo desde el tiempo = 0 hasta el infinito ($AUC_{(0-\infty)}$). Los niveles de DSCG en orina se miden para la excreción total de DSCG en la orina, y la biodisponibilidad de DSCG se calculó a partir de los niveles medidos.

[0134] Medidas de seguridad: eventos adversos que incluyen trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, náuseas, vómitos), cambios en los signos vitales, ECG de 12 derivaciones y pruebas clínicas de laboratorio (hematología, química y análisis de orina).

Mediciones estadísticas:

[0135] Los parámetros farmacocinéticos y las concentraciones plasmáticas se enumeran y resumen. Las estadísticas de resumen se presentan como la media geométrica, la media aritmética, la desviación estándar (DE) aritmética, min, mediana, max y n. Las estadísticas geométricas no se presentan para T_{max} . El análisis de varianza (ANOVA) que incluye los términos de sujeto y tratamiento se utilizan para calcular las estimaciones puntuales, y se calculan los intervalos de confianza (IC) para las diferencias de tratamiento con respecto a los parámetros de PK (IC del 90%).

[0136] La incidencia de EA se comparó entre los grupos de tratamiento. Se proporcionan tablas de resumen y listados de sujetos individuales para todas las mediciones de seguridad y los resultados se presentan por grupo de tratamiento. Las estadísticas descriptivas se utilizan para resumir los datos cuando corresponda.

Resultados:

[0137] Los parámetros farmacocinéticos medidos en el estudio de dosis única se muestran en la siguiente tabla:

60 **Tabla 2**

65

5
10
15
20

Parámetro PK	Solución oral, 200mg	Aerosol de inhalación, 20 mg	PA-101 (40L), 40mg	PA-101 (30L), 40mg	PA-101 (30L), 80mg	Relación (PA-101 (30L; 40mg)) / (solución oral (200mg))	Relación (PA-101 (30L; 40mg)) / (aerosol de inhalación (20mg))
C _{max} (ng/mL)	5,2 (±3,1)	17,8 (±10,4)	88,6 (±45,5)	156 (±104)	236 (±124)	x30	X8,8
T _{max} (h)	3,2 (±2,1)	0,6 (±0,1)	0,6 (±0,1)	0,7 (±0,1)	0,7 (±0,1)		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	29,4 (±10,4)	39,1 (±15,1)	206 (±94,3)	329 (±144)	514 (±186)	x11	x8,4
AUC _(0-∞) (h*ng/mL)	33,3 (±11,7)	40,6 (±15,6)	212 (±96,0)	338 (±146)	526 (±198)		
T _{1/2} (h)	4,3 (±1,3)	2,5 (±0,8)	2,5 (±0,7)	2,2 (±0,6)	2,1 (±0,5)		
Biodisponibilidad (%)	0,6	6,5	16,3	25,0	22,7	X42	X3,8

Valores mostrados en paréntesis son (± DE).

25
30
35

[0138] Modelado de la deposición pulmonar con un aerosol de los dispositivos 30L y 40L usando el modelo Finlay (Finlay, WH y AR Martin, "Recent advances in predictive understanding respiratory tract deposition", Journal of Aerosol Medicine, Vol. 21: 189-205 (2008)) indicó que la deposición pulmonar con los dos dispositivos debería ser muy similar. Sin embargo, el valor de AUC obtenido con una dosis de 40 mg utilizando el dispositivo de 30L (338 ng*h/mL) fue sorprendentemente alto en comparación con el valor (212 ng*h/mL) del dispositivo de 40L. Cromolin sódico no se metaboliza en el cuerpo y se excreta intacto a través de la bilis y la orina. El cromolin sódico depositado en el pulmón durante la inhalación aparecerá en el plasma y, por lo tanto, el AUC sería un sustituto del cromolin sódico depositado en el pulmón. Cualquier cromolin sódico ingerido durante la inhalación contribuirá de manera insignificante al AUC ya que la biodisponibilidad oral de cromolin es solo de aproximadamente 1% (Richards et al, J Pharmacol Exp Ther, Vol. 241, N° 3: 1028-1032 (1987)). Por lo tanto, los datos de AUC indican que a la misma dosis (40 mg), la deposición pulmonar con el dispositivo de 30L fue sorprendentemente mayor que con el dispositivo de 40L.

[0139] Los números de eventos adversos observados en el estudio de dosis única se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3

40
45
50
55
60

Evento adverso	Placebo	PA-101 (40L), 40mg	PA-101 (30L), 40mg	PA-101 (30L), 80mg	Aerosol de inhalación, 20mg	Solución oral, 200mg
Tos	1	1	-	1	1	-
Dolor orofaríngeo	-	-	-	-	1	1
Rinorrea	1	-	-	-	-	-
Mareo	-	-	2	-	-	-
Migraña	-	-	-	1	-	1
Disguesia	-	-	-	-	-	1
Somnolencia	-	-	-	1	-	-
Reacción en el sitio de cateter	-	-	1	-	-	1
Nasofaringitis	-	-	-	-	1	-
Sinusitis	-	-	-	1	-	-
Malestar abdominal	-	-	-	-	-	1
Apetito aumentado	-	1	-	-	-	-

Ejemplo 4: Estudio de eficacia

Objetivo

65

[0140] Los objetivos del estudio son: determinar el perfil de eficacia de la formulación de inhalación de cromolin sódico

cuando se administra usando un nebulizador de alta eficiencia en pacientes con tos crónica; y para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de inhalación de cromolin sódico cuando se administra a pacientes con tos crónica usando un nebulizador de alta eficiencia.

5 Metodología

[0141] Este es un estudio de eficacia multicéntrico de fase 2, de 2 cohortes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de 2 períodos, en 48 pacientes con tos crónica: 24 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF, cohorte 1) y 24 pacientes con tos idiopática crónica (CIC, cohorte 2).

[0142] El estudio consta de dos períodos de tratamiento de 14 días, cada uno separado por un período de lavado de 14 días (± 2 días) entre el período 1 y el período 2. Se realiza una visita de detección dentro de los 14 días antes de la visita de referencia del período 1. Los dos períodos son idénticos, excepto que en el período 2, los pacientes cruzan al tratamiento alternativo del recibido en el período 1, de acuerdo con un esquema de aleatorización 1:1. En la visita de selección, los pacientes con una puntuación de gravedad de la tos durante el día >40 mm con una escala analógica visual lineal de 100 mm se colocan en un monitoreo diana del recuento de la tos de 24 horas con el monitor de tos LCM. Los pacientes con un recuento promedio de tos durante el día de al menos 15 toses por hora usando LCM en la visita de selección son elegibles para la aleatorización.

[0143] Durante cada período, los pacientes se autoadministran el fármaco del estudio (es decir, 40 mg de PAIOI o Placebo PAIOI a través de eFlow) tres veces al día (es decir, 8:00 de la mañana ± 1 hora, 2:00 de la tarde ± 1 hora, y 8:00 de la tarde ± 1 hora) durante 14 días consecutivos de cada período (p. ej., Días 1-14). Los pacientes asisten a una visita previa al estudio (visita 1, día -1) en la clínica en la mañana antes de la visita de referencia/tratamiento (visita 2, día 1) y se dispensa un dispositivo de recuento de tos (LCM) para medir la línea de base del recuento de tos de 24 horas. Los pacientes regresan a la clínica al día siguiente por la mañana (visita 2, día 1) para devolver los dispositivos, evaluar las medidas de calidad de vida y recibir la primera dosis del tratamiento del estudio. Las visitas de tratamiento adicionales durante el período de tratamiento ocurren el día 7 ± 1 día (visita 3) y el día 15 ± 1 día (visita 5). Los pacientes visitan la clínica el día 7 ± 1 día (visita 3) y el día 14 ± 1 día (visita 4) por la mañana y se dispensa el dispositivo LCM para medir el recuento de tos de 24 horas. Las evaluaciones del estudio incluyen la evaluación de la calidad de vida (LCQ y K-BILD), gravedad de la tos (VAS), pruebas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1], capacidad vital forzada [FVC] y relación FEV1/FVC), fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y evaluaciones de seguridad (EA, signos vitales y ECG) en los días 1, 7 y 15 de cada período de tratamiento. Las pruebas de función pulmonar y la evaluación de K-BILD solo se realizan en la cohorte IPF. Se realiza una llamada de seguimiento de seguridad dentro de los 7 ± 2 días posteriores al último tratamiento del estudio.

[0144] Las muestras de laboratorio de seguridad clínica se recogen al comienzo y al final del tratamiento de cada período de tratamiento (visita de detección y visita 5 durante el período de tratamiento 1, y en la visita 2 y visita 5 durante el período de tratamiento 2). Todos los procedimientos de estudio posteriores a la dosis se realizan a partir del tiempo 0. El tiempo 0 se definirá como el inicio de la administración del primer fármaco del estudio (es decir, cuando se ha encendido el nebulizador) de cada período.

[0145] En la cohorte IPF, los pacientes pueden usar terapia antifibrótica, es decir, pirfenidona, nintedanib y N-acetilcisteína, durante el transcurso del estudio, siempre que la dosis se establezca al menos 3 meses antes de la visita de detección y durante todo el período de estudio.

[0146] A los pacientes no se les permite usar prednisona, antitusivos narcóticos, baclofeno, gabapentina, corticosteroides inhalados, benzonatato, dextrometorfano, carbetapentano y antihistamínicos H1, modificadores de leucotrienos o cromolin sódico durante al menos 2 semanas antes de la visita de selección y durante toda la visita. Los medicamentos que contienen broncodilatadores (incluidos los agonistas beta-2 y anticolinérgicos) no están permitidos durante al menos 1 semana antes de la visita inicial y durante el estudio.

Duración de estudio

[0147] La duración total del estudio es de aproximadamente 8 semanas, que consiste en un período de cribado dentro de los 14 días anteriores a la primera visita de tratamiento (visita 2, día 1), dos períodos de tratamiento de 14 días cada uno (± 1 día), un período de lavado de 14 días (± 2 días) entre los tratamientos y una llamada telefónica de seguimiento dentro de los 7 días (± 2 días) después del último tratamiento del estudio.

Criterios de evaluación:

[0148] Los criterios primarios para la evaluación de la eficacia son: cambio desde el inicio en el recuento promedio de tos durante el día medido por LCM; cambio desde el inicio en el recuento promedio de tos de 24 horas medido por LCM; cambio desde el inicio en la puntuación LCQ; cambio desde la línea de base en calidad de vida medida por la puntuación K-BILD (solo cohorte IPF); cambio desde el inicio en la severidad de la tos medido por el puntaje VAS; cambio desde el inicio en las pruebas de función pulmonar (PFT) (solo cohorte IPF); y cambio desde el inicio en FeNO medido por Niox Vero.

5 **[0149]** Los parámetros de seguridad incluyen eventos adversos (EA); cambio en los signos vitales (es decir, presión arterial y frecuencia cardíaca); cambio en el ECG de 12 derivaciones; y pruebas de laboratorio clínico (es decir, hematología, bioquímica, análisis de orina).

Resultados:

10 **[0150]** Al final del período de tratamiento, los pacientes exhiben una disminución significativa desde el inicio en el recuento promedio de tos durante el día medido por LCM, una disminución significativa desde el inicio en el recuento promedio de tos de 24 horas medido por LCM, una disminución significativa desde el inicio en el Puntaje LCQ, un aumento significativo desde el inicio en la calidad de vida medida por el puntaje K-BILD, una disminución significativa desde el inicio en la severidad de la tos según lo medido por el puntaje VAS, un aumento significativo desde el inicio en PFT y un aumento significativo desde el inicio en FeNo como se ha medido por Niox Vero. Se observan EA mínimos.

15

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de cromolin para uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad o afección pulmonar seleccionada de fibrosis pulmonar idiopática o tos crónica, en donde el método comprende administrar al paciente la composición con un dispositivo de inhalación, en donde la administración de la composición con el dispositivo de inhalación produce una cantidad sistémicamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin y/o una cantidad localmente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin para tratar la enfermedad o afección pulmonar, en donde el dispositivo de inhalación es nebulizador de alta eficiencia, y en donde el nebulizador de alta eficiencia es un dispositivo de inhalación que comprende una membrana microperforada a través de la cual una solución líquida puede convertirse por medios eléctricos o mecánicos en gotitas de aerosol adecuadas para inhalación.
- 10 **2.** La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin se selecciona de cromolin sódico, cromolin lisinato, cromoglicato de amonio y cromoglicato de magnesio.
- 15 **3.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico.
- 20 **4.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la enfermedad o afección pulmonar es tos crónica.
- 5.** La composición para uso como en la reivindicación 4, en donde la tos crónica es tos crónica refractaria.
- 25 **6.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la enfermedad o afección pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática.
- 7.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la enfermedad o afección pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática y tos crónica.
- 30 **8.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico, y en donde la composición comprende una formulación de solución de alta concentración, hipotónica, estable a temperatura ambiente de cromolin sódico, opcionalmente en donde la composición es estable a temperatura ambiente por más de dos años, y en donde el término "alta concentración" se refiere a una concentración de más del 1% en peso.
- 35 **9.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico, y en donde la composición comprende más de 2% en peso de cromolin sódico, en donde la composición comprende de 2% en peso a 6% en peso de cromolin sódico, en donde la composición comprende aproximadamente 4% en peso de cromolin sódico, o en donde la composición comprende aproximadamente 6% en peso de cromolin sódico.
- 40 **10.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende uno o más de agua purificada, cloruro de sodio, manitol y EDTA de sodio.
- 45 **11.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico y en donde la composición comprende además agua purificada, cloruro de sodio y EDTA de sodio.
- 50 **12.** La composición para uso como en la reivindicación 10, en donde la cantidad de cromolin sódico es aproximadamente 4% en peso o aproximadamente 6% en peso.
- 55 **13.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición tiene un volumen de relleno de 0,1 ml a 5 ml, o en la que la composición tiene un volumen de relleno de 2 ml o menos.
- 60 **14.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende de 1 mg a 120 mg de cromolin sódico, en la que la composición comprende de 5 mg a 80 mg de cromolin sódico, en la que la composición comprende de 20 mg a 60 mg de cromolin sódico, en la que la composición comprende de 30 mg a 50 mg de cromolin sódico, en la que la composición comprende aproximadamente 40 mg de cromolin sódico, en la que la composición comprende aproximadamente 60 mg de cromolin sódico, o en la que la composición comprende aproximadamente 80 mg de cromolin sódico.
- 65 **15.** La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la composición tiene una osmolalidad mayor que 70 mOsm/kg.

16. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que el tamaño medio de partícula de la sal farmacéuticamente aceptable de aerosol de cromolin se encuentra entre $3\ \mu\text{m}$ y $4\ \mu\text{m}$.
- 5 17. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente, en la que la administración de la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin con el nebulizador de alta eficiencia proporciona una GSD de distribución de tamaño de gota de aerosol emitida de menos de 2.
- 10 18. La composición para uso como en la reivindicación 17,
en la que el nebulizador de alta eficiencia emite gotas de aerosol que tienen un MMAD de $4,1\ \mu\text{m}$ o menos y un GSD de 1,7, o
en la que el nebulizador de alta eficiencia emite gotas de aerosol que tienen un MMAD de $3,5\ \mu\text{m}$ o menos y un GSD de 1,7.
- 15 19. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente,
en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico, y en donde la RF de las gotitas de aerosol ($\leq 3,3\ \mu\text{m}$) es al menos 30% y/o la RF de las gotitas de aerosol ($\leq 5\ \mu\text{m}$) es al menos 65%, o
en la que la sal farmacéuticamente aceptable de cromolin es cromolin sódico, y en donde la RF de las gotitas de aerosol ($\leq 3,3\ \mu\text{m}$) es al menos 45% y/o la RF de las gotitas de aerosol ($\leq 5\ \mu\text{m}$) es al menos 75%.
- 20 20. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente,
en la que la composición se administra en menos de cinco minutos, o
en la que la composición se administra en menos de tres minutos,
- 25 21. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente,
en la que la composición se administra una vez al día,
en la que la composición se administra dos veces al día,
en la que la composición se administra tres veces al día, o
en la que la composición se administra cuatro veces al día día.
- 30 22. La composición para uso como en cualquier reivindicación precedente,
en la que una dosis nominal de aproximadamente 40 mg de cromolin sódico se administra con el dispositivo de inhalación,
en la que una dosis nominal de aproximadamente 60 mg de cromolin sódico se administra con el dispositivo de inhalación, o
- 35 en la que una dosis nominal de aproximadamente 80 mg de cromolin sódico se administra con el dispositivo de inhalación.
- 40