



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 983 201**

⑫ Int. Cl.:  
**A61K 9/00**  
(2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑬ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2022 PCT/US2022/036542**

⑭ Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2023 WO23283438**

⑮ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2022 E 22751897 (4)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 4175620**

---

⑭ Título: **Composiciones, métodos y sistemas para la administración de fármacos en aerosol**

⑬ Prioridad:

**09.07.2021 US 202163220362 P  
23.11.2021 US 202163282356 P**

⑭ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.10.2024**

⑬ Titular/es:

**ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP  
(100.0%)  
1800 Concord Pike  
Wilmington, DE 19850, US**

⑬ Inventor/es:

**JOSHI, VIDYA;  
ARCHBELL, JAMES;  
LACHACZ, KELLISA;  
LAMPA, CHARINA;  
MELLO, LAUREN;  
GUTIERREZ, GERTRUDE;  
LECHUGA-BALLESTEROS, DAVID;  
TAN, PENNY y  
RIEBE, MICHAEL**

⑬ Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 983 201 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones, métodos y sistemas para la administración de fármacos en aerosol

5 **Antecedentes**

A menudo son deseables métodos de administración dirigida de fármacos que administran un agente activo en el sitio de acción. Por ejemplo, la administración dirigida de agentes activos puede reducir efectos secundarios indeseables, reducir los requisitos de dosificación y disminuir los costes terapéuticos. En el contexto de la administración por vía respiratoria, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un agente activo al tracto respiratorio de un sujeto, y actualmente están disponibles en el mercado varios sistemas de inhaladores diferentes. Tres sistemas de inhaladores comunes incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medida (IDM), conocidos también como inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp).

15 Los IDM se pueden usar para administrar medicamentos en forma solubilizada o como una suspensión. Normalmente, los IDM usan un propelso de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotitas en aerosol que contienen un agente activo en el tracto respiratorio cuando es accionado el IDM. Los inhaladores de polvo seco generalmente se basan en los esfuerzos inspiratorios del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en el tracto respiratorio. Los nebulizadores forman un aerosol de medicamento para ser inhalado mediante transmisión de energía a una solución o suspensión líquida. Los IDM han proporcionado un sistema de administración de aerosoles médicos fiable, disponible al instante y fácil de usar durante más de sesenta años. Si bien los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores tienen un papel importante que desempeñar en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y del parénquima, aún no existe ningún sistema de generación y administración de aerosoles de uso múltiple para sustituir a los IDM.

25 Los IDM son dispositivos de administración activa que utilizan la presión generada por un propelso. El propelso debe ser seguro para el uso de los pacientes y debe ser farmacéuticamente aceptable. El agente activo que se va a administrar mediante un IDM se proporciona normalmente como una suspensión de partículas finas dispersas en un propelso o una combinación de dos o más propulsores (es decir, un "sistema" propelso). Sin embargo, las partículas finas de agente activo suspendidas en un propelso o sistema propelso tienden a agregarse o flocular rápidamente. A su vez, la agregación o floculación de estas partículas finas puede complicar la administración del agente activo. Otro problema asociado a tales formulaciones de suspensión para IDM se refiere al crecimiento de cristales del fármaco durante el almacenamiento, lo que da como resultado una disminución con el tiempo de las propiedades del aerosol y de la uniformidad de la dosis administrada de tales IDM. Por lo tanto, es fundamental formular adecuadamente los agentes activos con los excipientes y propulsores para formar una suspensión estable adecuada para IDM. Las propiedades del propelso desempeñan un papel importante en el rendimiento de una formulación de suspensión para IDM. Por ejemplo, la densidad del líquido, la presión de vapor y la solubilidad en agua de un propelso influyen en la estabilidad de la suspensión, la uniformidad de la dosis, el rendimiento de aerosol y la entrada de humedad. Otras propiedades de un propelso, tales como el momento dipolar, la tensión superficial, el punto de ebullición, la viscosidad del líquido, el calor latente, etc., también son factores a considerar cuando se formula la formulación de suspensión. Históricamente, la eliminación progresiva de los propulsores de clorofluorocarbono (CFC), que son agentes que agotan la capa de ozono, requería la reformulación de los IDM con propulsores de hidrofluoroalcano (HFA). Aunque no agotan la capa de ozono, los propulsores de HFA son gases de efecto invernadero que tienen un alto potencial de calentamiento global (GWP) y, por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de propulsores de IDM alternativos con un impacto ambiental reducido. Sin embargo, la reformulación de propulsores de IDM no es una tarea sencilla: se tuvo que desarrollar una nueva tecnología sustancial que permitiera el cambio de CFC a HFA en los IDM debido a consideraciones de las propiedades fisicoquímicas de diversos excipientes y de cómo la adición de estos excipientes puede afectar al rendimiento general de los IDM. Por ejemplo, uno de los principales desafíos fue que los tensioactivos convencionales utilizados para los IDM basados en CFC no eran adecuados para los HFA.

50 Dado que existe el deseo de desarrollar nuevos IDM respetuosos con el medio ambiente, sigue existiendo la necesidad de investigar y desarrollar formulaciones de suspensión para IDM innovadoras.

55 **Breve sumario**

La presente invención viene definida por las reivindicaciones. La presente divulgación proporciona composiciones y sistemas para la administración por vía respiratoria de uno o más agentes activos.

60 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para la administración pulmonar de uno o más agentes activos mediante un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para administración nasal mediante un IDM. Las composiciones de la invención comprenden un propelso (1E)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234ze(E)) de calidad farmacéutica que tiene una pureza de al menos el 99,90 %, una pluralidad de partículas de glicopirrolato, una pluralidad de partículas de formoterol, una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.

- En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender además una pluralidad de una cuarta especie de partícula de agente activo, en donde la cuarta especie de partícula de agente activo comprende un cuarto agente activo. En algunas realizaciones, el agente activo se selecciona entre un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada (LABA), un agonista beta de acción corta (SABA), un corticoesteroide inhalado (ICS) y un agente antiinflamatorio no corticoesteroide.
- En otras realizaciones adicionales, el cuarto agente activo se selecciona entre un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada (LABA), un agonista beta de acción corta (SABA), un corticoesteroide inhalado (ICS) y un agente antiinflamatorio no corticoesteroide.
- Los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente accionando un inhalador de dosis medida que contiene una composición tal como se describe en el presente documento.
- También se describen en el presente documento sistemas para la administración pulmonar de uno o más agentes activos. En algunas realizaciones, tales sistemas incluyen un IDM que comprende un bote con una válvula de salida que incluye un accionador (por ejemplo, un vástago de válvula oprimible) para dispensar una cantidad medida de una composición de acuerdo con las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la válvula de salida está compuesta al menos parcialmente de un material de bromobutilo. Por ejemplo, una junta de cuello interna de la válvula de salida puede comprender o consistir en un material de bromobutilo. De manera adicional, una o más juntas de asiento internas de la válvula de salida pueden comprender o consistir en un material de bromobutilo.
- La invención proporciona una composición farmacéutica que se puede administrar desde un inhalador de dosis medida, comprendiendo la composición farmacéutica: un propelador de calidad farmacéutica (1E)-1,3,3,3-tetrafluoro-1-propeno (HFO-1234ze(E)) que tiene una pureza de al menos el 99,90 %; una pluralidad de partículas de glicopirrolato, una pluralidad de partículas de formoterol, una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.
- La composición farmacéutica de la invención comprende una pluralidad de partículas de glicopirrolato, una pluralidad de partículas de formoterol; y una pluralidad de partículas de budesonida.
- En una realización de la composición farmacéutica, el glicopirrolato está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml.
- En una realización de la composición farmacéutica, el formoterol está presente en una concentración en el intervalo de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml.
- En una realización de la composición farmacéutica, la budesonida está presente en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.
- En una realización de la composición farmacéutica, las microestructuras perforadas comprenden 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio.
- En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de fosfolípidos están presentes en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml.
- La composición farmacéutica de la invención comprende: un propelador de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E) que tiene una pureza de al menos el 99,90 %; una pluralidad de partículas de glicopirrolato; una pluralidad de partículas de formoterol; una pluralidad de partículas de budesonida; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.
- En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de glicopirrolato están en el propelador en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida seleccionada entre 5  $\mu$ g y 50  $\mu$ g por accionamiento, entre 2  $\mu$ g y 25  $\mu$ g por accionamiento, y entre 6  $\mu$ g y 15  $\mu$ g por accionamiento.
- En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de glicopirrolato comprenden bromuro de glicopirronio micronizado y cristalino.
- En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de formoterol se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada entre 1  $\mu$ g y 30  $\mu$ g, entre 0,5  $\mu$ g y aproximadamente 10  $\mu$ g, entre 2  $\mu$ g y 5  $\mu$ g, entre 3  $\mu$ g y 10  $\mu$ g, entre 5  $\mu$ g y 10  $\mu$ g, y entre 3  $\mu$ g y 30  $\mu$ g por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de formoterol comprenden fumarato de formoterol,

por ejemplo, fumarato de formoterol micronizado y cristalino.

- 5 En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de budesonida se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida seleccionada entre 50 µg y 400 µg, entre 20 µg y 600 µg, entre 30 µg y 100 µg, entre 50 µg y 200 µg, y entre 150 µg y 350 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida.
- 10 En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de budesonida comprenden budesonida micronizada.
- 15 En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de fosfolípidos se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de las partículas de fosfolípidos seleccionada entre 50 µg y 400 µg.
- 20 La invención proporciona un inhalador de dosis medida que comprende un bote con una válvula de salida que incluye un accionador para dispensar una cantidad medida de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones, en donde el bote contiene la composición farmacéutica.
- 25 En una realización del inhalador de dosis medida, la válvula de salida comprende una junta de cuello y al menos una junta de asiento; y la junta de cuello o la al menos una junta de asiento está compuesta de un material de bromobutilo.
- 30 En una realización, el inhalador de dosis medida presenta menos de aproximadamente el 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 % de reducción del peso de la dosis dispensada por accionamiento durante todo el vaciado del bote.
- 35 En una realización, el inhalador de dosis medida exhibe una uniformidad de la dosis administrada (DDU) para la formulación farmacéutica seleccionada entre una DDU de  $\pm$  20 %, o mejor, una DDU de  $\pm$  15 % o mejor, y una DDU de  $\pm$  10 % o mejor, durante todo el vaciado del bote.
- 40 En el presente documento se divulga un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, que comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente al paciente accionando un inhalador de dosis medida de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente; en donde el inhalador de dosis medida contiene la composición farmacéutica.
- 45 En un ejemplo del método, la enfermedad o trastorno pulmonar es asma o EPOC.
- 50 La invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.
- Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos**
- 55 La figura 1 es una vista isométrica de una unidad de administración de aerosol en forma de un IDM, de acuerdo con una realización ilustrativa.
- 60 La figura 2 es una vista isométrica despiezada de la unidad de administración de aerosol de la figura 1.
- 65 La figura 3A es una vista lateral de la unidad de administración de aerosol de la figura 1 con una porción de esta ilustrada en sección transversal, que muestra la unidad en una configuración de espera o almacenamiento en la que el canal de descarga está expuesto a un material desecante.
- La figura 3B es una vista lateral de la unidad de administración de aerosol de la figura 1 con una porción de esta ilustrada en sección transversal, que muestra la unidad en una configuración de descarga en la que el canal de descarga es aislado temporalmente del material desecante a medida que la materia en aerosol es descargada desde el bote a un canal de inhalación para su administración a un usuario.

La figura 4 es una vista en perspectiva de una válvula de salida de un bote adecuado para su uso en conexión con la unidad de administración de aerosol de las figuras 1 a 3B.

- 5 La figura 5 es un escáner de TC de un canal de descarga de un IDM de acuerdo con determinados aspectos de la presente divulgación, que muestra un orificio de descarga del IDM sustancialmente sin materia depositada o acumulada a pesar del uso repetido del IDM para dispensar las formulaciones descritas en el presente documento.
- 10 La figura 6 es un gráfico que ilustra la pérdida de peso de la formulación a lo largo del tiempo para una variedad de botes de IDM que incluyen una válvula de salida con juntas internas de diferentes materiales, cuando se llenan con una formulación que comprende un propulsor de HFO.
- 15 La figura 7 muestra distribuciones de deposición individual para partículas de agente activo dispensadas desde un IDM que contiene una triple co-suspensión de partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en el propulsor HFO-1234ze(E) con partículas en suspensión de fosfolípidos.
- 20 La figura 8 muestra la distribución de deposición de partículas de agente activo de formoterol dispensadas desde un IDM que contiene una triple co-suspensión de partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en el propulsor HFO-1234ze(E) con partículas en suspensión de fosfolípidos, a varios niveles de humedad relativa diferentes.
- 25 La figura 9 muestra la distribución de deposición de partículas de agente activo de budesonida dispensadas desde un IDM que contiene una triple co-suspensión de partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en el propulsor HFO-1234ze(E) con partículas en suspensión de fosfolípidos, a varios niveles de humedad relativa diferentes.
- 30 La figura 10A muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida, formoterol o glicopirrolato y partículas de fosfolípidos, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 35 La figura 10B muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida, formoterol o glicopirrolato y partículas de fosfolípidos, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 40 La figura 10C muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida, formoterol o glicopirrolato y partículas de fosfolípidos, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 45 La figura 11A muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de fosfolípidos y budesonida, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 50 La figura 11B muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de fosfolípidos y budesonida, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 55 La figura 11C muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de fosfolípidos y budesonida, tal como se mide después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 60 La figura 12A muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de budesonida en un bote de IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 65 La figura 12B muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de budesonida en un bote de IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- La figura 12C muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de budesonida en un bote de IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.
- 65 La figura 13A muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de glicopirrolato en un bote de

5 IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

10 La figura 13B muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de glicopirrolato en un bote de IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

15 La figura 13C muestra mediciones de la degradación de partículas de agente activo de glicopirrolato en un bote de IDM que contiene partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

20 La figura 14A muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 40 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

25 La figura 14B muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

30 La figura 14C muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras el accionamiento de un IDM que contiene partículas de agente activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

35 La figura 15 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD, FF y DSPC mediante un NGI para BFF-1234ze.

40 La figura 16 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD mediante un NGI que compara formulaciones de BFF-1234ze y BFF-134a.

45 La figura 17 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de FF mediante un NGI que compara formulaciones de BFF-1234ze y BFF-134a.

50 La figura 18 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD mediante datos de estabilidad de un NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida al inicio, 6 meses y 12 meses.

55 La figura 19 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de FF mediante datos de estabilidad de un NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida al inicio, 6 meses y 12 meses.

60 La figura 20 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de DSPC mediante datos de estabilidad de un NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida al inicio, 6 meses y 12 meses.

65 La figura 21 muestra datos de estabilidad de uniformidad de la dosis administrada de BD y FF para BFF-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida.

70 La figura 22 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD, AB y DSPC mediante un NGI para BDA-1234ze.

75 La figura 23 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD mediante un NGI que compara las formulaciones de BDA-1234ze y BDA-134a.

80 La figura 24 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de AB mediante un NGI que compara las formulaciones de BDA-1234ze y BDA-134a.

85 La figura 25 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD mediante datos de estabilidad de un NGI para BDA-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida al inicio, 6 meses y 12 meses.

90 La figura 26 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de AB mediante datos de estabilidad de un NGI para BDA-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida al inicio, 6 meses y 12 meses.

95 La figura 27 muestra datos de estabilidad de uniformidad de la dosis administrada de BD y AB para BDA-1234ze, 25 °C/60 % de HR - Válvula abajo, Protegida.

100 La figura 28 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de GP y FF mediante un NGI de GFF-1234ze.

La figura 29 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de BD, GP, FF y RF mediante un NGI para BGFR-1234ze.

5 protegida) y 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de una estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - válvula abajo, protegida).

10 La figura 33D muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) de las partículas de agente activo de glicopirrolato dispensadas al comienzo y la vida útil y al final de la vida útil de un IDM que contiene una cuádruple co-suspensión de partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propelador HFO-1234ze(E) con partículas en suspensión de fosfolípidos después de 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de una estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR - Válvula abajo, protegida) y 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de una estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - válvula abajo, protegida).

15 La figura 34 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de budesonida y fumarato de formoterol mediante un impactador de próxima generación (NGI) de HFA-134a (BFF-134a) y HFO-1234ze (BFF-1234ze).

20 La figura 35 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de budesonida y fumarato de formoterol mediante un impactador de próxima generación (NGI) de HFA-134a (BFF cristal-134a) y HFO-1234ze (BFF cristal-1234ze).

25 La figura 36 muestra la distribución del tamaño aerodinámico de las partículas de budesonida, glicopirronio y fumarato de formoterol mediante un impactador de próxima generación (NGI) de HFA-134a (BGF-134a) y HFO-1234ze (BGF-1234ze).

#### Descripción detallada

30 *Definiciones*

35 A menos que se defina específicamente de otro modo, los términos técnicos, tal como se usan en el presente documento, tienen su significado normal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos y expresiones se definen específicamente para una mayor claridad.

40 La expresión "agente activo" se usa en el presente documento para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que se puede usar o administrar a un humano o animal para cualquier fin, incluidos agentes terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, de diagnóstico, cosméticos y profilácticos e inmunomoduladores. La expresión "agente activo" se puede usar indistintamente con los términos o expresiones: fármaco, producto farmacéutico, medicamento, sustancia farmacéutica o compuesto terapéutico. Tal como se usa en el presente documento, el agente activo también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que generalmente no son considerados terapéuticos.

45 Los términos o expresiones "asociar", "asociarse con", o "asociación" se refieren a una interacción o relación entre una entidad química, composición o estructura en una condición de proximidad de una superficie, tal como la superficie de otra entidad química, composición o estructura. La asociación incluye, por ejemplo, adsorción, adhesión, enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y atracciones electrostáticas, interacciones de van der Waals e interacciones polares. Los términos "adherir" o "adhesión" se refieren a una forma de asociación, y se usan como términos genéricos para todas las fuerzas que tienden a provocar que una partícula o masa sea atraída a una superficie. Adherir también se refiere a poner y mantener partículas en contacto entre sí, de tal manera que no haya una separación sustancialmente visible entre las partículas debido a sus diferentes flotabilidades en un propelador en condiciones normales. En una realización, una partícula que se conecta o se une a una superficie está englobada en el término adherir. Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debido a la gravedad. Tal como se describe en el presente documento, las partículas activas pueden asociarse con partículas en suspensión para formar una co-suspensión, donde no hay una separación sustancialmente visible entre las partículas en suspensión y las partículas de agente activo o floculados de estas debido a las diferencias de flotabilidad en un propelador.

55 Las "partículas en suspensión" se refieren a un material o combinación de materiales que es aceptable para la administración por vía respiratoria y que actúa como un vehículo para las partículas de agente activo. Las partículas en suspensión interactúan con la partícula de agente activo para facilitar la dosificación repetible, la administración o el transporte del agente activo al sitio de administración previsto, es decir, el tractor respiratorio. Las partículas en suspensión descritas en el presente documento se dispersan en un medio de suspensión que incluye un propelador o sistema propelador, y pueden estar configuradas según cualquier forma, tamaño o característica de superficie adecuado para lograr una estabilidad de la suspensión o un rendimiento de administración del agente activo deseados. Partículas en suspensión ilustrativas incluyen partículas que exhiben un tamaño de partícula que facilita la administración por vía

respiratoria del agente activo y tienen configuraciones físicas adecuadas para la formulación y suministro de las suspensiones estabilizadas tal como se describe en el presente documento.

- 5 El término "co-suspensión" se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones en un medio de suspensión, en donde un tipo de partícula se asocia, al menos parcialmente, con uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación lleva a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales suspendidas en el medio de suspensión. Las características modificadas por la asociación pueden incluir, por ejemplo, una o más de la velocidad de agregación o floculación, la velocidad y naturaleza de la separación, es decir, la sedimentación o la formación de crema, la densidad de una capa de crema o de sedimento, la adhesión a las paredes del recipiente, la adhesión a los componentes de la válvula y la velocidad y el nivel de dispersión tras la agitación. El término co-suspensión incluye co-suspensiones parciales, donde la mayoría de las al menos dos tipos de partículas se asocian entre sí, sin embargo, puede observarse cierta separación (es decir, menos de la mayoría) de las al menos dos tipos de partículas.
- 10 15 La expresión "dosis medida" o "dosis accionada" se refiere a la cantidad de agente activo contenido en el volumen de formulación que sale del bote tras el accionamiento de un IDM. La expresión "dosis administrada" se refiere a la cantidad de agente activo contenido en el volumen de formulación que sale de la boquilla del accionador y está disponible para ser aspirado en los pulmones de un paciente. En algunas realizaciones, la dosis administrada es de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 % de la dosis medida.
- 20 25 En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas respirables, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, la expresión "dosis de partículas finas" o "FPD" se refiere a la dosis, ya sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que está dentro de un intervalo respirable. La dosis que está dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la suma de la dosis administrada en las etapas 3 a MOC (colector con microorificios) en un impactador de próxima generación operado a un caudal de 30 l/min.
- 30 35 En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas respirables, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, la expresión "fracción de partículas finas" o "FPF" se refiere a la proporción del material administrado con respecto a la dosis administrada (es decir, la cantidad que sale del accionador de un dispositivo de administración, tal como un IDM) que está dentro de un intervalo respirable. La cantidad de material suministrado dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la suma del material suministrado en las etapas 3 al colector con microorificios en un impactador de próxima generación operado a un caudal de 30 l/min.
- 40 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir" se refiere a una disminución medible de la tendencia a que se produzca un fenómeno, síntoma o condición o el grado en que ese fenómeno, síntoma o afección se produce. El término "inhibir" o cualquier forma de este, se usa en el sentido más amplio e incluye minimizar, evitar, reducir, reprimir, suprimir, contener, limitar, restringir, ralentizar el progreso, y similares.
- 50 55 "Mediana del diámetro aerodinámico de la masa" o "MMAD", tal como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro aerodinámico de un aerosol por debajo del cual el 50 % de la masa del aerosol consiste en partículas con un diámetro aerodinámico menor que la MMAD, calculándose la MMAD de acuerdo con la monografía 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP").
- 60 65 Cuando se hace referencia en el presente documento, la expresión "diámetro óptico" indica el tamaño de una partícula medido por el modo de difracción de Fraunhofer usando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clasthal-Zellerfeld, Alemania).
- 55 60 La expresión "transformación mediada por solución" se refiere al fenómeno en el que una forma más soluble de un material sólido (es decir, partículas con un radio de curvatura pequeño (una fuerza impulsora para la maduración de Ostwald) o material amorfo) se disuelve y recristaliza en la forma cristalina más estable que puede coexistir en equilibrio con su solución de propelente saturada.
- 65 70 Un "paciente" se refiere a un animal en el que el uno o más agentes activos descritos en el presente documento tendrán un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.
- 75 "Microestructuras perforadas" se refiere a partículas en suspensión que incluyen una matriz estructural que exhibe, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones u orificios que permiten que el medio de suspensión circundante penetre, llene o impregne la microestructura, tales como los materiales y preparaciones descritos en la patente de Estados Unidos n.º 6.309.623 de Weers *et al.*, y en la patente de Estados Unidos n.º 8.815.258 y la patente de Estados Unidos n.º 9.463.161, y la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos 2011/0135737. La forma primaria de la microestructura perforada es, en general, no esencial, y se contempla en el presente documento cualquier configuración general que proporcione las características de formulación deseadas. De acuerdo con ello, en algunas realizaciones, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tal como microesferas huecas, porosas, secadas mediante

pulverización. Sin embargo, partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas de cualquier forma primaria o relación de aspecto también pueden ser compatibles.

- 5 Al igual que las partículas en suspensión descritas en el presente documento, las microestructuras perforadas pueden estar formadas por cualquier material biocompatible que no se degrada o disuelva sustancialmente en el medio de suspensión seleccionado. Aunque se puede usar una amplia diversidad de materiales para formar las partículas, en algunas realizaciones, la matriz estructural incluye o está asociada a un tensioactivo tal como un fosfolípido o un tensioactivo fluorado.
- 10 La expresión "medio de suspensión" tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual pueden dispersarse las partículas de agente activo y las partículas en suspensión para proporcionar una formulación de co-suspensión. El medio de suspensión usado en las formulaciones descritas en el presente documento incluye un propelador. Tal como se usa en el presente documento, el término "propelador" se refiere a una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor suficientemente alta a temperatura ambiente normal como para impulsar un medicamento desde el bote de un IDM a un paciente cuando se acciona la válvula dosificadora del IDM. Por consiguiente, el término "propelador" se refiere tanto a un solo propelador como a una combinación de dos o más propulsores diferentes que forman un "sistema propulsor".
- 15
- 20 El término "respirable" se refiere en general a partículas, agregados, gotas, etc. dimensionados de tal manera que puedan ser inhalados y alcanzar las vías respiratorias de los pulmones.
- 25 Cuando se usan para referirse a las composiciones descritas en el presente documento, los términos "estabilidad física" y "físicamente estable" se refieren a una composición que es resistente a uno o más cambios de agregación, flocculación y tamaño de partícula debidos a transformaciones mediadas por solución y que es capaz de mantener sustancialmente la MMAD de las partículas en suspensión y la dosis de las partículas finas. En algunas realizaciones, la estabilidad física se puede evaluar sometiendo las composiciones a condiciones de degradación acelerada, tal como mediante ciclos de temperatura.
- 30 Cuando se hace referencia a agentes activos, el término "potente" indica agentes activos que son terapéuticamente eficaces a dosis, o por debajo de ellas, que varían de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. Las dosis normales de agentes activos potentes generalmente varían de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg.
- 35 Cuando se hace referencia a agentes activos, el término "muy potente" indica agentes activos que son terapéuticamente eficaces a dosis, o por debajo de ellas, de aproximadamente 10 µg/kg. Las dosis normales de agentes activos muy potentes generalmente varían hasta aproximadamente 100 µg.
- 40 Las expresiones "estabilidad de la suspensión" y "suspensión estable" se refieren a formulaciones de suspensión capaces de mantener las propiedades de una co-suspensión de partículas de agente activo y partículas en suspensión durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la estabilidad de la suspensión se puede medir a través de la uniformidad de la dosis administrada lograda por las composiciones descritas en el presente documento.
- 45 La expresión "sustancialmente insoluble" significa que una composición es totalmente insoluble en un disolvente particular o es poco soluble en ese disolvente particular. Sustancialmente insoluble significa que un soluto particular tiene una solubilidad de menos de una parte por 100 partes de disolvente. El término sustancialmente insoluble incluye las definiciones de "ligeramente soluble" (de 100 a 1000 partes de disolvente por una parte de soluto), "muy ligeramente soluble" (de 1000 a 10.000 partes de disolvente por una parte de soluto) y "prácticamente insoluble" (más de 10.000 partes de disolvente por una parte de soluto) tal como se indica en la tabla 16-1 de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, pág. 212.
- 50
- 55 El término "tensioactivo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que se adsorbe preferentemente en una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre el agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos generalmente poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de tal manera que, cuando se adsorben en las micropartículas, tienden a presentar restos en la fase continua que no atraen a partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de partículas.
- 60 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de compuesto que logra un efecto terapéutico al inhibir una enfermedad o trastorno en un paciente o al inhibir o prevenir profilácticamente la aparición de una enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que alivia hasta cierto punto uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente; devuelve a la normalidad, ya sea parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o el trastorno; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad o el trastorno.
- 65 Las expresiones "químicamente estable" y "estabilidad química" se refieren a formulaciones en las que los productos de degradación individuales del agente activo permanecen por debajo de los límites especificados por los requisitos

reglamentarios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, el 1 % del área total del pico cromatográfico según la guía ICH Q3B(R2)) y hay un equilibrio de masas aceptable (por ejemplo, como se define en la guía ICH Q1E) entre el agente activo ensayado y los productos de degradación total.

5 *Composiciones*

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden un medio de suspensión que incluye un propulsor, partículas de agente activo y partículas en suspensión. Si se desea, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Asimismo, se pueden usar variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, las partículas de agente activo incluidas en las composiciones pueden incluir dos o más agentes activos; o se pueden usar dos o más especies diferentes de partículas de agente activo, comprendiendo cada especie diferente de partícula de agente activo un agente activo distinto. En algunas realizaciones, se pueden usar dos o más especies de partículas en suspensión en composiciones para la administración de dos o más agentes activos o partículas de agente activo. Las 10 composiciones de la invención, que comprenden tres o más partículas de agente activo, están en forma de una combinación de dosis fija. Por "combinación de dosis fija", se entiende dos o más agentes activos en una sola forma de dosis, tal como una formulación en un inhalador de dosis medida.

En general, debido a las diferencias de densidad entre distintas especies de partículas y el medio en el que están 20 suspendidas (por ejemplo, un propulsor o sistema propulsor), las fuerzas de flotabilidad provocan la formación de una crema de partículas con menor densidad que el propulsor y la sedimentación de partículas con mayor densidad que el propulsor. Por consiguiente, en suspensiones que consisten en una mezcla de diferentes tipos de partículas con diferente densidad o diferentes tendencias a flocular, se espera que el comportamiento de sedimentación o de 25 formación de crema sea específico para cada uno de los diferentes tipos de partículas y para el medio de suspensión específico utilizado, y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partículas en el medio de suspensión.

Sin embargo, las combinaciones de propulsor, partículas de agente activo y partículas en suspensión descritas en el 30 presente documento proporcionan co-suspensiones en donde las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se ubican conjuntamente en el propulsor (es decir, las partículas de agente activo se asocian a las partículas en suspensión de tal manera que las partículas en suspensión y las partículas de agente activo no presentan una separación sustancial entre sí, tal como por sedimentación diferencial o formación de crema, incluso después de un tiempo suficiente para la formación de una capa de crema o de sedimento). En particular, las partículas de agente activo se asocian a las partículas en suspensión de tal manera que no hay una separación sustancial de las partículas 35 de agente activo y las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión en condiciones normales de uso del paciente.

Las composiciones de propulsor, partículas de agente activo y partículas en suspensión de acuerdo con la presente 40 descripción proporcionan una estabilidad química, una estabilidad de la suspensión y características de administración del agente activo deseables. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cuando están presentes dentro de un bote de IDM, las composiciones descritas en el presente documento pueden inhibir o reducir uno o más de los siguientes: la floculación del material de agente activo; la sedimentación diferencial o la formación de crema de partículas de agente activo y partículas en suspensión; la transformación mediada por solución del material de agente activo; y la 45 pérdida de agente activo en las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Tales cualidades funcionan para lograr y conservar el rendimiento del aerosol a medida que se administra la formulación desde un IDM de tal manera que la fracción de partículas finas, la dosis de partículas finas y las características de uniformidad de la dosis administrada deseables se logran y se mantienen sustancialmente durante todo el vaciado de un bote de IDM dentro del que está contenida la formulación. Adicionalmente, las 50 composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación estable que proporciona características de dosificación consistentes, incluso para agentes activos potentes y muy potentes, mientras se usa un medio de suspensión de HFO relativamente simple que no requiere modificación mediante la adición de, por ejemplo, codisolventes, antidisolventes, agentes solubilizantes o adyuvantes. Asimismo, en realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular con un propulsor o un sistema propulsor de HFO sustancialmente sin antidisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes.

55 En algunas realizaciones, las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas inhiben la degradación física y/o química de los agentes activos incluidos en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento pueden inhibir uno o más de la degradación química, la floculación, la agregación y la transformación mediada por solución de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad química y de suspensión proporcionada por las composiciones descritas en el presente documento proporciona una robustez mejorada en las pruebas de uso simulado (SUT) en comparación con las preparaciones convencionales. Las pruebas de uso simulado incluyen el almacenamiento de un bote de IDM durante cinco semanas a 25 °C y 75 % de humedad relativa (HR), sin limpieza semanal del dispositivo, y la dispensación de la composición desde el IDM a 25 °C y 50 % de HR. La robustez mejorada puede adoptar la forma de consistencia del peso de la dosis dispensada (es decir, el peso de la composición dispensada tras el accionamiento del IDM), bajos niveles de fuga de propulsor y uniformidad de la dosis administrada ("DDU") deseable durante todo el vaciado de un bote de IDM,

incluso cuando los agentes activos que se van a administrar son muy potentes y se administran a dosis muy bajas. Por ejemplo, en algunas realizaciones las composiciones descritas en el presente documento presentan menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 9 %, menos de aproximadamente el 8 %, menos de aproximadamente el 7 %, menos de aproximadamente el 6 % o menos de aproximadamente el 5 % de reducción del peso de la dosis dispensada cuando se administra mediante IDM en una SUT. En realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento presentan menos de aproximadamente el 1,0 %, menos de aproximadamente el 0,5 %, menos de aproximadamente el 0,4 %, menos de aproximadamente el 0,3 %, menos de aproximadamente el 0,2 % o menos de aproximadamente el 0,1 % de pérdida de peso en el IDM al año a 20 °C y 60 % de HR. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento exhiben una DDU de  $\pm$  20 % o mejor,  $\pm$  15 % o mejor, o  $\pm$  10 % o mejor, durante todo el vaciado del bote de IDM. Asimismo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción exhiben una mayor robustez al mantener sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante todo el vaciado de un bote de IDM, incluso después de someterlas a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se dispensan desde un IDM a una FPF que se mantiene dentro de aproximadamente el 85 % o dentro de aproximadamente el 95 % de la FPF inicial. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio añadido de lograr tal rendimiento mientras se formulan usando propulsores de HFO. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran una o más de la DDU, la FPF o la FPD deseadas, mientras se formula con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores de HFO y sin la necesidad de modificar las características del propulsor, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antidisolventes, agentes solubilizantes, adyuvantes u otro material modificador del propulsor.

#### Medio de suspensión

El medio de suspensión incluido en una composición descrita en el presente documento incluye uno o más propulsores. Por lo general, los propulsores adecuados para su uso como medios de suspensión son aquellos gases propulsores que pueden licuarse a presión a temperatura ambiente, y tras la inhalación o el uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Adicionalmente, es deseable que el propulsor seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión o las partículas de agente activo. En el pasado, las composiciones para la administración mediante un IDM se formulaban normalmente usando propulsores de clorofluorocarbono (CFC), hidrofluoroalcanos (HFA) o compuestos perfluorados (PFC). Los propulsores que comprenden hidrofluoroolefinas (HFO) se consideran más respetuosos con el medio ambiente, pero existían varios obstáculos para el uso de las HFO en formulaciones de IDM dada la marcada diferencia entre las HFO y otros propulsores. Por ejemplo, El 1,1,1,2-tetrafluoroetano (conocido también como norflurano, HFA-134a o HFC-134a) se usa ampliamente en productos industriales, de consumo y farmacéuticos como refrigerante o propulsor, sin embargo, se ha demostrado que las HFO no se pueden usar como sustituto directo del HFA-134a debido a las diferencias termodinámicas entre las HFO y el HFA-134a. Igualmente, las HFO para uso industrial o de consumo no cumplen con las regulaciones de buenas prácticas de fabricación (GMP) y no se consideran seguras para el uso del paciente. De manera adicional, el rendimiento de un IDM depende en gran medida del propulsor porque las propiedades del propulsor influyen en la estabilidad de la suspensión, la atomización de la suspensión, el diámetro de las gotas de aerosol, etc. Por ejemplo, un estudio reciente ha demostrado que las mismas partículas en suspensión tienen una menor estabilidad de suspensión en HFO-1234ze en comparación con HFA-134a y HFA-227ea (Wang, H., *et al.*, Respiratory Drug Delivery, Lisboa, Portugal, 2019). Por lo tanto, sería necesaria una experimentación extensa para identificar una formulación que administrara las dosis deseadas de partículas de agente activo con valores de DDU deseables y de FPF consistentes. Tal como se muestra en la tabla A a continuación, las propiedades fisicoquímicas varían ampliamente entre diferentes propulsores.

Tabla A. Propiedades del propulsor:

| Propulsor   | HFA-134a                                     | HFA-227ea                      | HFC-152a                                     | HFO-1234ze                                   | HFO-1234yf                                   |
|---|--|--------------------------------|--|--|--|
| Fórmula química                                     | C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> F <sub>4</sub> | C <sub>3</sub> HF <sub>7</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F <sub>2</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> F <sub>4</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> F <sub>4</sub> |
| Peso molecular (g/mol)                              | 102  | 170                            | 66   | 114  | 114  |
| Densidad del líquido a 20 °C (g/ml)                 | 1,23   | 1,41                           | 0,91   | 1,18   | 1,11   |
| Momento dipolar ( $\times 33.10^{-30}$ C.m (Debye)) | 2,06   | 1,46                           | 2,30   | 1,44   | 2,54   |
| Tensión superficial a 20 °C (mN/m)                  | 8,09   | 7,50                           | 10,4   | 8,9  | 6,8  |
| Punto de ebullición (°C)                            | -26,1  | -16,5                          | -24,7  | -19,0  | -29,5  |
| Viscosidad del líquido a 20 °C (mPa.s)              | 0,211  | 0,267                          | 0,171  | 0,206 <sup>3</sup>                           | 0,164  |
| Presión de vapor a 20 °C (kPa)                      | 570  | 390                            | 510  | 427  | 592  |
| Solubilidad en agua del propulsor (ppm)             | 1100 a 25                                    | 610 a 25                       | 2100 a 25                                    | 225 a 20                                     | 200 a 24                                     |
| Calor latente a 25 °C (kJ/kg)                       | 177,7  | 110,97                         | 279,1  | 166,8  | 145,4  |
| Calor latente en el punto de ebullición (kJ/kg)     | 216,7  | 131,4                          | 318,4  | 195,43                                       | 180,5  |

Sorprendentemente, se descubrió que para las composiciones que comprenden partículas de agente activo y

partículas en suspensión descritas en el presente documento, las formulaciones de IDM que comprenden propulsores de HFO son adecuadas para su uso como medicamento inhalatorio, a pesar de que las HFO y otros propulsores, por ejemplo, los HFA, tienen estructuras y propiedades significativamente diferentes.

- 5 En composiciones de la invención, el propulsor de HFO es 1,3,3,3-tetrafluoropropeno, denominado también HFO-1234ze. El HFO-1234ze tiene una forma *trans* ((1*E*)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno, denominada también HFO-1234ze(*E*)), y una forma *cis* ((1*Z*)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno, denominada también HFO-1234ze(*Z*)). En una composición de la invención, el propulsor de HFO es HFO-1234ze(*E*), conocido también como *trans*-1,3,3,3-tetrafluoroprop-1-eno.
- 10 El propulsor de la invención es HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica. La expresión "propulsor de calidad farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, indica un propulsor que cumple con las regulaciones de GMP para su uso en humanos. Por ejemplo, el propulsor de calidad farmacéutica es consistente con las directrices de las principales autoridades sanitarias, tales como las Directrices de la FDA o la EMA sobre la Calidad farmacéutica de los productos de inhalación y nasales, y su especificación como excipiente se ha establecido para garantizar la calidad y seguridad del propulsor, por ejemplo, HFO-1234ze(*E*), para su uso en productos farmacéuticos. Las pruebas de especificación incluyen la identidad de propulsor, el aspecto, el análisis cuantitativo, la acidez, el residuo total, el contenido de humedad, impurezas relacionadas e impurezas no relacionadas. También se están realizando estudios de estabilidad para demostrar la estabilidad fisicoquímica a largo plazo. El HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica de la invención tiene una pureza de al menos el 99,90 %. En algunas realizaciones, el propulsor es HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica que tiene una pureza de al menos aproximadamente el 99,91 %, al menos el 99,92 %, al menos el 99,93 %, al menos el 99,94 %, al menos el 99,95 %. El HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica es adecuado para su uso como propulsor debido tanto a su pureza general como a la ausencia o baja concentración de impurezas específicas. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de una cualquiera de las siguientes impurezas: HFO-1234yf, HFO-1234ze(*Z*), HFC-125, CFC-11, HFC-245cb, HFO-1225ye(*Z*) o HFO-1225ye(*E*), CFC-113 y CFC-114. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de HFO-1234yf. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de HFO-1234ze(*Z*). En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de HFO-1225ye(*Z*). En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de CFC-11. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de HFC-125. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de CFC-11. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de HFO-1225ye(*Z*). En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de CFC-113. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 10 ppm o menos, aproximadamente 9 ppm o menos, aproximadamente 8 ppm o menos, aproximadamente 7 ppm o menos, aproximadamente 6 ppm o menos, o aproximadamente 5 ppm o menos de CFC-114. En algunas realizaciones, el HFO-1243ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 150 ppm o menos, aproximadamente 140 ppm o menos, aproximadamente 130 ppm o menos, aproximadamente 120 ppm o menos, aproximadamente 110 ppm o menos, o aproximadamente 100 ppm o menos de HCFC-124. En algunas realizaciones, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica contiene aproximadamente 400 ppm o menos, aproximadamente 375 ppm o menos, aproximadamente 350 ppm o menos, aproximadamente 325 ppm o menos, o aproximadamente 300 ppm o menos de HFC-152a.
- 60 En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un único propulsor, por ejemplo, el HFO-1234ze(*E*) de calidad farmacéutica. En determinadas realizaciones, determinados compuestos de presión de vapor están presentes en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos pueden estar asociados a las partículas en suspensión.
- 65 En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un propulsor o un sistema propulsor que no tiene sustancialmente materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antidisolventes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, codisolventes o adyuvantes.

En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica, que comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E); una pluralidad de partículas de agente activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos, exhibe una biodisponibilidad similar o comparable del agente o agentes activos en comparación con una composición farmacéutica de referencia, que comprende un propulsor HFA-134a de calidad farmacéutica; una pluralidad de partículas de agente activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos. Tal como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica de referencia" significa una composición farmacéutica alternativa que contiene las mismas partículas de agente activo y las mismas partículas en suspensión que la presente composición farmacéutica excepto el propulsor. Por ejemplo, la presente composición farmacéutica y la composición farmacéutica de referencia comprenden las mismas partículas de agente activo y las mismas partículas de fosfolípidos, pero la composición farmacéutica de referencia comprende un propulsor HFA-134a de calidad farmacéutica, mientras que la presente composición farmacéutica comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E). El HFA-134a es un hidrofluorocarbono con el nombre químico: 1,1,1,2-tetrafluoroetano. El HFA-134a se ha utilizado como propulsor en inhaladores de dosis medida. Tal como se usa en el presente documento, "biodisponibilidad" significa la proporción de un agente activo que entra en la circulación cuando se introduce en el organismo a través de los pulmones. En una realización, puede mostrar una biodisponibilidad similar o comparable, en donde una relación de la media geométrica de la Cmáx, el AUCinf o el AUCúltim con transformación logarítmica para los dos productos (por ejemplo, la presente composición farmacéutica y la composición farmacéutica de referencia) es de aproximadamente 0,80 a 20 aproximadamente 1,25 con o sin los límites del intervalo de confianza (IC) del 90 %.

En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica presenta la Cmáx, el AUCinf o el AUCúltim de uno cualquiera o más de los agentes activos, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de la Cmáx, el AUCinf o el AUCúltim del uno o más de los agentes activos de una composición farmacéutica de referencia con medias geométricas. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E); una pluralidad de partículas de agente activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas, mientras que la composición farmacéutica de referencia comprende un propulsor HFA-134a de calidad farmacéutica; una pluralidad de partículas de agente activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas. En algunas realizaciones, la 25 presente composición farmacéutica y la composición farmacéutica de referencia se administran ambas accionando inhaladores de dosis medida, en donde cada accionamiento de la presente composición farmacéutica proporciona la misma dosis administrada del agente o agentes activos que cada accionamiento de la composición farmacéutica de referencia.

Tal como se usa en el presente documento, la Cmáx, el AUCinf y el AUCúltim son medidas farmacocinéticas usadas 30 para determinar la dosificación de agente activo. Tal como se usa en el presente documento, la Cmáx significa la concentración más alta de un agente activo en la sangre después de administrar una dosis, por ejemplo, mediante inhalación. Tal como se usa en el presente documento, el área bajo la curva (AUC) es la integral definida de una curva que describe la variación de una concentración de agente activo en el plasma sanguíneo en función del tiempo. Tal como se usa en el presente documento, AUCinf significa el área bajo la curva desde el momento de la dosificación 40 hasta la última concentración medible y extrapolada al infinito. Tal como se usa en el presente documento, AUCúltim significa el área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible.

La presente composición farmacéutica puede exhibir una Cmáx de budesonida, que es de aproximadamente el 80 % a 45 aproximadamente el 125 % de la Cmáx de la budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir una Cmáx de glicopirrolato, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de la Cmáx del glicopirrolato de una composición farmacéutica de referencia.

La presente composición farmacéutica puede exhibir una Cmáx de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a 50 aproximadamente el 125 % de la Cmáx del formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, la Cmáx de budesonida es la media geométrica del valor con transformación logarítmica.

La composición farmacéutica de la invención comprende una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast. 55

La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCinf de budesonida, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % del AUCinf de la budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCinf de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a 60 aproximadamente el 125 % del AUCinf del formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, el AUCinf de budesonida es la media geométrica del valor con transformación logarítmica.

La composición farmacéutica de la invención comprende una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast. 65

La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCúltim de budesonida, que es de aproximadamente el

80 % a aproximadamente el 125 % del AUCúltim de la budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCúltim de glicopirrolato, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % del AUCúltim del glicopirrolato de una composición farmacéutica de referencia.

- 5 La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCúltim de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % del AUCúltim del formoterol de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir un AUCúltim de budesonida y formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % del AUCúltim de la budesonida y el formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, el AUCúltim de budesonida es la media geométrica del valor con transformación 10 logarítmica.

La composición farmacéutica de la invención comprende una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende 15 una combinación de partículas de agente activo de budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast.

15 *Partículas de agente activo*

Las partículas de agente activo incluidas en las composiciones descritas en el presente documento están formadas 20 por un material que puede ser dispersado y suspendido en el medio de suspensión y están dimensionadas para facilitar la administración de partículas respirables desde la composición. En una realización, por consiguiente, las partículas de agente activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En algunas realizaciones, al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos. En otras realizaciones, al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 7 µm a 25 aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 2 µm o de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 2 µm. En realizaciones adicionales, al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico seleccionado de 6 µm o menos, 5 µm o menos, 4 µm o menos, o 3 µm o menos. En otra realización, las partículas de agente activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 50 % de las partículas 30 de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 4 µm o menos. En realizaciones adicionales, las partículas de agente activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 50 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico seleccionado de aproximadamente 3 µm o menos, aproximadamente 2 µm o menos, aproximadamente 1,5 µm, y aproximadamente 1 µm o menos. En otras realizaciones adicionales, las partículas de agente activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al 35 menos el 50 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 4 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 1 µm, de aproximadamente 1,3 µm a aproximadamente 1,9 µm.

En determinadas realizaciones, las partículas de agente activo comprenden glicopirrolato y al menos el 90 % de las 40 partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En determinadas realizaciones, las partículas de agente activo comprenden budesonida y al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En determinadas realizaciones, las partículas de agente activo comprenden formoterol y al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos. En 45 determinadas realizaciones, las partículas de agente activo pueden comprender albuterol y al menos el 90 % de las partículas de agente activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos.

Las partículas de agente activo pueden estar formadas completamente por agente activo o pueden formularse para 50 incluir uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En realizaciones específicas, un agente activo presente en las partículas de agente activo puede ser total o sustancialmente cristalino. En otra realización, las partículas de agente activo pueden incluir un agente activo presente tanto en estado cristalino como en estado amorfo. En otra realización más, las partículas de agente activo pueden incluir un agente activo presente tanto en estado cristalino como en estado amorfo. En otra realización adicional más, donde dos o más agentes activos están presentes en las partículas de agente activo, al menos uno de tales agentes activos puede estar 55 presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y al menos otro agente activo puede estar presente en estado amorfo. En otra realización más, donde dos o más agentes activos están presentes en las partículas de agente activo, cada uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina. Cuando las partículas de agente activo descritas en el presente documento incluyen uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes se pueden seleccionar basándose en las 60 propiedades químicas y físicas del agente activo utilizado. Excipientes adecuados para la formulación de partículas de agente activo incluyen, por ejemplo, lípidos, fosfolípidos, hidratos de carbono, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditoles, polímeros sintéticos o naturales, o materiales tensioactivos.

Se puede emplear cualquier proceso adecuado para lograr partículas de agente activo micronizadas para su inclusión 65 en las composiciones descritas en el presente documento. Se puede usar una variedad de procesos para crear partículas de agente activo adecuadas para su uso en las formulaciones descritas en el presente documento,

incluyendo, pero sin limitación, micronización mediante procesos de molienda o trituración, procesos de cristalización o recristalización, procesos que usan precipitación en disolventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, liofilización por pulverización o liofilización. Las referencias de patente que enseñan métodos adecuados para obtener partículas de agente activo micronizadas incluyen, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.063.138, la patente de Estados Unidos n.º 5.858.410, la patente de Estados Unidos n.º 5.851.453, la patente de Estados Unidos n.º 5.833.891, la patente de Estados Unidos n.º 5.707.634, y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/009164. Cuando las partículas de agente activo incluyen material de agente activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, las partículas de agente activo micronizadas se pueden formar usando uno o más de los procesos anteriores y tales procesos se pueden usar para lograr partículas de agente activo que tienen una distribución de tamaño y una configuración de partículas deseadas.

Las partículas de agente activo se pueden proporcionar en cualquier concentración adecuada en el medio de suspensión. El agente activo incluido en las partículas de agente activo es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión. En algunas realizaciones, el agente activo, a pesar de ser sustancialmente insoluble, exhibe una solubilidad medible en el medio de suspensión. Sin embargo, incluso cuando el agente activo muestra una solubilidad medible en el medio de suspensión, las composiciones descritas en el presente documento funcionan para preservar la estabilidad física de tales agentes activos. En particular, en realizaciones específicas, un agente activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento puede exhibir suficiente solubilidad en el medio de suspensión de tal manera que hasta el 5 % de la masa total del agente activo está disuelto en el medio de suspensión. Como alternativa, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado una disolución de hasta el 1 % de la masa total del agente activo en el medio de suspensión. En otra realización, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado una disolución de hasta el 0,5 % de la masa total del agente activo en el medio de suspensión. En otra realización más, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado una disolución de hasta el 0,05 % de la masa total del agente activo en el medio de suspensión. En otra realización más, la solubilidad de un agente activo puede dar como resultado una disolución de hasta el 0,025 % de la masa total del agente activo en el medio de suspensión.

Se puede incorporar una diversidad de agentes terapéuticos o profilácticos en las composiciones de co-suspensión divulgadas en el presente documento. Agentes activos ilustrativos incluyen aquellos que pueden administrarse en forma de medicamentos en aerosol, y agentes activos adecuados para su uso en las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos que pueden presentarse en una forma o formularse de una manera que sea dispersable en el medio de suspensión seleccionado (por ejemplo, que sea sustancialmente insoluble o muestre una solubilidad en el medio de suspensión que mantenga sustancialmente una formulación de co-suspensión), que es capaz de formar una co-suspensión con las partículas en suspensión y está sujeto a absorción respirable en cantidades fisiológicamente efectivas. Los agentes activos que pueden utilizarse para formar las partículas de agente activo descritas en el presente documento pueden tener una diversidad de actividades biológicas.

Ejemplos de agentes activos específicos que pueden incluirse en una composición de acuerdo con la presente descripción pueden ser, por ejemplo, agonistas beta de acción corta (SABA), por ejemplo, bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pirbuterol, procaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, tulobuterol, reproterol, ipratropio y epinefrina; agonista del receptor adrenérgico  $\beta 2$  de acción prolongada ("LABA"), por ejemplo, bambuterol, clembuterol, formoterol y salmeterol; agonistas del receptor adrenérgico  $\beta 2$  de acción ultraprolongada, por ejemplo, carmoterol, milveterol, indacaterol y agonistas  $\beta 2$  que contienen saligenina o indol y derivados de adamantilo; corticoesteroides, por ejemplo, beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisolona y triamcinolona; antiinflamatorios, por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedano, cortisona, prednisona, prednisilona, dexametasona, betametasona o acetónido de triamcinolona; antitusivos, por ejemplo, noscapina, broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; y antagonistas muscarínicos, que incluyen los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), por ejemplo, glicopirrolato, dexpirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, trospio, ipatropio, atropina, benzatropina u oxitropio.

Cuando sea apropiado, los agentes activos proporcionados en la composición, incluyendo, pero sin limitación, los descritos específicamente en el presente documento, se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres, solvatos (por ejemplo, hidratos), derivados, o una base libre de estos. Adicionalmente, los agentes activos pueden estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o mezclas de estos. En este sentido, la forma de los agentes activos se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del agente activo y/o para minimizar la solubilidad del agente activo en el medio de suspensión.

Debido a que las composiciones divulgadas permiten la administración reproducible de dosis muy bajas de agentes activos, en determinadas realizaciones, el agente activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento se puede seleccionar de uno o más agentes activos potentes o muy potentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más agentes

activos potentes que deben administrarse en una dosis seleccionada entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg, y aproximadamente 100 µg y 1 mg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más agentes activos potentes o muy potentes que deben administrarse en una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 80 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg, entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 50 µg, y entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 µg por accionamiento de un IDM. Adicionalmente, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más agentes activos muy potentes que deben administrarse en una dosis seleccionada entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 µg, aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 µg, y aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 µg por accionamiento de un IDM.

En algunas realizaciones, el glicopirrolato está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml.

El glicopirrolato se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstrutivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. Como anticolinérgico, el glicopirrolato actúa como broncodilatador y proporciona un efecto antisecretor, que es beneficioso para su uso en la terapia de enfermedades y trastornos pulmonares caracterizados por un aumento de las secreciones de moco. El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Cuando sea apropiado, el glicopirrolato se puede usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Adicionalmente, el glicopirrolato puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de estos. En este sentido, la forma de glicopirrolato se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del glicopirrolato y/o para minimizar la solubilidad del glicopirrolato en el medio de suspensión. Contraíones adecuados son contraíones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, *p*-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, *o*-hidroxibenzoato, *p*-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En realizaciones particulares de las composiciones descritas en el presente documento, la sal bromuro de glicopirrolato, a saber, bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, denominado también (RS)-[3-(SR)-hidroxi-1,1-dimetilpirrolidinio bromuro] $\alpha$ -mandelato de ciclopentilo, se usa y se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 2.956.062.

En determinadas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 200 µg por accionamiento de un IDM, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 150 µg por accionamiento de un IDM, aproximadamente 10 µg y 100 µg por accionamiento de un IDM, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 50 µg por accionamiento de un IDM, entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 25 µg por accionamiento de un IDM, y entre aproximadamente 6 µg y aproximadamente 15 µg por accionamiento de un IDM. En otras de tales realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de hasta aproximadamente 200 µg, hasta aproximadamente 150 µg, hasta aproximadamente 75 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg o hasta aproximadamente 10 µg por accionamiento. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 2 µg por accionamiento, aproximadamente 5 µg por accionamiento, aproximadamente 7 µg por accionamiento, aproximadamente 9 µg por accionamiento, aproximadamente 18 µg por accionamiento, 36 µg por accionamiento o aproximadamente 72 µg por accionamiento. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, la cantidad de glicopirrolato incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,04 mg/ml y aproximadamente 2,25 mg/ml.

En otras realizaciones, el tiotropio, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, se puede seleccionar como agente activo de LAMA para su inclusión en una composición descrita en el presente documento. El tiotropio es un fármaco anticolinérgico de acción prolongada conocido, adecuado para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en el presente documento. El tiotropio, incluyendo formas cristalinas y de sales farmacéuticamente aceptables de tiotropio, se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.610.163, la patente de Estados Unidos n.º RE39.820, la patente de Estados Unidos n.º 6.777.423, y la patente de Estados Unidos n.º 6.908.928. Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen tiotropio, en determinadas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada entre aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 50 µg, aproximadamente 4 µg y aproximadamente 25 µg por accionamiento, y aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 20 µg, aproximadamente 10 µg y aproximadamente 20 µg, y aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 10 µg por accionamiento de un IDM. En otras de tales realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada de hasta aproximadamente 50 µg, hasta aproximadamente 20 µg, hasta aproximadamente 10 µg, hasta aproximadamente 5 µg o hasta aproximadamente 2,5 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada de

aproximadamente 3 µg, 6 µg, 9 µg, 18 µg y 36 µg por accionamiento del IDM. Para lograr dosis administradas tal como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen tiotropio como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de tiotropio incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 0,5 mg/ml.

5 En algunas realizaciones, el formoterol está presente en una concentración en el intervalo de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml.

10 El formoterol se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. El formoterol tiene el nombre químico ( $\pm$ )-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, y se usa comúnmente en composiciones farmacéuticas como la sal fumarato dihidrato racémica. Cuando sea apropiado, el formoterol se puede usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina, o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Adicionalmente, el formoterol puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de estos. En este sentido, la forma de formoterol se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del formoterol y/o para minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Sales farmacéuticamente aceptables del formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, *p*-metoxibenzoico, salicílico, *o*-hidroxibenzoico y *p*-hidroxibenzoico, *p*-clorobenzoico, metanosulfónico, *p*-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftalenocarboxílico. Se describen hidratos de formoterol, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.994.974 y en la patente de Estados Unidos n.º 5.684.199. Se describen formas cristalinas específicas de formoterol y otros agonistas de receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , por ejemplo, en el documento WO95/05805, y se describen isómeros específicos de formoterol en la patente de Estados Unidos n.º 6.040.344.

25 En realizaciones específicas, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es fumarato de formoterol, y en dicha realización, el fumarato de formoterol está presente en la forma dihidrato. El fumarato de formoterol puede denominarse con el nombre químico (E)-2-butenodioato de N-[2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenil]formamida dihidrato. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una concentración que logre una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 30 µg, aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 2 µg y 5 µg, aproximadamente 2 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 3 µg y aproximadamente 10 µg, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 10 µg, y 3 µg y aproximadamente 30 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 30 µg, hasta aproximadamente 10 µg, hasta aproximadamente 5 µg, hasta aproximadamente 2,5 µg, hasta aproximadamente 2 µg, o hasta aproximadamente 1,5 µg por accionamiento. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente formoterol para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 2 µg por accionamiento, aproximadamente 4,5 µg por accionamiento, aproximadamente 4,8 µg por accionamiento, aproximadamente 5 µg por accionamiento, aproximadamente 10 µg por accionamiento, aproximadamente 20 µg por accionamiento, o aproximadamente 30 µg por accionamiento. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, en realizaciones específicas, la cantidad de formoterol incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml, entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 0,5 mg/ml, y entre aproximadamente 0,03 mg/ml y aproximadamente 0,4 mg/ml.

50 Cuando las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen un agente activo de LABA adicional, en determinadas realizaciones, el agente activo puede ser salmeterol, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos. El salmeterol se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. El salmeterol, sales farmacéuticamente aceptables de salmeterol y métodos para producir estos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 4.992.474, la patente de Estados Unidos n.º 5.126.375, y la patente de Estados Unidos n.º 5.225.445.

55 Cuando se incluye salmeterol como agente activo de LABA, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir salmeterol en una concentración que logre una dosis administrada seleccionada entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 120 µg, aproximadamente 4 µg y aproximadamente 40 µg, aproximadamente 8 µg y 20 µg, aproximadamente 8 µg y aproximadamente 40 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 40 µg, y aproximadamente 12 µg y aproximadamente 120 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir salmeterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada seleccionada de hasta aproximadamente 120 µg, hasta aproximadamente 40 µg, hasta aproximadamente 20 µg, hasta aproximadamente 10 µg, hasta aproximadamente 8 µg o hasta aproximadamente 6 µg por accionamiento de un IDM. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen salmeterol como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de salmeterol incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,04 mg/ml y aproximadamente

4 mg/ml, entre aproximadamente 0,04 mg/ml y aproximadamente 2,0 mg/ml, y entre aproximadamente 0,12 mg/ml y aproximadamente 0,8 mg/ml.

- 5 Cuando las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen un agente activo de SABA, en determinadas realizaciones, el agente activo puede ser bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pирbuterol, procaterol, rimisterol, albuterol (salbutamol), terbutalina, tulobuterol, reproterol y epinefrina, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos. En determinadas de tales realizaciones, se selecciona el albuterol como el agente activo de SABA. El albuterol tiene el nombre químico  $\alpha^1$ -[(terc-butilamino)metil]4-hidroxi-*m*-xileno- $\alpha$ , $\alpha'$ -diol y tiene una fórmula empírica de  $C_{13}H_{21}NO_3$ . El albuterol se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. El albuterol, sales farmacéuticamente aceptables de albuterol (tales como sulfato de albuterol) y métodos para producir estas se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.705.233.
- 10 15 Cuando se incluye albuterol como agente activo de SABA, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir albuterol en una concentración que logre una dosis administrada seleccionada entre aproximadamente 10  $\mu$ g y aproximadamente 200  $\mu$ g, aproximadamente 20  $\mu$ g y aproximadamente 300  $\mu$ g, aproximadamente 30  $\mu$ g y 150  $\mu$ g, aproximadamente 50  $\mu$ g y aproximadamente 200  $\mu$ g, aproximadamente 30  $\mu$ g y aproximadamente 100  $\mu$ g, y aproximadamente 1  $\mu$ g y aproximadamente 300  $\mu$ g por accionamiento de un IDM.
- 20 25 30 En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir albuterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada seleccionada de hasta aproximadamente 300  $\mu$ g, hasta aproximadamente 200  $\mu$ g, hasta aproximadamente 150  $\mu$ g, hasta aproximadamente 100  $\mu$ g, hasta aproximadamente 50  $\mu$ g, hasta aproximadamente 30  $\mu$ g, hasta aproximadamente 20  $\mu$ g o hasta aproximadamente 10  $\mu$ g por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente albuterol para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20  $\mu$ g, aproximadamente 30  $\mu$ g, aproximadamente 40  $\mu$ g, aproximadamente 50  $\mu$ g, aproximadamente 60  $\mu$ g, aproximadamente 70  $\mu$ g, aproximadamente 80  $\mu$ g, aproximadamente 90  $\mu$ g, aproximadamente 100  $\mu$ g, aproximadamente 110  $\mu$ g, aproximadamente 120  $\mu$ g, aproximadamente 130  $\mu$ g, aproximadamente 140  $\mu$ g o aproximadamente 150  $\mu$ g por accionamiento. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen albuterol como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de albuterol incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, y entre aproximadamente 0,3 mg/ml y aproximadamente 4 mg/ml.
- 35 En algunas realizaciones, la budesonida está presente en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml. Cuando las composiciones incluyen un agente activo de ICS adicional, en realizaciones particulares, se puede seleccionar mometasona. La mometasona, sales farmacéuticamente aceptables de mometasona, tales como furoato de mometasona, y la preparación de tales materiales se conocen y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 4.472.393, la patente de Estados Unidos n.º 5.886.200, y la patente de Estados Unidos n.º 6.177.560. La mometasona es adecuada para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritas en el presente documento (véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.889.015, la patente de Estados Unidos n.º 6.057.307, la patente de Estados Unidos n.º 6.057.581, la patente de Estados Unidos n.º 6.677.322, la patente de Estados Unidos n.º 6.677.323 y la patente de Estados Unidos n.º 6.365.581).
- 40 45 Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen mometasona, en realizaciones particulares, las composiciones incluyen mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 20  $\mu$ g y aproximadamente 400  $\mu$ g, aproximadamente 20  $\mu$ g y aproximadamente 200  $\mu$ g, aproximadamente 50  $\mu$ g y aproximadamente 200  $\mu$ g, aproximadamente 100  $\mu$ g y aproximadamente 200  $\mu$ g, aproximadamente 20  $\mu$ g y aproximadamente 100  $\mu$ g, y aproximadamente 50  $\mu$ g y aproximadamente 100  $\mu$ g por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir mometasona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 400  $\mu$ g, hasta aproximadamente 200  $\mu$ g o hasta aproximadamente 100  $\mu$ g por accionamiento de un IDM.
- 50 55 60 65 Las composiciones de la invención incluyen budesonida. Tanto la fluticasona como la budesonida son adecuadas para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en el presente documento. La fluticasona, sales farmacéuticamente aceptables de fluticasona, tales como propionato de fluticasona, y la preparación de tales materiales se conocen y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 4.335.121, en la patente de Estados Unidos n.º 4.187.301, y en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US2008125407. La budesonida, que tiene el nombre químico (RS)-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17, 21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-acetal cíclico con butiraldehído, es bien conocida y se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.929.768. En determinadas realizaciones, composiciones descritas en el presente documento pueden

incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 175 µg, y entre aproximadamente 80 µg y aproximadamente 160 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las 5 composiciones descritas en el presente documento pueden incluir fluticasona, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 175 µg, hasta aproximadamente 160 µg, hasta aproximadamente 100 µg o hasta aproximadamente 80 µg por accionamiento de un IDM. En determinadas 10 realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 240 µg, 15 aproximadamente 30 µg y aproximadamente 120 µg, entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 100 µg, entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 400 µg, entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 600 µg, entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 350 µg, y 20 entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 240 µg, hasta aproximadamente 160 µg, hasta aproximadamente 120 µg, hasta aproximadamente 80 µg o hasta aproximadamente 50 µg por accionamiento 25 de un IDM. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente budesonida para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg por accionamiento, aproximadamente 40 µg por accionamiento, 30 aproximadamente 80 µg por accionamiento, aproximadamente 100 µg por accionamiento, aproximadamente 160 µg por accionamiento, aproximadamente 200 µg por accionamiento, o aproximadamente 300 µg por accionamiento. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, la cantidad de budesonida incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y 35 aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, y entre aproximadamente 0,3 mg/ml y aproximadamente 6 mg/ml.

En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento incluyen un agente 40 antiinflamatorio no corticoesteroide, tal como un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) y un inhibidor de la cinasa Jano (JAK). Dichos agentes antiinflamatorios se pueden seleccionar entre, por ejemplo, roflumilast, apremilast, crisaborol, ruxolitinib, tofacitinib, oclacitinib, baricitinib, peficitinib, fedratinib y upadacitinib; o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, isómeros o solvatos de estos. El roflumilast, sales farmacéuticamente 45 aceptables de roflumilast, y la preparación de tales materiales se conocen y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 8.604.064, la patente de Estados Unidos n.º 9.145.365, y la patente de Estados Unidos n.º 9.321.726. El roflumilast es adecuado para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en el presente documento. El roflumilast se usa a veces para el tratamiento de la EPOC, particularmente la EPOC grave, y está disponible como medicación oral. Los efectos secundarios gastrointestinales son comunes con la administración oral de roflumilast.

Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen roflumilast, en determinadas realizaciones, 50 las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir roflumilast, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 100 µg, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 80 µg, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 50 µg, aproximadamente 5 µg y 55 aproximadamente 25 µg, aproximadamente 10 µg y 25 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 240 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 120 µg, entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 100 µg, entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 400 µg, entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 600 µg, entre 60 aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 350 µg, y entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 50 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir roflumilast, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de hasta aproximadamente 240 µg, hasta aproximadamente 160 µg, hasta 65 aproximadamente 120 µg, hasta aproximadamente 80 µg o hasta aproximadamente 50 µg por accionamiento de un IDM. En otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente roflumilast para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg por accionamiento, aproximadamente 40 µg por accionamiento, aproximadamente 80 µg por accionamiento, aproximadamente 100 µg por accionamiento, aproximadamente 160 µg por accionamiento, aproximadamente 200 µg por accionamiento, o aproximadamente 300 µg por accionamiento. Para lograr dosis administradas deseadas tal como se describe en el presente documento, cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen roflumilast como agente activo, en realizaciones específicas, la cantidad de roflumilast incluida en las composiciones se puede seleccionar, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, y entre aproximadamente 0,3 mg/ml y aproximadamente 6 mg/ml.

La composición de la invención incluye tres o más agentes activos.

La composición de la invención comprende una combinación de glicopirrolato, formoterol y budesonida y puede comprender además roflumilast.

*Partículas en suspensión*

5 Las partículas en suspensión incluidas en las composiciones descritas en el presente documento funcionan para facilitar la estabilización y la administración del agente activo incluido en las composiciones. Si bien se pueden usar diversas formas de partículas en suspensión, las partículas en suspensión se forman normalmente a partir de material farmacológicamente inerte que es aceptable para la inhalación y que es sustancialmente insoluble en el propelador seleccionado. En general, la mayoría de las partículas en suspensión se dimensionan dentro de un intervalo respirable. En realizaciones particulares, por consiguiente, la MMAD de las partículas en suspensión no será superior a aproximadamente 10 µm aunque no será inferior a aproximadamente 500 nm. En una realización alternativa, la MMAD de las partículas en suspensión es de entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 750 nm. En otra realización más, la MMAD de las partículas en suspensión es de entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 3 µm. Cuando se usa en una realización para administración nasal desde un IDM, la MMAD de las partículas en suspensión es de entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 50 µm.

10 Para lograr partículas en suspensión respirables dentro de los intervalos de MMAD descritos, las partículas en suspensión presentarán normalmente una mediana del diámetro óptico en volumen entre aproximadamente 0,2 µm y 20 aproximadamente 50 µm. En una realización, las partículas en suspensión presentan una mediana del diámetro óptico en volumen no superior a aproximadamente 25 µm. En otra realización, las partículas en suspensión presentan una mediana del diámetro óptico en volumen seleccionado entre aproximadamente 0,5 µm y aproximadamente 15 µm, entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm, o entre aproximadamente 2 µm y aproximadamente 5 µm.

25 15 La concentración de partículas en suspensión incluidas en una composición de acuerdo con la presente descripción se puede ajustar, dependiendo de, por ejemplo, la cantidad de partículas de agente activo y el medio de suspensión utilizado. En una realización, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión en una concentración seleccionada de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a 30 aproximadamente 10 mg/ml, de 1 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 3 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de 5 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml y de aproximadamente 6 mg/ml. En otra realización, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 30 mg/ml. En otra realización más, las partículas en suspensión se incluyen en el medio de suspensión en una concentración de hasta aproximadamente 25 mg/ml.

35 40 La cantidad relativa de partículas en suspensión con respecto a las partículas de agente activo se selecciona para lograr una co-suspensión tal como se contempla en el presente documento. Se puede lograr una composición de co-suspensión donde la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, sea superior a la de las partículas de agente activo. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo puede estar entre aproximadamente 3:1 y 45 aproximadamente 15:1, o como alternativa, entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Como alternativa, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo puede ser superior a aproximadamente 1, tal como de hasta aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta aproximadamente 150 y hasta aproximadamente 200, dependiendo de la naturaleza de las partículas en suspensión y las partículas de agente activo utilizadas. En realizaciones adicionales, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 60 y 50 aproximadamente 200, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 170, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, aproximadamente 16, aproximadamente 60 y aproximadamente 170.

55 En otras realizaciones, la cantidad de partículas en suspensión, medida en masa, es inferior a la de las partículas de agente activo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la masa de las partículas en suspensión puede ser de tan solo el 20 % de la masa total de las partículas de agente activo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o ser igual a la masa total de las partículas de agente activo.

60 65 Las partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento pueden estar formadas por uno o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración por inhalación y que no se degradan o disuelven sustancialmente en el medio de suspensión. En una realización, las microestructuras perforadas, tal como se definen en el presente documento, se pueden usar como partículas en suspensión. Partículas en suspensión y microestructuras perforadas para su uso como partículas en suspensión, y métodos para la preparación de estas, se describen en la patente de Estados Unidos n.º 8.815.258 y en la patente de Estados Unidos n.º 9.463.161, y en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos 2011/0135737.

Se pueden usar fosfolípidos procedentes de fuentes naturales y sintéticas en la preparación de partículas en suspensión que comprenden microestructuras perforadas adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento. En realizaciones particulares, el fosfolípido seleccionado tendrá una transición de fase de gel a cristal líquido superior a aproximadamente 400 °C. Fosfolípidos ilustrativos son lípidos saturados de cadena relativamente larga (es decir, C16-C22) y que pueden comprender fosfolípidos saturados, tales como fosfatidilcolinas saturadas que tienen longitudes de la cadena de acilo de 16 C o 18 C (palmitoílo y estearoílo). Fosfolípidos ilustrativos incluyen fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga y fosfatidilinositoles saturados de cadena larga. Excipientes adicionales se describen en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 96/32149 y en las patentes de Estados Unidos con n.º 6.358.530, 6.372.258 y 6.518.239. En determinadas realizaciones, las partículas en suspensión son partículas de fosfolípidos que comprenden 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC).

En otro aspecto, las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones descritas en el presente documento se pueden seleccionar para aumentar la estabilidad de almacenamiento del agente activo seleccionado, similar a la divulgada en la publicación de solicitud patente internacional n.º WO 2005/000267. Por ejemplo, en una realización, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes de estabilización de vidrio farmacéuticamente aceptables que tienen una Tg de al menos 55 °C, al menos 75 °C, o al menos 100 °C. Formadores de vidrio adecuados para su uso en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, uno o más de trileucina, citrato de sodio, fosfato sódico, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa y prolina. Ejemplos de otros excipientes formadores de vidrio adecuados se describen en las patentes de Estados Unidos con n.º RE 37.872, 5.928.469, 6.258.341, y 6.309.671. En realizaciones particulares, las partículas en suspensión pueden incluir una sal de calcio, tal como el cloruro cálcico, como las descritas, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 7.442.388.

En determinadas realizaciones, las partículas en suspensión son microestructuras perforadas que comprenden DSPC y cloruro de calcio. En algunas realizaciones, las microestructuras perforadas comprenden aproximadamente el 93 % o más de DSPC y aproximadamente el 7 % o menos de cloruro de calcio. En algunas realizaciones, las microestructuras perforadas comprenden aproximadamente el 94 % de DSPC y aproximadamente el 6 % de cloruro de calcio. En algunas realizaciones, las microestructuras perforadas comprenden aproximadamente el 95 % de DSPC y aproximadamente el 5 % de cloruro de calcio.

Las partículas en suspensión se pueden diseñar, dimensionar y conformar según se deseé para proporcionar la estabilidad y características de administración del agente activo deseables. En una realización ilustrativa, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas tal como se describe en el presente documento. Cuando se usan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en el presente documento, pueden incluir al menos uno de los siguientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles y combinaciones de estos, particularmente los aprobados para uso pulmonar. Tensioactivos específicos que se pueden usar en la preparación de microestructuras perforadas incluyen poloxámero 188, poloxámero 407 y poloxámero 338. Otros tensioactivos específicos incluyen ácido oleico o sus sales alcalinas. En una realización, las microestructuras perforadas incluyen más de aproximadamente el 10 % p/p de tensioactivo.

Además, las partículas en suspensión descritas en el presente documento pueden incluir agentes de carga, tales como partículas poliméricas. Las partículas poliméricas se pueden formar a partir de polímeros, copolímeros o mezclas biocompatibles y/o biodegradables. En una realización, se pueden usar polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, tales como copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados y polianhídridos biodegradables. Por ejemplo, se pueden usar polímeros de erosión en masa basados en poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). El ácido poliglicólico (PGA), el ácido poliláctico (PLA) o copolímeros de estos se puede usar para formar partículas en suspensión. El poliéster puede incluir un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar formadas por ácido polí(D, 1-láctico) y/o ácido polí(D, 1ácido - láctico-co-glicólico) (PLGA), que incorporan un tensioactivo tal como DPPC.

Otros posibles polímeros candidatos para su uso en las partículas suspensión pueden incluir poliamidas, policarbonatos, polialquilenos tales como polietileno, polipropileno, polietilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), compuestos polivinílicos tales como alcoholes polivinílicos, éteres de polivinilo y ésteres de polivinilo, polímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos, celulosas y otros polisacáridos, y péptidos o proteínas, o copolímeros o mezclas de estos. Los polímeros se pueden seleccionar o modificar para que tengan la estabilidad y las tasas de degradación apropiadas *in vivo* para diferentes aplicaciones de administración controlada de fármacos.

En una realización de una composición tal como se describe en el presente documento que incluye glicopirrolato, formoterol, budesonida, y que puede comprender además albuterol como agente activo, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre

aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 y entre 5 aproximadamente 5 y aproximadamente 50.

En algunas realizaciones, las partículas en suspensión se pueden preparar formando una emulsión de aceite en agua, usando un aceite de fluorocarbono (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina) que se puede emulsionar usando un tensioactivo tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. La emulsión de perfluorocarbono en agua resultante se puede procesar a continuación usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de las gotitas de aceite. La emulsión de perfluorocarbono se puede alimentar a un secador de pulverización. Como es bien conocido, el secado por pulverización es un proceso en una etapa que convierte una alimentación líquida en una forma de partículas secas. El secado por pulverización se ha utilizado para proporcionar material farmacéutico en polvo para diversas vías de administración, que incluyen la inhalación. En el contexto del secado por pulverización, un aceite de fluorocarbono tal como el descrito anteriormente puede funcionar como agente de expansión. Las condiciones de funcionamiento del secador de pulverización (tal como la temperatura de entrada y salida, la velocidad de alimentación, la presión de atomización, el caudal del aire de secado y la configuración de la boquilla) se pueden ajustar para producir el tamaño de partícula deseado produciendo un rendimiento de las microestructuras secas resultantes. Tales métodos de producción de microestructuras perforadas ilustrativas se divultan en la patente de Estados Unidos n.º 8.815.258, la patente de Estados Unidos n.º 9.463.161, y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0135737,

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir dos o más especies de partículas en suspensión. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir una única especie de partícula de agente activo y dos o más especies de partículas en suspensión. Como alternativa, en otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir dos o más especies de partículas de agente activo combinadas con dos o más especies de partículas en suspensión.

#### *Realizaciones de composiciones*

Las composiciones de la invención comprenden budesonida, glicopirrolato y formoterol como agentes activos. En una realización de una composición descrita en el presente documento, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre 30 aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 y entre 35 aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la relación de los agentes activos con respecto a las partículas en suspensión se basa en la forma libre (por ejemplo, la forma de ácido libre o base libre) de los agentes activos. En una realización, la composición se administra mediante inhalación oral. En una determinada realización, la composición descrita en el presente documento puede estar contenida en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (IDM). En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o 40 solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada de entre aproximadamente 70 µg a aproximadamente 170 µg, entre aproximadamente 75 µg y aproximadamente 165 µg, y entre aproximadamente 80 µg y aproximadamente 160 µg, de budesonida por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis 45 administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 10 µg, y entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 15 µg de glicopirrolato por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis 50 administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 µg y entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 4 µg de formoterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición se puede administrar como dos inhalaciones por dosis en dos dosis al día. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,240 % a aproximadamente el 0,360 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,010 % a aproximadamente el 0,016 % en peso (p/p) de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,007 % a aproximadamente el 0,011 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de 55 aproximadamente el 0,410 % a aproximadamente el 0,615 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,268 % a aproximadamente el 0,328 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,012 % a aproximadamente el 0,015 % en peso (p/p) de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,008 % a 60 aproximadamente el 0,010 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de aproximadamente el 0,461 % a aproximadamente el 0,564 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,283 % a 65

aproximadamente el 0,314 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,013 % a aproximadamente el 0,014 % en peso (p/p) de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,008 % a aproximadamente el 0,010 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de aproximadamente el 0,487 % a aproximadamente el 0,538 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). La tabla 1 muestra una composición de la invención que comprende una combinación de dos o más agentes activos que contienen glicopirrolato, formoterol y budesonida como agentes activos. En una realización, la composición ilustrativa de la tabla 1 puede proporcionar una dosis administrada de aproximadamente 160 µg de budesonida, aproximadamente 9 µg de bromuro de glicopirronio y aproximadamente 4,8 µg de fumarato de formoterol por accionamiento del inhalador de dosis medida.

10 Tabla 1. Suspensión de inhalación presurizada de budesonida, bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol con propelador HFO-1234ze(E)

| Componentes                           | Función                  | Cantidad (por bote) | % en peso |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------|
| Budesonida, micronizada               | PA                       | 31,05 mg            | 0,2986    |
| Bromuro de glicopirronio, micronizado | PA                       | 1,40 mg             | 0,0134    |
| Fumarato de formoterol, micronizado   | PA                       | 0,93 mg             | 0,0090    |
| Partículas porosas de DSPC            | Partículas en suspensión | 53,30 mg            | 0,5125    |
| HFO-1234ze(E)                         | Propulsor                | 10,31 g             | 99,1665   |

En una realización, una composición descrita en el presente documento puede contener budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast como agentes activos. En una realización de una composición descrita en el presente documento, que incluye budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast como agentes activos, la relación de la masa total de las partículas en suspensión con respecto a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, entre

15 aproximadamente 1,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 8, entre

20 aproximadamente 10 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 125 y entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la relación de los agentes activos con respecto a las partículas en suspensión se basa en la forma de base libre de los agentes activos. En algunas realizaciones, la composición se administra mediante inhalación oral. En una determinada realización, la composición descrita en el

25 presente documento que incluye budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast como agentes activos pueden estar contenida en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (IDM). En algunas realizaciones, la composición puede incluir budesonida, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada de entre

30 aproximadamente 70 a aproximadamente 170 µg, entre aproximadamente 75 µg a aproximadamente 165 µg, y entre aproximadamente 80 µg a aproximadamente 160 µg, de budesonida por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir glicopirrolato, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 10 µg y entre aproximadamente

35 5 µg y aproximadamente 15 µg de glicopirrolato por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir formoterol, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 µg y entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 4 µg de

40 formoterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir roflumilast, incluyendo cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de estos, en una concentración que logra una dosis administrada deseada seleccionada entre aproximadamente 1 µg y

45 aproximadamente 25 µg, entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 20 µg, y entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 15 µg de roflumilast por inhalación. En algunas realizaciones, la composición se puede administrar como dos inhalaciones por dosis en dos dosis al día. En algunas realizaciones, una composición descrita en el

50 presente documento comprende de aproximadamente el 0,024 % a aproximadamente el 0,036 % en peso (p/p) de roflumilast, de aproximadamente el 0,238 % a aproximadamente el 0,358 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,010 % a aproximadamente el 0,016 % en peso (p/p) de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,007 % a aproximadamente el 0,011 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de aproximadamente el 0,410 % a aproximadamente el 0,615 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de

55 aproximadamente el 0,026 % a aproximadamente el 0,033 % en peso (p/p) de roflumilast, de aproximadamente el 0,268 % a aproximadamente el 0,329 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,012 % a aproximadamente el 0,015 % en peso (p/p) de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,008 % a aproximadamente el 0,010 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de aproximadamente el 0,461 % a aproximadamente el 0,564 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,028 % a

realizaciones, una composición descrita en el presente documento comprende de aproximadamente el 0,031 % en peso (p/p) de roflumilast, de aproximadamente el 0,283 % a aproximadamente el 0,314 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,013 % a aproximadamente el 0,014 % en peso (p/p)

de bromuro de glicopirronio, de aproximadamente el 0,008 % a aproximadamente el 0,010 % en peso (p/p) de fumarato

de formoterol, de aproximadamente el 0,486 % a aproximadamente el 0,538 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). La tabla 5 muestra una realización ilustrativa de una composición que contiene budesonida, glicopirrolato, formoterol y roflumilast como agentes activos.

5 Tabla 5. Suspensión de inhalación presurizada de budesonida, bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y roflumilast con propelador HFO-1234ze(E)

| Componentes   | Función                  | Cantidad (por bote) | % en peso |
|---|--------------------------|---------------------|-----------|
| Roflumilast, micronizado  | PA                       | 3,11 mg             | 0,0299    |
| Suspensión de inhalación presurizada de budesonida, micronizado | PA                       | 31,05 mg            | 0,2986    |
| Bromuro de glicopirronio, micronizado                           | PA                       | 1,40 mg             | 0,0135    |
| Fumarato de formoterol, micronizado                             | PA                       | 0,93 mg             | 0,0089    |
| Partículas porosas de DSPC                                      | Partículas en suspensión | 53,30 mg            | 0,5125    |
| HFO-1234ze(E)   | Propelador               | 10,31 g             | 99,1366   |

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento inhiben uno o más de la floculación, la agregación y la transformación mediada por solución del material de agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para la administración por vía respiratoria mediante un IDM de una manera que logra la uniformidad de la dosis administrada ("DDU") deseable de cada agente activo incluido en una combinación de dos o más agentes activos, incluso con combinaciones que incluyen agentes activos potentes y muy potentes. Tal como se ilustra con

10 detalle en los ejemplos incluidos en el presente documento, incluso cuando se administran dosis muy bajas de dos o más agentes activos, las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, para cada agente activo durante todo el vaciado de un bote de IDM. En una de tales realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, para cada agente activo durante todo el vaciado de un bote de IDM. En otra de tales realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU para el agente activo de  $\pm 20\%$ , o mejor, para cada agente activo durante todo el vaciado de un bote de IDM. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU para el agente activo de  $\pm 10\%$ , o mejor, para cada agente activo durante todo el vaciado de un bote de IDM.

15 25 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también sirven para mantener sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante todo el vaciado de un bote de IDM, incluso después de someterlas a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen hasta el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más, del rendimiento original de FPF y FPD durante todo el vaciado de un bote de IDM, incluso después de someterlas a condiciones de degradación acelerada. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio adicional de lograr tal rendimiento mientras se formulan usando propeladores sin CFC y sin HFA y eliminando o evitando sustancialmente los efectos de combinación experimentados a menudo con composiciones que incorporan múltiples agentes activos. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran uno o todos de una DDU, un rendimiento de FPF y de FPD deseados mientras se formula con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propeladores de HFO y sin la necesidad de modificar las características del propelador de HFO, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antidisolventes, agentes solubilizantes, adyuvante u otro material modificador del propelador.

#### Métodos

40 45 Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento inhiben uno o más de la floculación, la agregación y la maduración de Ostwald del agente o agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad proporcionada por las composiciones descritas en el presente documento permite que las composiciones sean dispensadas de una manera que logre la uniformidad de la dosis administrada ("DDU") deseable durante todo el vaciado de un bote de IDM, incluso cuando el agente activo que se va a administrar es muy potente, y la dosis administrada del agente activo se selecciona entre, por ejemplo, menos de uno de 100  $\mu\text{g}$ , 80  $\mu\text{g}$ , 40  $\mu\text{g}$ , 20  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{g}$ , 9  $\mu\text{g}$ , 8  $\mu\text{g}$ , 7  $\mu\text{g}$ , 6  $\mu\text{g}$ , 5  $\mu\text{g}$ , 4  $\mu\text{g}$ , 3  $\mu\text{g}$ , 2  $\mu\text{g}$ , 1  $\mu\text{g}$ , 0,5  $\mu\text{g}$  y 0,1  $\mu\text{g}$  por accionamiento del IDM. Tal como se describe con detalle en los ejemplos incluidos en el presente documento, incluso 50 a dosis bajas de agentes activos muy potentes, las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de  $\pm 30\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición. En una realización alternativa, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de  $\pm 25\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor,  $\pm 15\%$ , o mejor, o  $\pm 10\%$ , o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos en la composición.

Asimismo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción sirven para mantener sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante todo el vaciado de un bote de IDM, incluso después de someterlas a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen hasta el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más, del rendimiento de FPF y FPD original, incluso cuando incorporan múltiples agentes activos. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio añadido de lograr tal rendimiento mientras se formulan usando propulsores sin CFC y sin HFA. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran uno o todos de una DDU, un rendimiento de FPF y de FPD deseados mientras se formula con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores de HFO y sin la necesidad de modificar las características del propulsor de HFO, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más codisolventes, antidisolventes, agentes solubilizantes, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

La estabilidad y las características físicas de las composiciones descritas en el presente documento soportan varios métodos. Por ejemplo, en una realización, en el presente documento se describe un método para formular una composición farmacéutica para administración por vía respiratoria de un agente activo. El método implica las etapas de proporcionar un medio de suspensión que comprende un propulsor de HFO, una o más especies de partículas de agente activo y una o más especies de partículas en suspensión, tal como se describe en el presente documento, y combinar tales constituyentes para formar una composición en donde las partículas de agente activo se asocian a las partículas en suspensión de tal manera que se forma una co-suspensión descrita en el presente documento. En una de tales realizaciones, la asociación de las partículas de agente activo y las partículas en suspensión es tal que no se separan debido a sus diferentes flotabilidades en un propulsor. Como se apreciará, un método de formulación de una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agente activo en combinación con una o más especies de partículas en suspensión. Como alternativa, el método puede incluir proporcionar dos o más partículas en suspensión en combinación con una o más especies de partículas de agente activo.

En realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento soportan, por ejemplo, métodos para formar formulaciones estabilizadas de agentes activos para administración pulmonar, métodos para mantener la FPF y/o la FPD durante todo el vaciado de un bote de IDM, métodos para la administración pulmonar de agentes activos potentes o muy potentes, y métodos para lograr una DDU seleccionada entre  $\pm 30\%$  o mejor,  $\pm 25\%$ , o mejor,  $\pm 20\%$ , o mejor,  $\pm 15\%$ , o mejor, y  $\pm 10\%$ , o mejor, para fármacos potentes y muy potentes administrados mediante administración pulmonar.

En métodos que implican la administración pulmonar de agentes activos usando composiciones descritas en el presente documento, las composiciones se pueden administrar mediante un IDM. Por consiguiente, en realizaciones particulares de tales métodos, se obtiene un IDM cargado con una composición descrita en el presente documento, y el agente activo deseado se administra a un paciente mediante administración pulmonar a través del accionamiento del IDM. Por ejemplo, en una realización, después de agitar el dispositivo IDM, la boquilla se inserta en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente normalmente exhala profundamente para vaciar los pulmones y después inhala lenta y profundamente mientras acciona el cartucho del IDM. Cuando este es accionado, el volumen especificado de formulación se traslada a la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y se convierte en un aerosol de alta velocidad que se introduce en los pulmones de un paciente. En algunas realizaciones, la dosis de agente activo administrada durante todo el vaciado de un bote de IDM no es superior en más de un 20 % a la dosis media administrada ni inferior en menos de un 20 % a la dosis media administrada. En algunas realizaciones, la dosis de agente activo administrada durante todo el vaciado de un bote de IDM no es superior ni inferior en más de un 15 % a la dosis media administrada. En algunas realizaciones, la dosis de agente activo administrada durante todo el vaciado de un bote de IDM no es superior ni inferior en más de un 10 % a la dosis media administrada.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una formulación estabilizada de agente activo para administración pulmonar, la presente divulgación describe métodos para inhibir la transformación mediada por solución de un agente activo en una formulación farmacéutica para administración pulmonar. En una realización, un medio de suspensión descrito en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor de HFO, se obtiene. Las partículas en suspensión también se obtienen o se preparan tal como se describe en el presente documento. También se obtienen una o más especies de partículas de agente activo tal como se describe en el presente documento, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agente activo se combinan para formar una co-suspensión en donde las partículas de agente activo se asocian a partículas en suspensión en la fase continua formada por el medio de suspensión. Cuando se compara con el agente activo contenido en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha descubierto que las co-suspensiones de acuerdo con la presente descripción exhiben una mayor tolerancia a la transformación mediada por solución y a la agregación de cristales irreversibles y, por lo tanto, pueden conducir a una estabilidad y una uniformidad de dosificación mejoradas, permitiendo la formulación de agentes activos que son en cierto modo físicamente inestables en el medio de suspensión solo.

En realizaciones específicas de métodos para mantener la FPF y/o la FPD proporcionadas por una formulación farmacéutica para la administración pulmonar de una co-suspensión respirable descrita en el presente documento, se describe que son capaces de mantener la FPD y/o la FPF dentro de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 10\%$ , o incluso  $\pm 5\%$  de la FPD y/o la FPF iniciales, respectivamente, durante todo el vaciado de un bote de IDM. Tal rendimiento se puede lograr

incluso después de que la co-suspensión se someta a condiciones de degradación acelerada. En una realización, un medio de suspensión descrito en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propelador de HFO, se obtiene. Las partículas en suspensión también se obtienen o se preparan tal como se describe en el presente documento. También se obtienen una o más especies de partículas de agente activo tal como se describe en el presente documento, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agente activo se combinan para formar una co-suspensión en donde las partículas de agente activo se asocian a partículas en suspensión en el medio de suspensión. Incluso después de la exposición de la exposición de dicha composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura, la co-suspensión mantiene una FPD o una FPF dentro de  $\pm 20\%$ ,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 10\%$ , o incluso  $\pm 5\%$  de los respectivos valores medidos antes de la exposición de la composición al uno o más eventos de ciclos de temperatura.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar. El tratamiento puede comprender un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente. Tales métodos pueden incluir la administración pulmonar de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, y en determinadas de tales realizaciones, la administración pulmonar de la composición farmacéutica se logra administrando la composición con un IDM. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se pueden usar para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), agravamiento de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración difícil, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad respiratoria, afección, rasgo, genotipo o fenotipo que puede responder a la administración de, por ejemplo, LAMA, LABA, SABA, ICS, un agente antiinflamatorio no corticosteroide u otro agente activo descrito en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otras terapias. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y para su uso de acuerdo con las reivindicaciones se pueden usar para tratar la inflamación y obstrucción pulmonar asociadas a la fibrosis quística. En realizaciones específicas de composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva, la enfermedad o afección pulmonar se selecciona entre las descritas específicamente en el presente documento, y el método incluye la administración pulmonar de una composición de acuerdo con la presente descripción al paciente a través de un IDM, en donde la administración pulmonar de tal composición incluye administrar uno o más agentes activos a una dosis o intervalo de dosis tal como se describe en asociación con las composiciones divulgadas en el presente documento.

#### *Sistemas de inhalador de dosis medida*

Tal como se describe con relación a los métodos proporcionados en el presente documento, las composiciones divulgadas en el presente documento se pueden utilizar en un sistema de IDM. Los IDM están configurados para administrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una realización, un sistema de IDM incluye un bote presurizado, lleno de formulación en fase líquida dispuesto en un accionador formado con una boquilla. El sistema de IDM puede incluir las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un medio de suspensión que comprende un propelador de HFO, al menos una especie de partículas de agente activo y al menos una especie de partículas en suspensión. El bote usado en el IDM puede ser cualquiera de cualquier configuración adecuada, y en una realización ilustrativa, el bote puede tener un volumen que varía de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 25 ml tal como, por ejemplo, un bote que tiene un volumen de 19 ml. Después de agitar el dispositivo, la boquilla se inserta en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente normalmente exhala profundamente para vaciar los pulmones y después inhala lenta y profundamente mientras acciona el cartucho.

Dentro de un cartucho ilustrativo hay una válvula dosificadora que incluye una cámara dosificadora capaz de contener un volumen definido de la formulación (por ejemplo, 63  $\mu$ l o cualquier otro volumen adecuado disponible en válvulas dosificadoras disponibles en el mercado), que se libera en una cámara de expansión en el extremo distal del vástago de válvula cuando se acciona. El accionador retiene el bote y también puede incluir un puerto con una boquilla del accionador para recibir el vástago de válvula de la válvula dosificadora. Cuando este es accionado, el volumen especificado de formulación se traslada a la cámara de expansión, sale de la boquilla del accionador y se convierte en un aerosol de alta velocidad que se introduce en los pulmones de un paciente.

Ejemplos de IDM adecuados Se muestran y se describen en la publicación de solicitud Internacional n.º WO 2019/074799.

Un IDM adecuado puede incluir, por ejemplo, la unidad de administración de aerosol 100 para administrar selectivamente una dosis de materia en aerosol mostrada en las figuras 1-3B, que incluye estructuras y funcionalidad asociada para exponer un canal de descarga del inhalador a un material desecante al menos durante el almacenamiento del inhalador.

Con referencia a las figuras 1 a 3B, la unidad de administración de aerosol 100 incluye una carcasa de base 104 y un bote 110 recibido en la carcasa de base 104, siendo el bote 110 desplazable desde una posición inicial I, tal como se muestra en la figura 3A, a una posición de descarga D, tal como se muestra en la figura 3B, para descargar

selectivamente una dosis de materia en aerosol para su inhalación por un usuario. El bote 110 comprende un cuerpo de bote 116, que contiene la materia que se va a descargar, y una válvula de salida 112, que incluye un vástago de válvula móvil 114 que se extiende desde el cuerpo de bote 116. El vástago de válvula 114 define una porción de un canal de descarga 120 que se extiende desde el cuerpo de bote 116 hasta un orificio de descarga 122 provisto dentro de la unidad de administración de aerosol 100, que a su vez conduce a un canal de inhalación 126 a través del cual pasa la materia en aerosol antes de ser descargada a través de una abertura de boquilla 128 para que el usuario la inhale durante un evento de inhalación. El canal de descarga 120 y el canal de inhalación 126 pueden denominarse colectivamente vía de administración del fármaco. Tal como apreciarán los expertos en la técnica relevante, cuando el vástago de válvula 114 se desplaza con respecto al cuerpo de bote 116, tal como se muestra en la figura 3B, una dosis medida de la materia contenida en el cuerpo de bote 116 se descargará a través del orificio de descarga 122 para que un usuario la inhale a través del canal de inhalación 126.

Con referencia a la figura 1, la unidad de administración de aerosol 100 puede incluir además un conjunto de contador de dosis 107 asegurado a una parte inferior superior del bote 110 para proporcionar la funcionalidad de recuento de dosis y para proporcionar una interfaz al usuario para presionar el bote 110. La unidad de administración de aerosol 100 también puede incluir una tapa 105 para cubrir la abertura de boquilla 128 de la unidad de administración de aerosol 100 cuando se almacena la unidad 100. La tapa 105 puede ser completamente separable de la carcasa de base 104, o puede acoplarse a la carcasa de base 104 mediante un anclaje 106, que permite retirar la tapa 105 de la abertura de boquilla 128 mientras aún permanece acoplada a la carcasa de base 104.

Con referencia a las figuras 3A y 3B, la unidad de administración de aerosol 100 incluye además una cámara de desecación 150 que contiene un material desecante 152 que está en comunicación fluida con el canal de descarga 120 al menos cuando la unidad de administración de aerosol 100 está en una configuración de almacenamiento y no descargando activamente el materia en aerosol. Por ejemplo, de acuerdo con la realización ilustrativa mostrada en las figuras 3A y 3B, la cámara de desecación 150 se proporciona en un extremo del bote 110 entre un extremo inferior del cuerpo de bote 116 y una carcasa de desecación 154 y un sello de vástago 156 separados que están acoplados al extremo del bote 110. El material desecante 152 puede proporcionarse en una forma semianular (tal como se muestra en la figura 2) y puede incluir un paso central 153 a través del cual se extiende el vástago de válvula 114 del bote 110. El sello de vástago 156 puede ser un sello anular formado integralmente con la carcasa de desecación 154, tal como, por ejemplo, mediante un proceso de moldeo por inyección de múltiples disparos, o se puede proporcionar de otra manera en forma de un componente de sello separado acoplado a la carcasa de desecación 154. En algunos casos, el sello de vástago 156 se puede proporcionar en forma de un sello de tipo fuelle que se asegura entre el vástago de válvula 114 y la carcasa de desecación 154 para proporcionar una cámara de desecación 150 que tiene un volumen que varía a medida que el sello de vástago 156 se deforma según se desplaza el bote 110 durante un evento de inhalación. En otros casos, tal como la realización ilustrativa mostrada en las figuras 3A y 3B, la cámara de desecación 150 puede tener un volumen fijo.

Tal como puede apreciarse en la figura 3A, el material desecante 152 dentro de la cámara de desecación 150 está en comunicación fluida con el canal de descarga 120 a través de una abertura 124 en el lado del vástago de válvula 114 que, de lo contrario, se usa para pasar la materia contenida en el cuerpo de bote 116 hacia el orificio de descarga 122 cuando el vástago de válvula 114 se desplaza durante un evento de inhalación. De esta manera, el canal de descarga 120 permanece expuesto al material desecante 152 cuando el bote 110 está en la posición inicial I, tal como cuando se almacena la unidad 100. En algunos casos, el material desecante puede ser suficiente para mantener el canal de descarga seco (por ejemplo, < 25 % de HR) entre usos durante sustancialmente toda la vida útil del bote de material que se va a descargar.

Ventajosamente, la carcasa de desecación 154 puede acoplarse al extremo o cuello del bote 110 para formar un cartucho 160 (figura 2) que se puede extraer fácilmente de la carcasa de base 104. De esta manera, la carcasa de desecación 154 y el bote 110 se pueden retirar fácilmente de la carcasa de base 104 para reemplazar el bote 110 cuando se agota y/o para reemplazar el material desecante 152 según se deseé. La carcasa de desecación 154 puede acoplarse al extremo o cuello del bote 110 mediante una banda elástica, clips, retenes u otros dispositivos o técnicas de sujeción, incluyendo disposiciones de ajuste por fricción o ajuste por interferencia. Aunque la cámara de desecación 150 se muestra en la realización ilustrativa de las figuras 3A y 3B acoplada a un extremo inferior o cuello del bote 110, se aprecia que en otras realizaciones se puede proporcionar una cámara de desecación en una carcasa de desecación separada que está acoplada a la carcasa de base 104 separada del bote 110, la cámara de desecación se puede formar integralmente en la propia carcasa de base, o la cámara de desecación se puede proporcionar en un componente separado que está unido a la carcasa de base 104. De manera adicional, el material desecante se puede proporcionar en una diversidad de formas, tal como en forma de gel, en forma de polvo, en forma granular o en forma moldeada, y puede consistir en o comprender diferentes materiales, tales como sílice, carbón activado, sulfato de calcio o cloruro de calcio.

De acuerdo con la realización ilustrativa de las figuras 1 a 3B, la carcasa de desecación 154 puede acoplarse al extremo o cuello del bote 110 para formar un cartucho 160 que se puede instalar en la carcasa de base 104 para acoplarse a un bloque de asiento de vástago/boquilla 132 provisto en él. Más detalles de los componentes del cartucho 160 y del bloque de asiento de vástago/boquilla 132 pueden verse en la vista despiezada de la figura 2. Tal como se muestra en la figura 2, la carcasa de desecación 154 puede formar una estructura similar a una copa con una pared

lateral generalmente cilíndrica que está dimensionada y conformada para recibir un extremo inferior del bote 110. El material desecante 152 se puede proporcionar en forma moldeada. El material desecante 152 se puede configurar para su posicionamiento en un extremo inferior de la carcasa de desecación 154. La carcasa de desecación 154 puede incluir una o más características de localización o acoplamiento para ayudar a unir o colocar de otro modo el material desecante 152 dentro de la carcasa de desecación 154. El material desecante 152 puede estar conformado para no obstruir una abertura del vástago de válvula del sello de vástago 156 provisto en la carcasa de desecación 154 para recibir el vástago de válvula 114 del bote 110. Por ejemplo, el material desecante 152 puede tener una forma semianular con un paso central 153 u otra holgura para el vástago de válvula 114. En algunos casos, tal como en la realización ilustrativa mostrada en las figuras 1 a 3B, el material desecante 152 puede estar conformado para rodear parcialmente el vástago de válvula 114 y puede extenderse más allá de un extremo terminal del vástago de válvula 114. La carcasa de desecación 154 y el material desecante 152 también pueden tener la forma correspondiente, y cada uno puede extenderse más allá de un extremo terminal del vástago de válvula 114. De esta manera, el material desecante 152 puede llenar sustancialmente la cámara de desecación 150 y proporcionar un volumen relativamente grande de material desecante adecuado para eliminar continuamente la humedad al menos del paso del vástago de válvula 114 a lo largo de la vida útil del material (por ejemplo, la formulación de fármaco) contenido en el bote 110.

Con referencia a las figuras 3A y 3B, un sello de bote 117 se puede colocar alrededor del cuerpo de bote 116, tal como alrededor de una porción del cuello inferior del este, para proporcionar un elemento elástico entre el cuerpo de bote 116 y la carcasa de desecación 154 que puede comprimirse cuando el bote 110 y la carcasa de desecación 154 se acoplan entre sí. El sello de bote 117 puede proporcionar una ubicación de sello para ayudar a aislar la cámara de desecación 150 cuando la unidad de administración de aerosol 100 está completamente ensamblada y para evitar la entrada de humedad en dicha cámara de desecación 150 que no sea a través del canal de descarga 120. De manera similar, el sello de vástago 156 puede proporcionar una ubicación de sello para ayudar a aislar la cámara de desecación 150 cuando la unidad de administración de aerosol 100 está completamente ensamblada y para evitar la entrada de humedad en dicha cámara de desecación 150. De esta manera, la cámara de desecación 150 está efectivamente aislada del entorno externo aparte del canal de descarga 120, que puede estar expuesto al entorno externo a través del canal de inhalación 126 cuando la tapa de boquilla 105 se retira de la carcasa de base 104.

Tal como se puede apreciar a partir de una revisión de las figuras 3A y 3B, cuando el vástago de válvula 114 está en su posición cerrada, la porción del canal de descarga 120 definida por el vástago de válvula 114 está en comunicación fluida con la cámara de desecación 152 a través de la abertura 124 en el lado del vástago de válvula 114. Por el contrario, cuando el vástago de válvula 114 del bote 110 está completamente presionado, la cámara de desecación 152 está aislada temporalmente del canal de descarga 120 definido por el vástago de válvula 114.

De nuevo, con el bote 100 cargado en la carcasa de desecación 154, el vástago de válvula 114 sobresale de un extremo inferior de esta para ser recibido posteriormente en el bloque de asiento de vástago/boquilla 132 provisto en la carcasa de base 104. De acuerdo con la realización ilustrativa de la figura 2, el bloque de asiento de vástago/boquilla 132 se puede proporcionar en una unidad de boquilla 131 que se puede acoplar a la carcasa de base 104 e incluye el canal de inhalación 126 y la abertura de boquilla 128 para administrar materia en aerosol al usuario. Tal como se ilustra, cuando el cartucho 160 está instalado, el material desecante 152 puede extenderse desde una ubicación por encima del orificio de descarga 122 del bloque de asiento de vástago/boquilla 132 hasta una ubicación por debajo del orificio de descarga 122, y puede llenar sustancialmente la cámara de desecación 150 dentro de la carcasa de desecación 154 para proporcionar un volumen relativamente grande de material desecante adecuado para eliminar continuamente la humedad al menos del paso del vástago de válvula 114 a lo largo de la vida útil del material (por ejemplo, la formulación de fármaco) contenido en el bote 110. De esta manera, las realizaciones pueden ser particularmente adecuadas para eliminar, reducir o minimizar la presencia de humedad en el canal de descarga 120 y eliminar, reducir o minimizar cualquier suciedad asociada a este incluso cuando no se aísla completamente el canal de descarga 120 del entorno externo después de descargar el material durante el evento de inhalación.

De acuerdo con algunas realizaciones, se proporciona un IDM, tal como la unidad de administración de aerosol 100 mostrada en las figuras 1-3B, en donde uno o más componentes internos de la válvula de salida 112 están compuestos, al menos parcialmente, de un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo).

Por ejemplo, la figura 4 ilustra una válvula de salida 200 de un bote 201 de un IDM que contiene una formulación que se va a descargar, en donde la válvula de salida 200 está provista de uno o más componentes internos que comprenden o consisten en un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo). Por ejemplo, la válvula de salida 200 incluye un núcleo interno 202 y un vástago de válvula 204 que son desplazables con respecto a un cuerpo de válvula 206 y a una cámara de dosificación 208 para dispensar una cantidad dosificada de una formulación a través de un canal de descarga 205 de la válvula de salida 200 durante la operación del dispositivo IDM. El núcleo interno 202 y el vástago de válvula 204 están desviados hacia una posición extendida mediante un elemento de resorte 207 y se pueden presionar selectivamente para dispensar una dosis medida de formulación.

Para ayudar a establecer una dosis medida consistente de la formulación que se va a descargar, la válvula de salida 200 comprende además una pluralidad de juntas para sellar y aislar una cavidad interna de la cámara de dosificación 208 con respecto al cuerpo de válvula 206 y el bote 201 y para sellar y aislar una cavidad de formulación interna del bote 201 de un entorno externo. Más particularmente, se proporcionan juntas de asiento superior e inferior 212a,b que

se acoplan de manera deslizante al núcleo interno 202 y al vástago de válvula 204 para sellar y aislar la cavidad interna de la cámara de dosificación 208 con respecto al cuerpo de válvula 206 y el bote 201. Tal como se muestra en la figura 4, la junta de asiento superior 212a se proporciona entre la cámara de dosificación 208 y el cuerpo de válvula 206 y rodea y sella contra una porción del núcleo interno desplazable 202. La junta de asiento inferior 212b se proporciona entre la cámara de dosificación 208 y el bote 201 y rodea y sella contra una porción del vástago de válvula desplazable 204, que sobresale del bote 201. Ventajosamente, una o más de las juntas de asiento 212a,b pueden comprender o consistir en un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo). De manera adicional, tal como se muestra adicionalmente en la figura 4, se proporciona una junta de cuello 214 entre el cuerpo de válvula 206 y el bote 201 para ayudar adicionalmente a sellar y aislar la cavidad de formulación interna del entorno externo. Ventajosamente, la junta de cuello 214 puede comprender o consistir en un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo).

Se ha demostrado que formando una o más de las juntas internas de la válvula de salida 200, en concreto, una o más de las juntas de asiento 212a,b y/o la junta de cuello 214, para que comprendan o consistan en un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo), la válvula de salida 200 es particularmente eficaz para descargar y mantener una dosis medida constante de la formulación durante toda la operación a lo largo del tiempo y para evitar el ensuciamiento u obstrucción de un orificio de descarga del dispositivo de IDM. De manera adicional, la válvula de salida 200 es particularmente eficaz para evitar pérdidas de peso de la formulación con el tiempo en comparación con otros materiales de junta adecuados. De acuerdo con ello, dicho IDM configurado es particularmente muy adecuado para administrar la formulación a un usuario.

A modo de ejemplo, la figura 5 muestra una tomografía computarizada de un canal de descarga de un IDM que tiene un bote de formulación con una válvula de salida que incluye juntas de asiento y juntas de cuello internas compuestas de un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo), en donde el IDM se usó para descargar repetidamente una formulación en condiciones ambientales controladas (25 °C/60 % de HR). Particularmente, la figura 5 muestra un orificio de descarga del IDM sustancialmente libre de materia depositada o acumulada a pesar del uso repetido del IDM para dispensar las formulaciones descritas en el presente documento.

La figura 6 proporciona una comparación de la pérdida de peso de la formulación a lo largo del tiempo para diferentes materiales de junta de asiento de la válvula y junta de cuello de la válvula. Tal como puede apreciarse en la figura 6, las configuraciones en las que la junta de cuello de la válvula estaba compuesta por un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo) mostraron consistentemente reducciones significativas de la pérdida de peso a lo largo del tiempo en comparación con una configuración de control (columna más a la izquierda en el gráfico). Por otra parte, cuando las juntas de asiento de la válvula también están compuestas de un material de bromobutilo, por ejemplo, caucho de bromobutilo, (columnas más a la derecha en el gráfico), la pérdida de peso a lo largo del tiempo se aproximó al 0 %. Por ello, la provisión de juntas internas compuestas de un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo) mostró un rendimiento inesperado.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente divulgación, incluidos los dibujos y ejemplos:

- 40 • AB: Albuterol
- AS: Sulfato de albuterol
- BD: Budesonida
- FF: Fumarato de formoterol
- GP: Glicopirrolato
- RF: Roflumilast
- BDA: budesonida/albuterol (combinación)
- BGF: budesonida/glicopirrolato/formoterol (combinación)
- GFF: glicopirorolato/fumarato de formoterol (combinación)
- 50 • BFF: budesonida/fumarato de formoterol (combinación)
- BGFR: budesonida/glicopirrolato/fumarato de formoterol/roflumilast (combinación)
- BDA-1234ze: budesonida/albuterol (combinación) en formulación de HFO-1234ze(E)
- BDA-134a: budesonida/albuterol (combinación) en formulación de HFA-134a
- BFF-1234ze: budesonida/fumarato de formoterol (combinación) en formulación de HFO-1234ze(E)
- 55 • BFF-134a: budesonida/fumarato de formoterol (combinación) en formulación de HFA-134a
- CFC-11: Triclorofluorometano
- CFC-113: 1,1,2-Tricloro-1,2,2-trifluoroetano
- CFC-114: 1,2-Diclorotetrafluoroetano
- HCFC-124, 1-Cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetano
- 60 • HFA-227ea: 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano
- HFC-125: Pentafluoroetano también conocido como 1,1,1,2,2-pentafluoroetano
- HFC-152a: 1,1-Difluoroetano

- HFC-245cb: 1,1,1,2,2-Pentafluoropropano
- HFO-1225ye(Z): *cis*-1,2,3,3,3-Pentafluoropropeno
- HFO-1225ye(E): *trans*-1,2,3,3,3-Pentafluoropropeno
- HFO-1234yf: 2,3,3,3-Tetrafluoropropeno
- 5 • HFO-1234ze(Z): *cis*-1,3,3,3-Tetrafluoroprop-1-eno
- PP: Partículas porosas de fosfolípidos

10 Cualquier agente activo y reactivo usados en los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o, con el beneficio de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, pueden ser preparados por los expertos en la materia de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

15 Se fabricaron partículas en suspensión mediante secado por pulverización de una emulsión de PFOB (bromuro de perfluoroctilo) y agua estabilizada con DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina). Procedimientos de preparación detallados se pueden encontrar en los documentos WO 2010/138862, WO 2010/138868, y WO 2010/138884. La distribución del tamaño de partícula de las partículas en suspensión se mide preferentemente mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas en suspensión eran menores de 2,9  $\mu\text{m}$ , la desviación 20 estandar geométrica de la distribución fue de 1,8.

25 Las partículas de agente activo formadas por glicopirrolato (bromuro de 3-((ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi)-1,1-dimetilpirrolidinio) se formaron micronizando glicopirrolato con un molino de chorro. La distribución del tamaño de partícula del glicopirrolato (GP) micronizado se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaban un diámetro óptico inferior a 2,1  $\mu\text{m}$ , el 90 % en volumen eran menores de 5  $\mu\text{m}$ .

30 El fumarato de formoterol, fumarato de  $(\pm)$ -2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, conocido también como fumarato de  $(\pm)$ -2'-hidroxi-5-[(RS)-1-hidroxi-2-[(RS)- $\rho$ -metoxi- $\alpha$ -metilfenetil]-amina]etil]formanilida, dihidrato se recibió micronizado por el fabricante (Inke) y se usó como partículas de agente activo. La distribución del tamaño de partícula del fumarato de formoterol (FF) micronizado se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaban un diámetro óptico inferior a 1,6  $\mu\text{m}$ , y el 90 % en volumen presentaban un diámetro óptico inferior a 3,9  $\mu\text{m}$ .

35 Partículas de agente activo formadas por budesonida, 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11-(3,16- $\alpha$ )-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, se formaron micronizando budesonida con un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas de la budesonida (BD) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaban un diámetro óptico inferior a 1,9  $\mu\text{m}$ , el 90 % en volumen presentaban un diámetro óptico inferior a 4,3  $\mu\text{m}$ .

40 Las partículas de agente activo formadas por albuterol se formaron micronizando sulfato de albuterol con un molino de chorro. La distribución del tamaño de partícula del sulfato de albuterol (AS) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaban un diámetro óptico inferior a 1,5  $\mu\text{m}$ , el 90 % en volumen presentaban un diámetro óptico inferior a 3,3  $\mu\text{m}$ .

45 Las partículas de agente activo formadas por roflumilast se formaron micronizando roflumilast con un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas de roflumilast (RF) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaban un diámetro óptico inferior a 1,0  $\mu\text{m}$ , el 90 % en volumen presentaban un diámetro óptico inferior a 2,4  $\mu\text{m}$ .

50 Se prepararon inhaladores de dosis medida dispensando primero las cantidades apropiadas de partículas en suspensión y partículas de agente activo en un recipiente de adición (AV) y añadiendo una cantidad apropiada de propelador HFO-1234ze(E) (1,3,3,3-tetrafluoropropeno). La mezcla se agita para facilitar la humectación del polvo y luego se transfiere a un recipiente a presión donde se mezcla la suspensión. Válvulas compuestas por cámaras de dosificación de 50  $\mu\text{l}$  (BK357, Bespak, King's Lynn, Reino Unido) se engarzan en botes de aluminio recubiertos de polímero de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, Reino Unido) y la suspensión se llena a presión a través de la válvula. Los botes estaban equipados con accionadores de polipropileno con un orificio de 0,32 mm (n.º 10024269, Bespak, King's Lynn, Reino Unido).

#### Ejemplo 2

60 Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de triple co-suspensión que comprendía partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propelador HFO-1234ze(E), con o sin partículas de fosfolípidos. En la formulación que contenía partículas de fosfolípidos, los tres

tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición uniformes tal como se muestra en la figura 7. Los tres tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición individuales en la formulación sin partículas de fosfolípidos.

5 *Ejemplo 3*

Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de triple co-suspensión que comprendía partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propelador 10 HFA-134a o en propelador HFO-1234ze(E), sin partículas de fosfolípidos. La distribución de deposición de budesonida en cada formulación se ensayó al 0 % y al 50 % de humedad relativa. La formulación del propelador HFA-134 mostraba un mayor impacto de la humedad relativa sobre la distribución de deposición que la del propelador HFO-1234ze(E).

15 *Ejemplo 4*

15 Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de co-suspensión dual que comprendía partículas de agente activo de budesonida y formoterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propelador HFO-1234ze(E), con o sin partículas de fosfolípidos. Tal como se muestra en la figura 15, los dos tipos de partículas de 20 agente activo y las partículas en suspensión mostraban una distribución de deposición uniforme. La tabla 6 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en las figuras 16 y 17, la budesonida y el fumarato de formoterol, respectivamente, produjeron 25 valores de aPSD (*aerodynamic particle size distribution* o distribución del tamaño aerodinámico de las partículas) similares mediante un NGI en HFO-1234ze(E) y en HFA-134a. La tabla 7 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta 30 según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en las figuras 18, 19 y 20, los valores de aPSD de la budesonida, el fumarato de formoterol, y la partícula de suspensión representada como DSPC, respectivamente, fueron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula abajo y protegida a 25 °C/60 % de HR. La tabla 8 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta 35 según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en la figura 21, la budesonida y el fumarato de formoterol demostraron una dosis administrada consistente representada como % LC (porcentaje del contenido declarado) y fueron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula abajo y protegida a 25 °C/60 % de HR.

Tabla 6. Fracción de partículas finas (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y deposición en la garganta de BD, FF y DSPC en BFF-1234ze

| Agente activo | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BD            | 50                | 79,3                        | 3,87      | 35,4                          |
| FF            | 51                | 2,4                         | 3,73      | 34,8                          |
| DSPC          | 50                | 131,7                       | 3,64      | 36,3                          |

40 Tabla 7. Fracción de partículas finas (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y deposición en la garganta de BD y FF en formulaciones de BFF-1234ze y BFF-134a caracterizadas mediante un NGI

| Agente activo | Formulación | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BD            | BFF-134a    | 52                | 81,8                        | 3,54      | 66,7                          |
|               | BFF-1234ze  | 50                | 79,3                        | 3,87      | 65,6                          |
| FF            | BFF-134a    | 53                | 2,5                         | 3,38      | 2,0                           |
|               | BFF-1234ze  | 51                | 2,4                         | 3,73      | 1,9                           |

Tabla 8. Fracción de Partículas Finales (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y datos de estabilidad de deposición en la garganta de BD, FF y DSPC para BFF-1234ze

| Agente activo | Almacenamiento              | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BD            | Inicial                     | 50                | 79,3                        | 3,87      | 65,6                          |
|               | 6 meses a 25 °C/60 % de HR  | 52                | 70,5                        | 3,72      | 55,1                          |
|               | 12 meses a 25 °C/60 % de HR | 53                | 86,8                        | 3,58      | 64,4                          |
| FF            | Inicial                     | 51                | 2,4                         | 3,73      | 1,9                           |
|               | 6 meses a 25 °C/60 % de HR  | 54                | 2,1                         | 3,53      | 1,5                           |
|               | 12 meses a 25 °C/60 % de HR | 56                | 2,6                         | 3,36      | 1,8                           |
| DSPC          | Inicial                     | 50                | 131,7                       | 3,64      | 107,3                         |
|               | 6 meses a 25 °C/60 % de HR  | 55                | 122,1                       | 3,47      | 79,0                          |
|               | 12 meses a 25 °C/60 % de HR | 57                | 150,9                       | 3,33      | 64,3                          |

En la formulación sin partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición individuales, mientras que en la formulación que contenía partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición uniformes.

*Ejemplo 5*

- 10 Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de co-suspensión dual que comprendía partículas de agente activo de budesonida y albuterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), con o sin partículas de fosfolípidos. Tal como se muestra en la figura 22, los dos tipos de partículas de agente activo y las partículas en suspensión mostraban una distribución de deposición uniforme. La tabla 9 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en las figuras 23 y 24, la budesonida y el albuterol, respectivamente, produjeron valores de aPSD (aerodynamic particle size distribution o distribución del tamaño aerodinámico de las partículas) similares mediante un NGI en HFO-1234ze(E) y en HFA-134a. La tabla 10 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en las figuras 25 y 26, los valores de aPSD de la budesonida y el albuterol, respectivamente, fueron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula abajo y protegida a 25 °C/60 % de HR. La tabla 11 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), la FPD (dosis de partículas finas), la MMAD (mediana del diámetro aerodinámico de la masa) y la deposición en la garganta según se caracteriza mediante un NGI (impactador de próxima generación). Tal como se muestra en la figura 27, la budesonida y el albuterol demostraron una dosis administrada consistente representada como % LC (porcentaje del contenido declarado) y fueron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula abajo y protegida a 25 °C/60 % de HR.
- 15
- 20
- 25
- 30

Tabla 9. Fracción de Partículas Finales (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y deposición en la garganta de BD, AB y DSPC en BDA-1234ze

| Agente activo | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| AB            | 48                | 42,5                        | 3,67      | 36,5                          |
| BD            | 43                | 35,3                        | 4,18      | 37,8                          |
| DSPC          | 46                | 80,0                        | 3,89      | 77,4                          |

Tabla 10. Fracción de Partículas Finales (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y deposición en la garganta de BD y AB en formulaciones de BDA-1234ze y BDA-134a caracterizadas mediante un NGI

| Agente activo | Formulación | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BD            | BDA-134a    | 42                | 33,0                        | 4,00      | 38,2                          |
|               | BDA-1234ze  | 43                | 35,3                        | 4,18      | 37,8                          |
| AB            | BDA-134a    | 45                | 38,4                        | 3,64      | 38,6                          |
|               | BDA-1234ze  | 48                | 42,5                        | 3,67      | 36,5                          |

35

Tabla 11. Fracción de Partículas Finas (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y datos de estabilidad de deposición en la garganta de BD, FF y DSPC para BDA-1234ze

| Agente activo | Almacenamiento              | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BD            | Inicial                     | 43                | 35,3                        | 4,18      | 37,8                          |
|               | 6 meses a 25 °C/60 % de HR  | 41                | 35,1                        | 4,17      | 41,5                          |
|               | 12 meses a 25 °C/60 % de HR | 40                | 33,8                        | 4,39      | 39,9                          |
| AB            | Inicial                     | 48                | 42,5                        | 3,67      | 36,5                          |
|               | 6 meses a 25 °C/60 % de HR  | 45                | 42,3                        | 3,70      | 41,5                          |
|               | 12 meses a 25 °C/60 % de HR | 43                | 39,1                        | 4,01      | 39,8                          |

En la formulación sin partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición individuales, mientras que en la formulación que contenía partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de agente activo mostraban distribuciones de deposición uniformes.

*Ejemplo 6*

Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de co-suspensión dual que comprendía partículas de agente activo de glicopirrolato y formoterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), con o sin partículas de fosfolípidos. Tal como se muestra en la figura 28, los dos tipos de partículas de agente activo y las partículas en suspensión mostraban una distribución de deposición uniforme en la formulación que contenía partículas de fosfolípidos.

*Ejemplo 7*

Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de triple co-suspensión que comprendía partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propulsor HFA-134a o HFO-1234ze(E) y se formularon con o sin partículas de fosfolípidos.

La distribución de deposición de las partículas de agente activo de formoterol se ensayó a varios niveles diferentes de humedad ambiental (HR), que variaban del 0 % al 100 %. Las partículas de agente activo de formoterol en las formulaciones sin partículas de fosfolípidos mostraban una mayor deposición en la garganta y en la etapa 3 en HFO-1234ze(E) en comparación con el HFA-134a. Esta diferencia no se observó, sin embargo, en las formulaciones que incluían partículas de fosfolípidos, que mostraban distribuciones de deposición de formoterol similares en HFO-1234ze(E) (figura 8, gráfico inferior) y en HFA-134a (figura 8, gráfico superior).

La distribución de deposición de las partículas de agente activo de budesonida se ensayó a varios niveles diferentes de humedad ambiental (HR), que variaban del 0 % al 100 %. La distribución de deposición de budesonida en las formulaciones de HFA-134a sin partículas de fosfolípidos es más sensible a los niveles de HR que en las formulaciones de HFO-1234ze(E) sin partículas de fosfolípidos. En presencia de partículas de fosfolípidos, tanto las formulaciones de HFA-134a como las de HFO-1234ze(E) son más sensibles a la HR en comparación con las formulaciones sin partículas de fosfolípidos, y ambas formulaciones mostraban cambios similares en la distribución de deposición basándose en los niveles de HR (figura 9).

La distribución de deposición de las partículas de agente activo de glicopirrolato se ensayó a varios niveles diferentes de humedad ambiental (HR), que variaban del 0 % al 100 %. En presencia de partículas de fosfolípidos, tanto las formulaciones de HFA-134a como las de HFO-1234ze(E) son más sensibles a la HR en comparación con las formulaciones sin partículas de fosfolípidos, y ambas formulaciones mostraban cambios similares en la distribución de deposición basándose en los niveles de HR.

*Ejemplo 8*

La fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contenía partículas de agente activo de budesonida, formoterol o glicopirrolato y partículas de fosfolípidos se midió después del almacenamiento del IDM en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante diversos períodos de tiempo. (Figuras 10A, 10B, 10C)

La masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contenía budesonida y partículas de fosfolípidos se midió después del almacenamiento del IDM en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante diversos períodos de tiempo. (Figuras 11A, 11B, 11C)

*Ejemplo 9*

La degradación de partículas de agente activo de budesonida (Figuras 12A, 12B, 12C) y glicopirrolato (Figuras 13A, 13B, 13C) se midió en un bote de IDM que contenía partículas de agente activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del IDM en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante diversos períodos de tiempo.

5

*Ejemplo 10*

La uniformidad de la dosis administrada tras el accionamiento de un IDM que contenía partículas de agente activo de budesonida y partículas de fosfolípidos se midió después del almacenamiento del IDM en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante diversos períodos de tiempo. (Figuras 14A, 14B, 14C)

10

*Ejemplo 11*

Se prepararon inhaladores de dosis medida que contenían una composición de cuádruple co-suspensión que comprendía partículas de agente activo de glicopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast, proporcionando cada tipo de partícula de agente activo como un material de PA cristalino micronizado. Las partículas de agente activo se suspendieron en propelsores HFO-1234ze(E) y se formularon con partículas de fosfolípidos. La distribución de deposición de cada tipo de partículas de agente activo se ensayó para un IDM recién preparado, después de tres meses de almacenamiento a 25 °C y 75 % de humedad relativa, y después de tres meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa. La formulación cuádruple demuestra una distribución de aerosol consistente para cada uno de los cuatro tipos de partículas de agente activo, y esta distribución es consistente después de tres meses de almacenamiento a las temperaturas y niveles de humedad relativa ensayados.

15

*Ejemplo 12*

20

Un estudio con grupos cruzados, aleatorio, con ocultación única, 3 períodos, 3 tratamientos, de dosis única, se realizó para evaluar la biodisponibilidad relativa de un IDM de BGF en HFO-1234ze(E) y un IDM de BGF en HFC-152a en comparación con un IDM de BGF en HFA-134a en sujetos sanos.

25

Los medicamentos en investigación incluyen (1) un producto de ensayo de inhalador de dosis medida (IDM) de budesonida/glicopirronio/formoterol (BGF) formulado con propelsores HFO-1234ze(E) y (2) un producto de referencia de inhalador de dosis medida (IDM) de budesonida/glicopirronio/formoterol (BGF) formulado con propelsores HFA-134a. La indicación estudiada es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fase de desarrollo es la Fase 1.

30

## 35 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

## Objetivo principal

Evaluando las biodisponibilidades relativas entre las formulaciones de ensayo y la formulación de referencia para 40 combinaciones de dosis fijas (CDF) de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administran como un inhalador de dosis medida (IDM) de budesonida, glicopirronio y formoterol (BGF) con 3 propulsores diferentes.

## Objetivos secundarios

45 Determinando los parámetros farmacocinéticos (PK) de BGF cuando se administran como 3 formulaciones con propulsores diferentes. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de una combinación de BGF cuando se administra como dosis únicas en 3 formulaciones con propulsores diferentes en sujetos sanos.

50

## DISEÑO DEL ESTUDIO:

55

Este estudio fue un estudio aleatorizado, con ocultación única, 3 períodos, 3 tratamientos, de dosis única, unicéntrico, de grupos cruzados. El estudio incluyó la evaluación de las propiedades PK de un IDM de BGF formulado con 3 propulsores diferentes: hidrofluoroolefina (HFO-1234ze(E)) - Tratamiento A (ensayo), hidrofluorocarbono (HFC-152a) - Tratamiento B (ensayo), e hidrofluoroalcano (HFA-134a) - Tratamiento C (referencia).

60

El estudio comprendía:

- Periodo de cribado: hasta 28 días antes de la primera dosificación.
- Tres períodos de tratamiento de un máximo de 3 días cada uno: los sujetos residían desde la mañana del día anterior a la primera dosificación con el IDM de BGF (día -1) en el período de tratamiento 1, a lo largo de todos los períodos de tratamiento y lavado hasta el alta el día 2 del período de tratamiento 3.
- Seguimiento: en 3 a 7 días después de la última administración del IDM de BGF. Hubo un período de lavado de 3 a 7 días entre cada dosis. Cada sujeto recibió 3 tratamientos de dosis única del IDM de BGF (1 dosis de HFO-1234ze(E) [Tratamiento A]; 1 dosis de HFC-152a [Tratamiento B] y 1 dosis de HFA-134a [Tratamiento C]),, después de un ayuno nocturno de un mínimo de 8 horas.

CRITERIOS PRINCIPALES DE INCLUSIÓN:

5 Sujetos varones sanos, no fumadores de 18 a 60 años con venas adecuadas para canulación o venopunción repetida, Los sujetos tenían un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/ m<sup>2</sup>, ambos inclusive y un peso de al menos 50 kg y no más de 100 kg, ambos inclusive. Los sujetos debían tener un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) ≥ 80 % del valor previsto con respecto a su edad, altura y etnia en la visita de selección.

10 FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN:

10 Tratamiento A (ensayo): un IDM de BGF en HFO-1234ze(E) con fuerza/concentraciones de 160/7,2/4,8 µg por accionamiento.

15 Tratamiento B (ensayo): IDM de BGF en HFC-152a con fuerza/concentraciones de 160/7,2/4,8 µg por accionamiento.

15 Tratamiento C (referencia): IDM de BGF en HFA-134a con fuerza/concentraciones de 160/7,2/4,8 µg por accionamiento.

20 DURACIÓN DEL ESTUDIO:

20 Cada sujeto debía participar en el estudio durante un máximo de 53 días.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO:

25 La dosificación tuvo lugar en la Unidad clínica de fase temprana de Parexel en Los Ángeles. La administración de todos los fármacos en investigación (IMP) se registró en el sistema de gestión de información y captura de datos de origen electrónico de Parexel (CLINBASE™). El cumplimiento se aseguró mediante la supervisión directa y la presencia de testigos de la administración del IMP.

30 CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Parámetros farmacocinéticos:

- Parámetros PK primarios: Cmáx, AUCinf y AUCúltim para el tratamiento de ensayo y de referencia.
- Parámetros PK secundarios: tmáx, t½λz, MRT, λz, CL/F, Vz/F, TRCmáx, TRAUCinf y TRAUCúltim.

Variables de seguridad:

- Acontecimientos adversos (AA)/ acontecimientos adversos graves (AAG).
- Signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia del pulso, temperatura corporal, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria).
- Electrocardiogramas (ECG) digitales y de seguridad de doce derivaciones, así como telemetría cardíaca.
- Examen físico.
- Análisis de laboratorio (hematología, química clínica y análisis de orina)
- Espirometría.
- Evaluación del gusto.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

50 Determinación del tamaño de la muestra:

Este fue un estudio PK piloto para determinar las biodisponibilidades relativas entre 2 formulaciones de ensayo de un IDM de BGF en comparación con la formulación convencional. Por consiguiente, no se realizó ningún cálculo del tamaño de la muestra.

55 Se esperaba que 48 sujetos sanos (el número de sujetos aumentó de 24 a 48 según la enmienda 2 del protocolo para tener en cuenta los sujetos de reemplazo debido a una desviación de la dosificación que involucraba a los primeros 23 sujetos) se asignaron aleatoriamente a un diseño de Williams de 6 secuencias para 3 períodos y 3 tratamientos: ABC, BCA, CAB, ACB, BAC y CBA, para asegurar al menos 20 sujetos evaluables al final del último período de tratamiento.

60 Los sujetos se consideraron evaluables si tenían un perfil PK evaluable, es decir, (1) recibían un tratamiento de activo, (2) no violaban significativamente los criterios de inclusión o exclusión del protocolo, ni se desviaban significativamente del protocolo, y (3) no tenían datos no disponibles o incompletos que pudieran haber influido en el análisis PK,

## Presentación y análisis de los datos farmacocinéticos:

Todas las concentraciones PK, resúmenes de parámetros y análisis estadísticos se presentaron para el conjunto de análisis PK, a menos que se indicara otra cosa. La concentración PK y los listados de parámetros se presentaron para el conjunto de análisis de seguridad e incluyeron todos los resultados de PK individuales notificables. La concentración

- 5 PK individual y datos de parámetros para cualquier sujeto no incluido en el conjunto de análisis de PK o excluido de las tablas de resumen descriptivas, las cifras y/o los análisis estadísticos inferenciales se incluyeron en los listados y se marcaron con una nota a pie de página apropiada.

- 10 Tratamientos de ensayo, los tratamientos A y B (un IDM de BGF en HFO y un IDM de BGF en HFC, respectivamente), se compararon por separado con el tratamiento de referencia, tratamiento C (un IDM de BGF en HFA), para cada analito. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un modelo de análisis de varianza de efectos mixtos lineales, usando el logaritmo natural de Cmáx, AUCinf y AUCúltim como las variables de respuesta, con secuencia y período, el tratamiento como efectos fijos y el sujeto anidado dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Transformadas de nuevo desde la escala logarítmica, se estimaron y presentaron las medias geométricas junto con el coeficiente intra-sujeto de los intervalos de confianza de variación (IC) (2 caras 95 %) para Cmáx, AUCinf y AUCúltim. De manera adicional, se estimaron y presentaron las relaciones de las medias geométricas junto con los IC (2 caras 90%).
- 15

- Adicionalmente, la diferencia de medianas en tmáx sin transformar entre los tratamientos de ensayo y el tratamiento de referencia para cada analito y los correspondientes IC del 90 % para las diferencias de la mediana, para cada analito se calcularon usando el método no paramétrico de Hodges Lehmann.

## Presentación y análisis de datos de seguridad y elegibilidad:

- 25 Los datos de seguridad (programados y no programados) se presentaron en los listados de datos. Las variables continuas se resumieron mediante estadísticas descriptivas (n, media, desviación estándar [DE], mínima, mediana, máxima) por tratamiento. Las variables categóricas se resumieron en tablas de frecuencia (frecuencia y proporción) por tratamiento, en su caso. El análisis de las variables de seguridad se basó en el Conjunto de análisis de seguridad.

- 30 Los acontecimientos adversos se resumieron por Término preferente (PT) y Clase de órganos del sistema (SOC) usando el vocabulario del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA). Además, se hicieron listados de AAG y AA que condujeron a la retirada y se reseñó el número de sujetos que tuvieron algún AA, AAG, AA que condujo a la retirada y AA con intensidad grave. Los acontecimientos adversos que ocurrieron antes de la dosificación se informaron por separado.

- 35 Se presentaron tabulaciones y listados de datos de los signos vitales, pruebas de laboratorio clínico, ECG digitales y ECG de seguridad de 12 derivaciones (solo listados), telemetría (solo listados) y espirometría. Los resultados de la evaluación del gusto se presentaron por separado solamente en listados. Cualquier hallazgo de examen físico médico anómalo clínicamente relevante, nuevo o agravado, en comparación con la evaluación basal se informó como un AA. Los datos se resumieron para los valores observados en cada evaluación programada, junto con los cambios correspondientes desde el momento basal cuando se definió el momento basal. Los datos de laboratorio clínico se informaron en las unidades proporcionadas por el laboratorio clínico para la reunión del Comité de revisión de seguridad (SRC) y en las unidades del sistema internacional (SI) en el Informe de estudio clínico (CSR).
- 40

- 45 Los valores fuera de intervalo para los análisis de laboratorio de seguridad se marcaron en listados individuales y se resumieron de manera descriptiva utilizando intervalos de referencia estándar acordados y/o intervalos de referencia ampliados (por ejemplo, AstraZeneca, programa o intervalos de laboratorio).

## DESVIACIONES DEL PROTOCOLO:

- 50 En total, se informaron desviaciones importantes del protocolo para 26 sujetos (55,3 %) durante el estudio:

- Para el tratamiento A (propulsor de HFO): se informó de 23 sujetos (48,9 %) con otras desviaciones importantes del protocolo (el sujeto no se autodosificó con el inhalador como se indica en el protocolo. La enfermera administró la dosis).
- Para el tratamiento B (propulsor de HFC): se informó de 23 sujetos (48,9 %) con otras desviaciones importantes del protocolo (el sujeto no se autodosificó con el inhalador como se indica en el protocolo. La enfermera administró la dosis) y 2 sujetos (4,3 %) no recibieron la dosis completa esperada debido a problemas durante la inhalación.
- Para el tratamiento C (propulsor de HFA): se informó de 23 sujetos (48,9 %) con otras desviaciones importantes del protocolo (el sujeto no se autodosificó con el inhalador como se indica en el protocolo. La enfermera administró la dosis) y 1 sujeto (2,1 %) no recibió la dosis completa esperada debido a problemas durante la inhalación.

El número de sujetos se incrementó de 24 a 48 según la enmienda 2 del protocolo para tener en cuenta los sujetos de reemplazo debido a una desviación de la dosificación que involucraba a los primeros 23 sujetos.

- 65 Se excluyeron 23 sujetos del conjunto de análisis PK debido a las desviaciones de protocolo informadas. No se

informaron desviaciones importantes del protocolo relacionadas con la COVID-19 durante el estudio.

RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS:

- 5 • La exposición sistémica a la budesonida de un IDM de BGF en HFO fue comparable a un IDM de BGF en HFA, con una GMR y un IC del 90 % del 111,7 % (91,01 %, 137,1 %), 104,7 % (91,95 %, 119,2 %) y 107,2 % (94,53 %, 121,9 %) para Cmáx, AUCinf y AUCúltim, respectivamente.
- 10 • La exposición sistémica al glicopirronio de un IDM de BGF en HFO fue comparable a un IDM de BGF en HFA, con una GMR y un IC del 90 % de 108,3 % (85,50 %, 137,3 %) y 106,1 % (86,18 %, 130,6 %) para Cmáx y AUCúltim, respectivamente.
- 15 • La exposición sistémica al formoterol de un IDM de BGF en HFO fue comparable a un IDM de BGF en HFA, con una GMR y un IC del 90 % del 109,1 % (97,02 %, 122,7 %), 96,00 % (70,33 %, 131,0 %) y 98,13 % (86,44 %, 111,4 %) para Cmáx, AUCinf y AUCúltim, respectivamente.

15 RESULTADOS DE SEGURIDAD:

- 20 • No hubo muertes, AAG o AA que condujeran a la interrupción del IMP notificados durante este estudio.
- 25 • No se observaron nuevas señales de seguridad, no se observaron tendencias clínicamente relevantes para los signos vitales, el examen físico, los resultados del laboratorio, la espirometría y la evaluación del gusto, y no se informó de ningún ECG digital y de seguridad de 12 derivaciones clínicamente anómalo significativo, así como hallazgos de telemetría cardíaca.
- 30 • La combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administraron como dosis únicas en 3 formulaciones con propulsores diferentes demostraron un perfil de seguridad aceptable y se toleraron bien en la población estudiada.

25 En vista de este estudio clínico, la exposición sistémica a la budesonida, glicopirronio y formoterol fue similar para el IDM de BGF en HFO-1234ze(E) en comparación con el producto de referencia, un IDM de BGF en HFA-134a. No hubo indicación de diferencias significativas entre los productos en esta evaluación del gusto. La combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administró como dosis únicas en formulaciones en HFO-1234ze(E) y HFA-134a demostraron un perfil de seguridad aceptable y se toleraron bien en la población estudiada.

*Ejemplo 13*

35 La figura 34 representa la distribución de tamaño de partícula de aerosol (aPSD) medida con un impactador de próxima generación (NGI), expresado como un porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de agente activo de budesonida (BD) y fumarato de formoterol (FF) accionadas a partir de un IDM que contiene una co-suspensión de combinación de dosis fija dual de partículas de agente activo de budesonida y fumarato de formoterol suspendidas en propulsor HFA-134a (formulación denominada BFF-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BFF-1234ze) con partículas en suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran una distribución de aerosol similar entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para ambas partículas de agente activo.

40 La figura 35 representa la aPSD mediante un NGI, expresado como un porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de agente activo de budesonida (BD) y fumarato de formoterol (FF) accionadas a partir de un IDM que contiene una co-suspensión de combinación de dosis fija triple de partículas de agente activo de budesonida y fumarato de formoterol suspendidas en propulsor de HFA-134a (formulación denominada BFF cristal-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BFF cristal-1234ze) sin partículas en suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran distribuciones de aerosol únicas entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para ambas partículas de agente activo.

45 50 La tabla 12 proporciona un resumen de la fracción de partículas finas, < 6,4 µm (FPF), la dosis de partículas finas, < 6,4 µm (FPD), la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y la deposición en la garganta de budesonida y fumarato de formoterol calculados a partir de los conjuntos de datos del NGI de BFF-134a, BFF-1234ze, BFF cristal-134a y BFF cristal-1234ze.

Tabla 12. Fracción de partículas finas (FPF), dosis de partículas finas (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y deposición en la garganta de BD y FF en BFF-134a, BFF-1234ze, BFF cristal-134a y BFF cristal-1234ze

| Formulación        | Agente activo | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|--------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BFF-134a           | BD            | 54                | 83,3                        | 3,45      | 33,6                          |
|                    | FF            | 56                | 2,7                         | 3,24      | 32,1                          |
| BFF-1234ze         | BD            | 50                | 82,6                        | 3,68      | 35,2                          |
|                    | FF            | 53                | 2,5                         | 3,47      | 32,9                          |
| BFF cristal-134a   | BD            | 67                | 163,4                       | 3,01      | 24,3                          |
|                    | FF            | 53                | 3,8                         | 3,85      | 34,7                          |
| BFF cristal-1234ze | BD            | 62                | 93,1                        | 2,80      | 29,6                          |
|                    | FF            | 58                | 2,6                         | 3,18      | 30,1                          |

5 *Ejemplo 14*

- La figura 36 representa la distribución de tamaño de partícula de aerosol (aPSD) medida con un impactador de próxima generación (NGI), expresado como un porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de agente activo de budesonida (BD), glicopirronio (GP) y fumarato de formoterol (FF) accionadas a partir de un IDM que contiene una co-suspensión de combinación de dosis fija triple de partículas de agente activo de budesonida, glicopirronio y fumarato de formoterol suspendidas en propelador HFA-134a (formulación denominada BGF-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BGF-1234ze) con partículas en suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran una distribución de aerosol similar entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para todas las partículas de agente activo.
- 10 La figura 37 representa la aPSD mediante un NGI, expresado como un porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de agente activo de budesonida (BD), glicopirronio (GP) y fumarato de formoterol (FF) accionadas a partir de un IDM que contiene una co-suspensión de combinación de dosis fija triple de partículas de agente activo de budesonida, glicopirronio y fumarato de formoterol suspendidas en propelador de HFA-134a (formulación denominada BGF cristal-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BGF cristal-1234ze) sin partículas en suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran distribuciones de aerosol únicas entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para todas las partículas de agente activo.
- 15 La figura 38 representa la aPSD mediante un NGI, expresado como un porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de agente activo de budesonida (BD), glicopirronio (GP) y fumarato de formoterol (FF) accionadas a partir de un IDM que contiene una co-suspensión de combinación de dosis fija triple de partículas de agente activo de budesonida, glicopirronio y fumarato de formoterol suspendidas en propelador de HFA-134a (formulación denominada BGF cristal-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BGF cristal-1234ze) sin partículas en suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran distribuciones de aerosol únicas entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para todas las partículas de agente activo.
- 20

La tabla 13 proporciona un resumen de la fracción de partículas finas, < 6,4 µm (FPF), la dosis de partículas finas, < 6,4 µm (FPD), la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) y la deposición en la garganta de budesonida, glicopirronio y fumarato de formoterol calculados a partir de los conjuntos de datos del NGI de BGF-134a, BGF-1234ze, BGF cristal-134a y BGF cristal-1234ze.

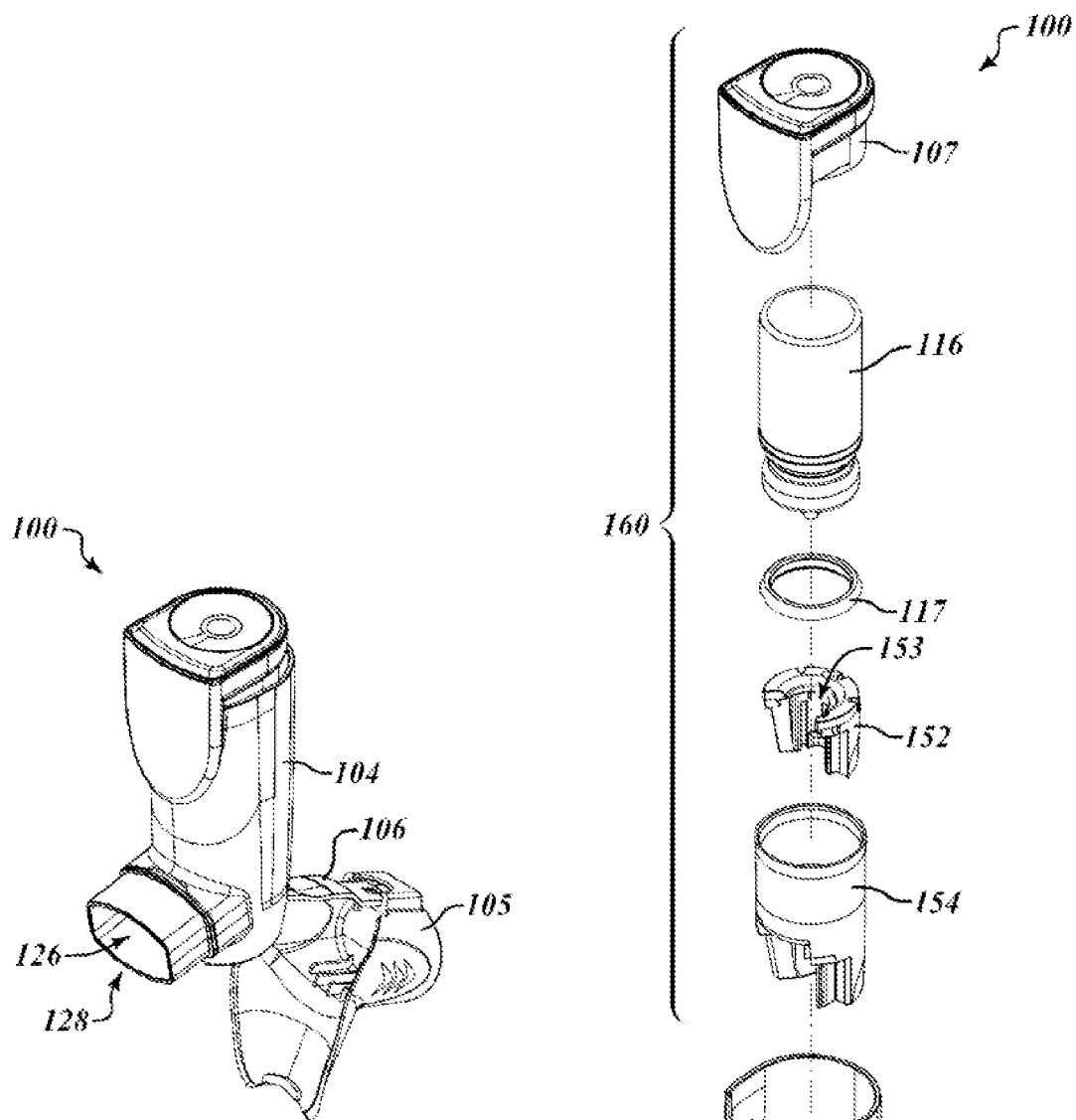
30 Tabla 13. Fracción de Partículas Finas (FPF), < 6,4 µm (FPF), dosis de partículas finas, < 6,4 µm (FPD), mediana del diámetro aerodinámico de masa (MMAD) y la deposición en la garganta de BD, GP y FF en BGF-134a, BGF-1234ze, BGF cristal-134a y BGF cristal-1234ze

| Formulación        | Agente activo | FPF, < 6,4 µm (%) | FPD, < 6,4 µm (µg/accionam) | MMAD (µm) | Deposición en la garganta (%) |
|--------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------|
| BGF-134a           | BD            | 56                | 93,9                        | 3,83      | 3,33                          |
|                    | GP            | 59                | 4,5                         | 3,68      | 3,15                          |
|                    | FF            | 59                | 3,0                         | 3,69      | 3,18                          |
| BGF-1234ze         | BD            | 52                | 82,4                        | 3,87      | 3,61                          |
|                    | GP            | 54                | 3,8                         | 3,70      | 3,50                          |
|                    | FF            | 54                | 2,6                         | 3,73      | 3,48                          |
| BGF cristal-134a   | BD            | 64                | 107,2                       | 3,32      | 2,69                          |
|                    | GP            | 71                | 5,2                         | 3,50      | 2,61                          |
|                    | FF            | 66                | 3,3                         | 4,10      | 2,90                          |
| BGF cristal-1234ze | BD            | 61                | 179,2                       | 3,32      | 3,32                          |
|                    | GP            | 70                | 8,2                         | 3,50      | 3,51                          |
|                    | FF            | 52                | 4,7                         | 4,10      | 4,10                          |

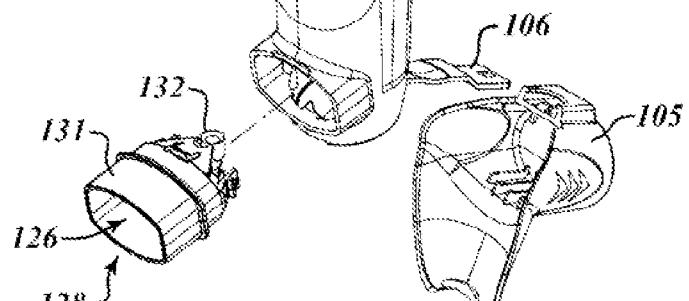
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que se puede administrar desde un inhalador de dosis medida, comprendiendo la composición farmacéutica:
  - 5 un propulsor de calidad farmacéutica (1E)-1,3,3,3-tetrafluoro-1-propeno (HFO-1234ze(E)) que tiene una pureza de al menos el 99,90 %;
  - 10 una pluralidad de partículas de glicopirrolato;
  - 15 una pluralidad de partículas de formoterol;
  - 20 una pluralidad de partículas de budesonida; y
  - 25 una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una pluralidad de partículas de roflumilast.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde (i) el glicopirrolato está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml, (ii) el formoterol está presente en una concentración en el intervalo de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml y/o (iii) la budesonida está presente en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las microestructuras perforadas comprenden 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las partículas de fosfolípidos están presentes en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de glicopirrolato están en el propulsor en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glicopirrolato por accionamiento del inhalador de dosis medida seleccionada entre 5 µg y 50 µg por accionamiento, entre 2 µg y 25 µg por accionamiento, y entre 6 µg y 15 µg por accionamiento.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de glicopirrolato comprenden bromuro de glicopirronio micronizado y cristalino.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de formoterol se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol seleccionada de entre 1 µg y 30 µg, entre 0,5 µg y 10 µg, entre 2 µg y 5 µg, entre 3 µg y 10 µg, entre 5 µg y 10 µg, y entre 3 µg y 30 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de formoterol comprenden fumarato de formoterol, por ejemplo, fumarato de formoterol micronizado y cristalino.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de budesonida se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida seleccionada entre 50 µg y 400 µg, entre 20 µg y 600 µg, entre 30 µg y 100 µg, entre 50 µg y 200 µg, y entre 150 µg y 350 µg por accionamiento del inhalador de dosis medida.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de budesonida comprenden budesonida micronizada.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de fosfolípidos se incluyen en la composición en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de las partículas de fosfolípidos seleccionadas entre 50 µg y 400 µg.
13. Un inhalador de dosis medida que comprende un bote con una válvula de salida que incluye un accionador para dispensar una cantidad medida de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el bote contiene la composición farmacéutica.
14. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la válvula de salida comprende una junta de cuello y al menos una junta de asiento; y la junta de cuello o la al menos una junta de asiento está compuesta de un material de bromobutilo.
15. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que presenta menos del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 % de reducción del peso de la dosis dispensada por accionamiento durante todo el vaciado del bote y/o que presenta menos del 1,0 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % de pérdida de peso a 25 °C/60 % de HR al año.

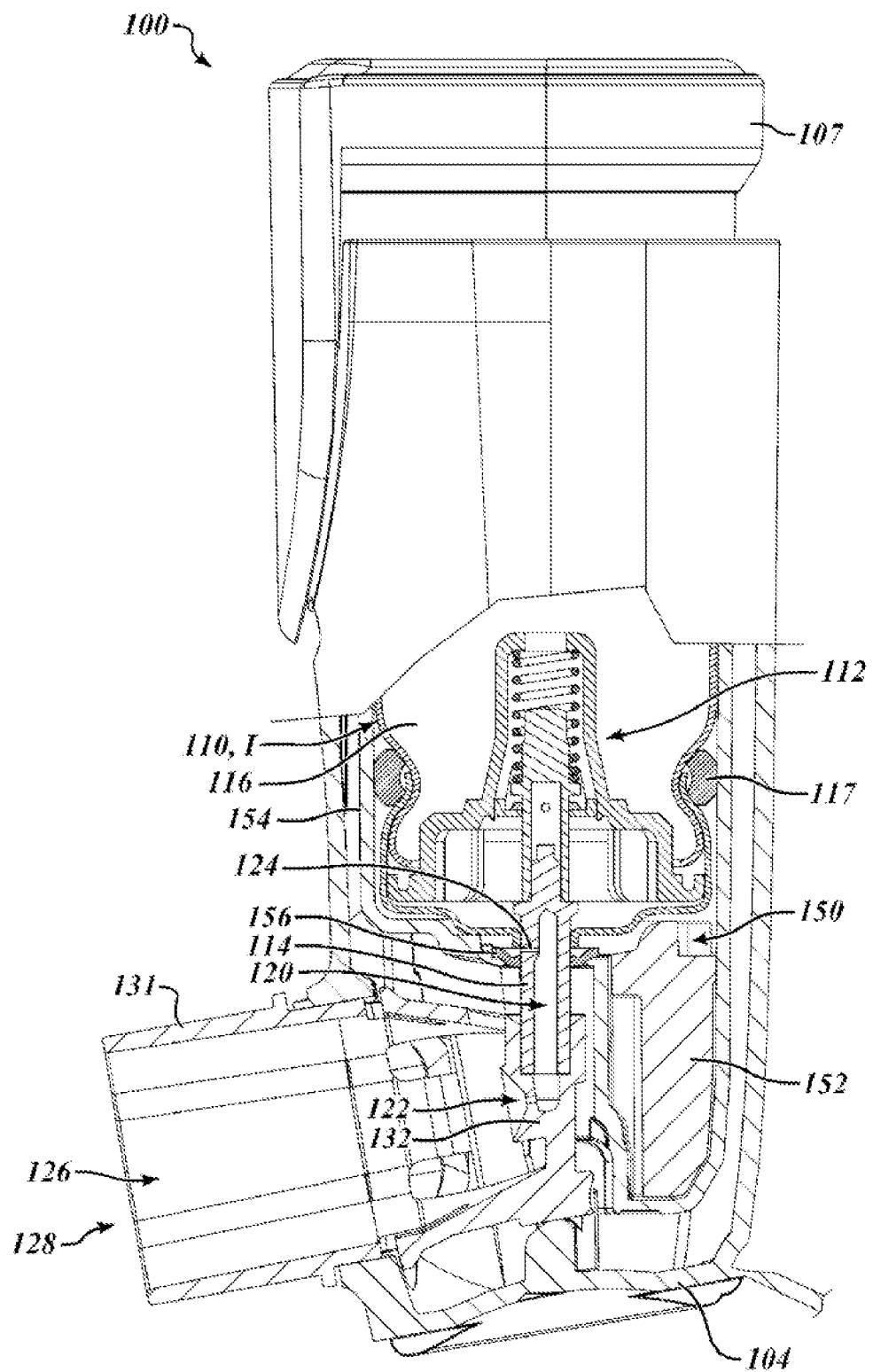
16. El inhalador de dosis medida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que exhibe una uniformidad de la dosis administrada (DDU) para la formulación farmacéutica seleccionada entre una DDU de  $\pm 20\%$ , o mejor, una DDU de  $\pm 15\%$  o mejor, y una DDU de  $\pm 10\%$  o mejor, durante todo el vaciado del bote.
- 5 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.
- 10 18. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tratamiento comprende un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, comprendiendo el método administrar la composición farmacéutica al paciente accionando un inhalador de dosis medida, en donde el inhalador de dosis medida contiene la composición farmacéutica.
- 15 19. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar es asma o EPOC.
20. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el inhalador de dosis medida se describe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16.



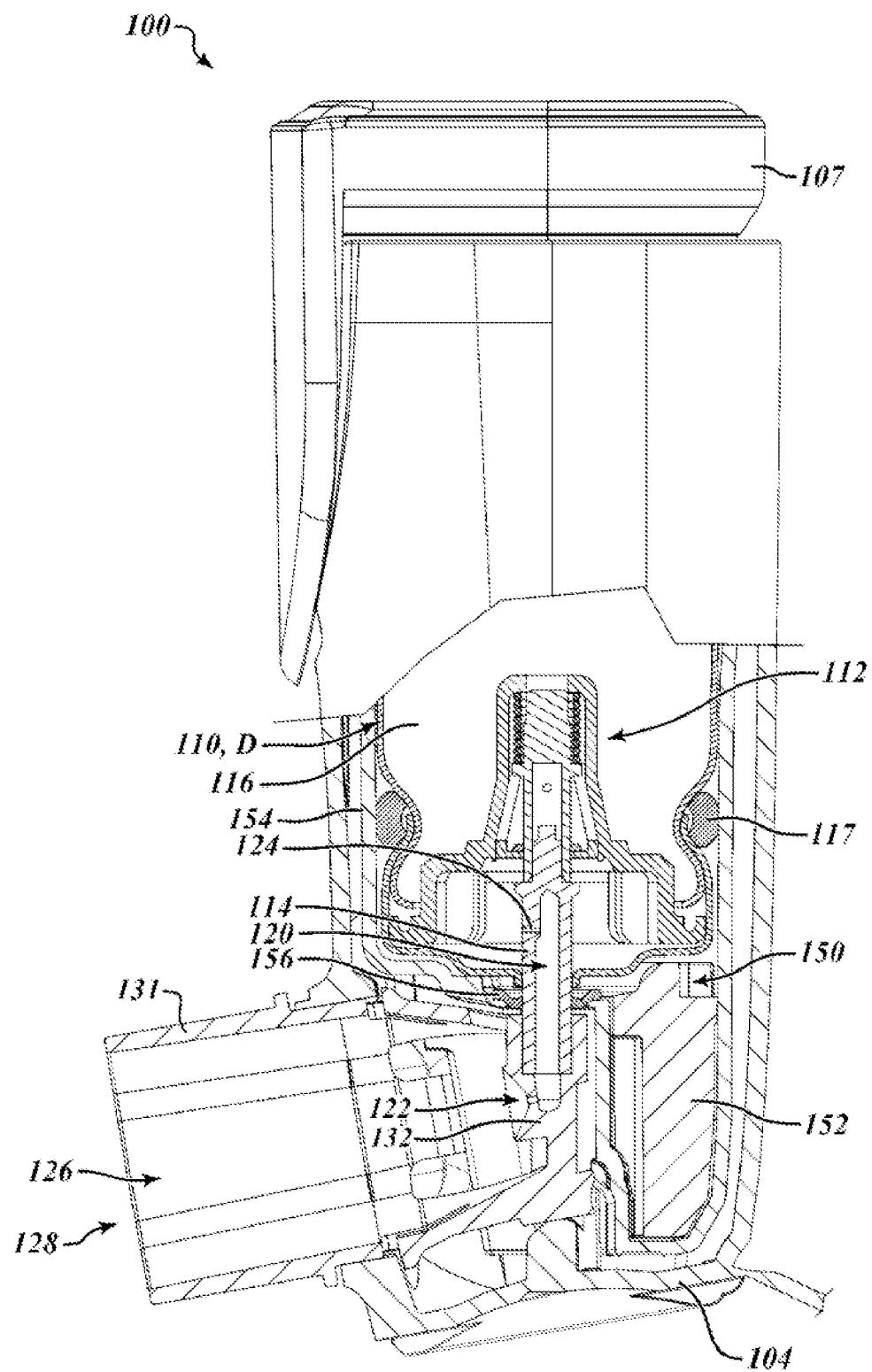
**FIG.1**



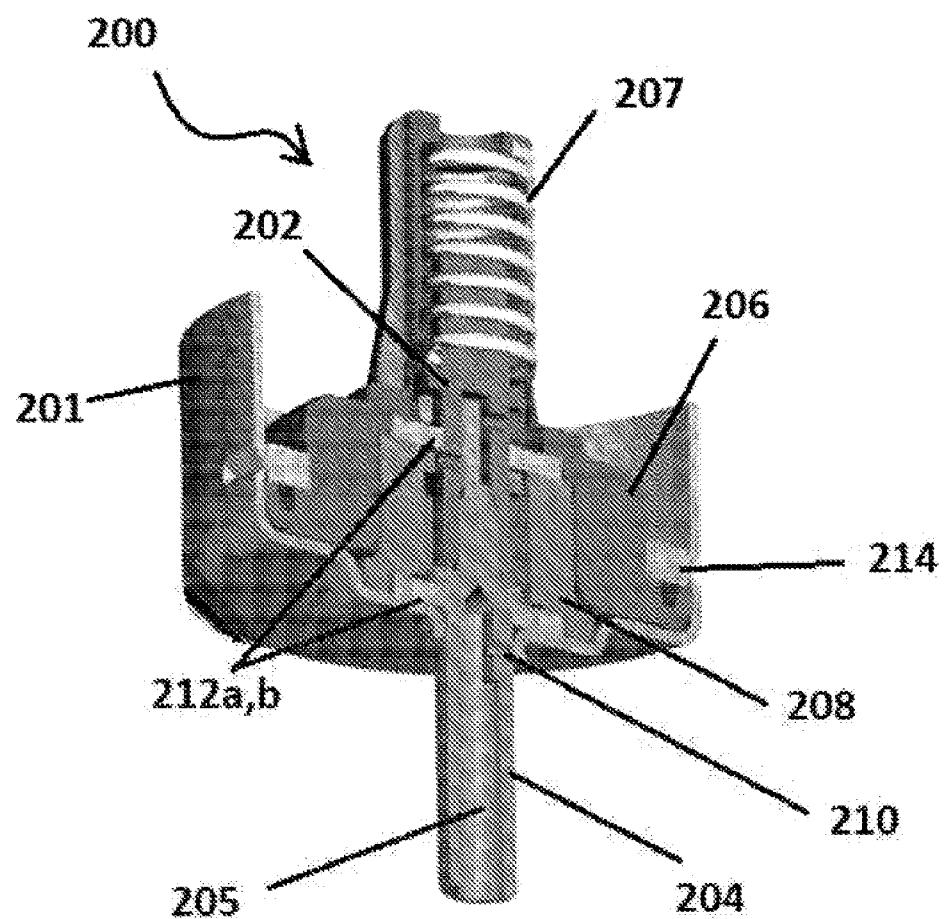
**FIG.2**



**FIG. 3A**



**FIG. 3B**



*FIG. 4*



***FIG. 5***

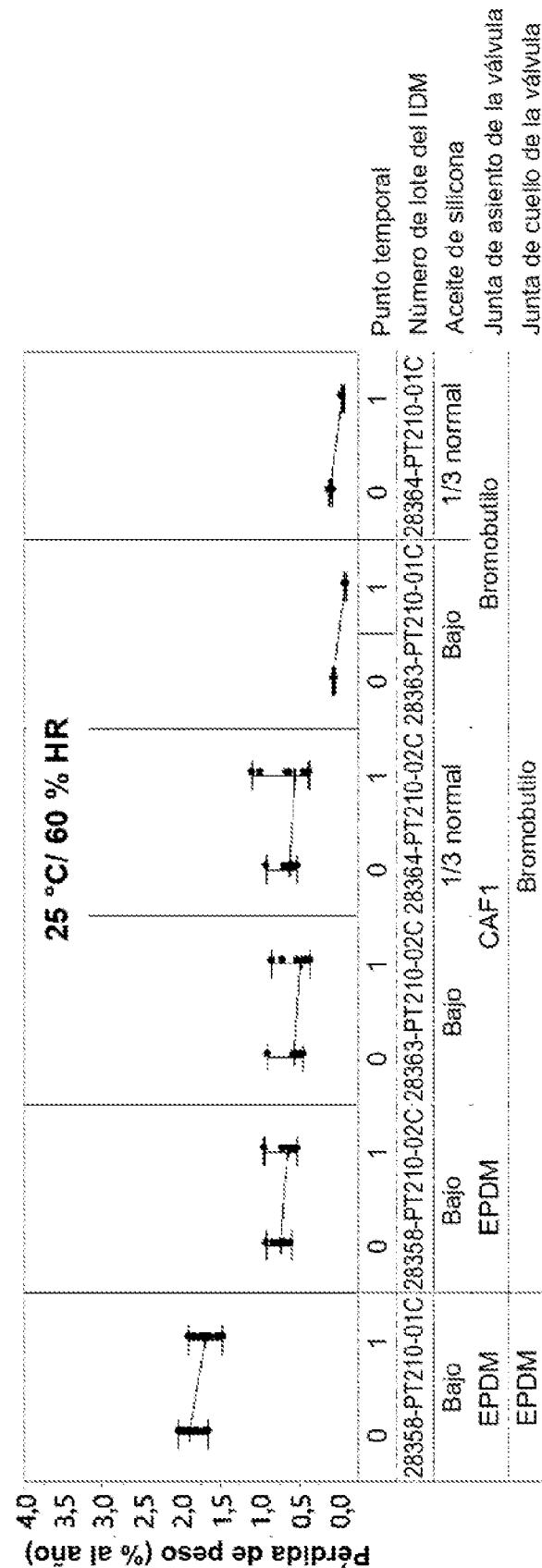


FIG. 6

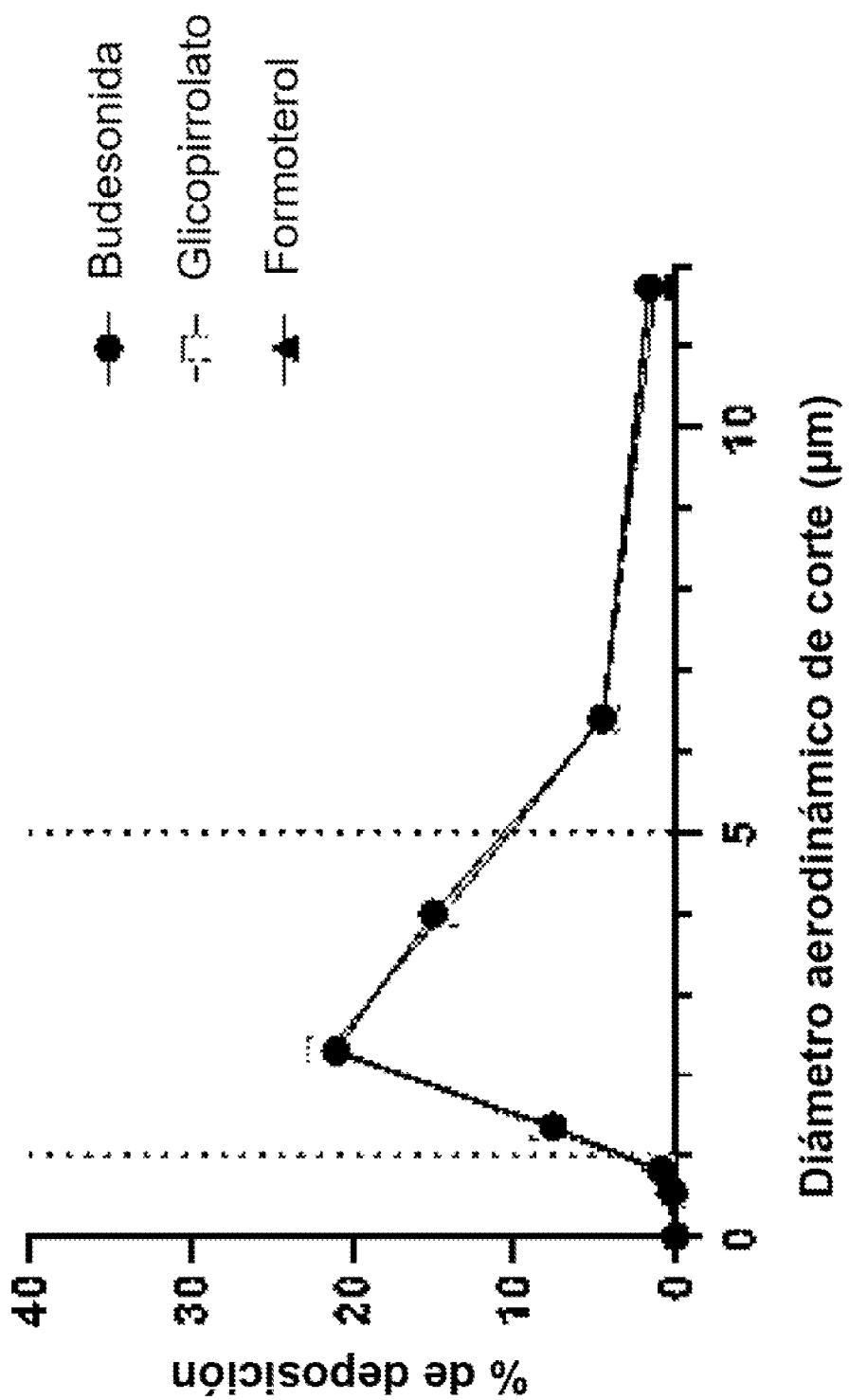
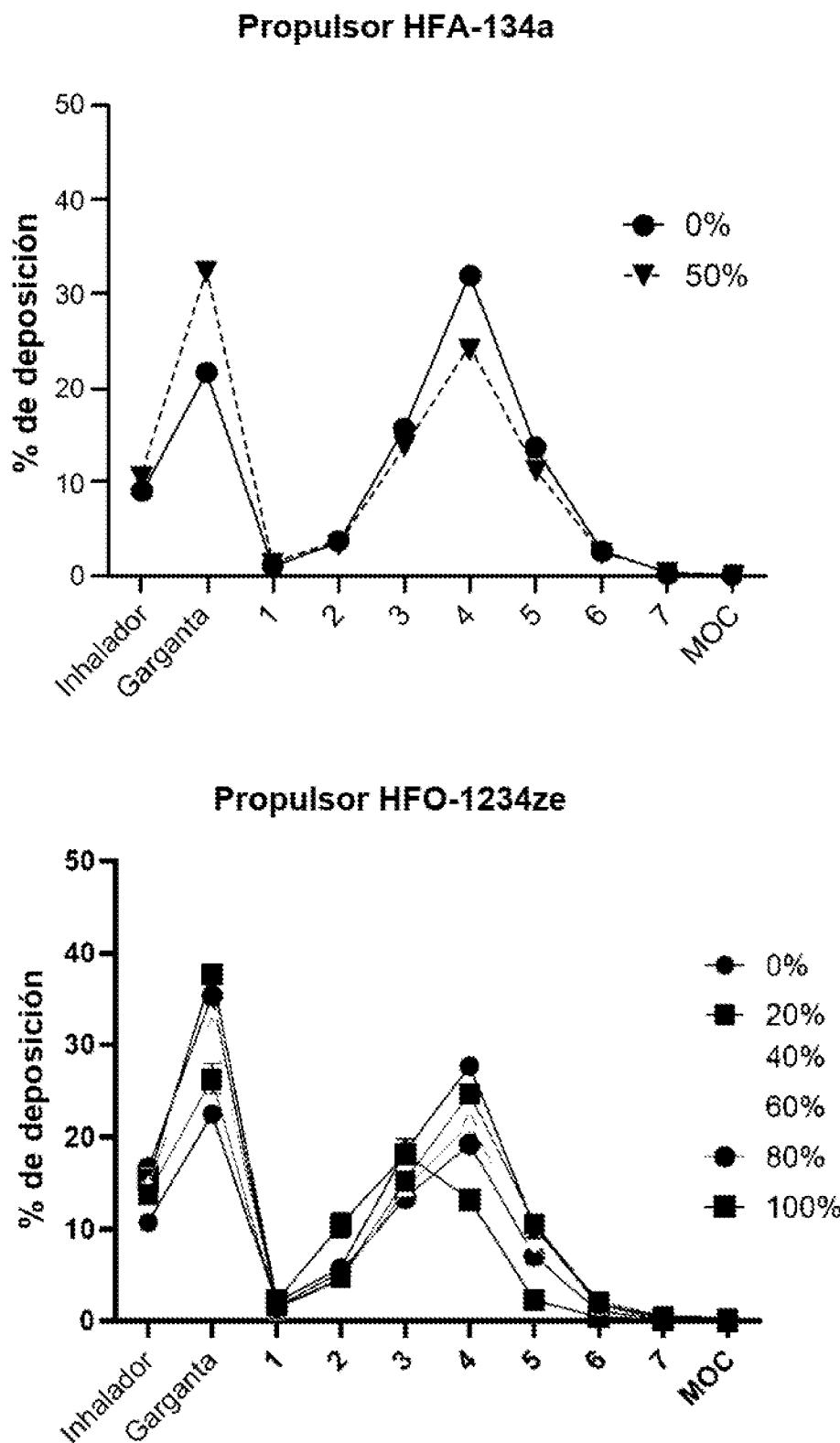
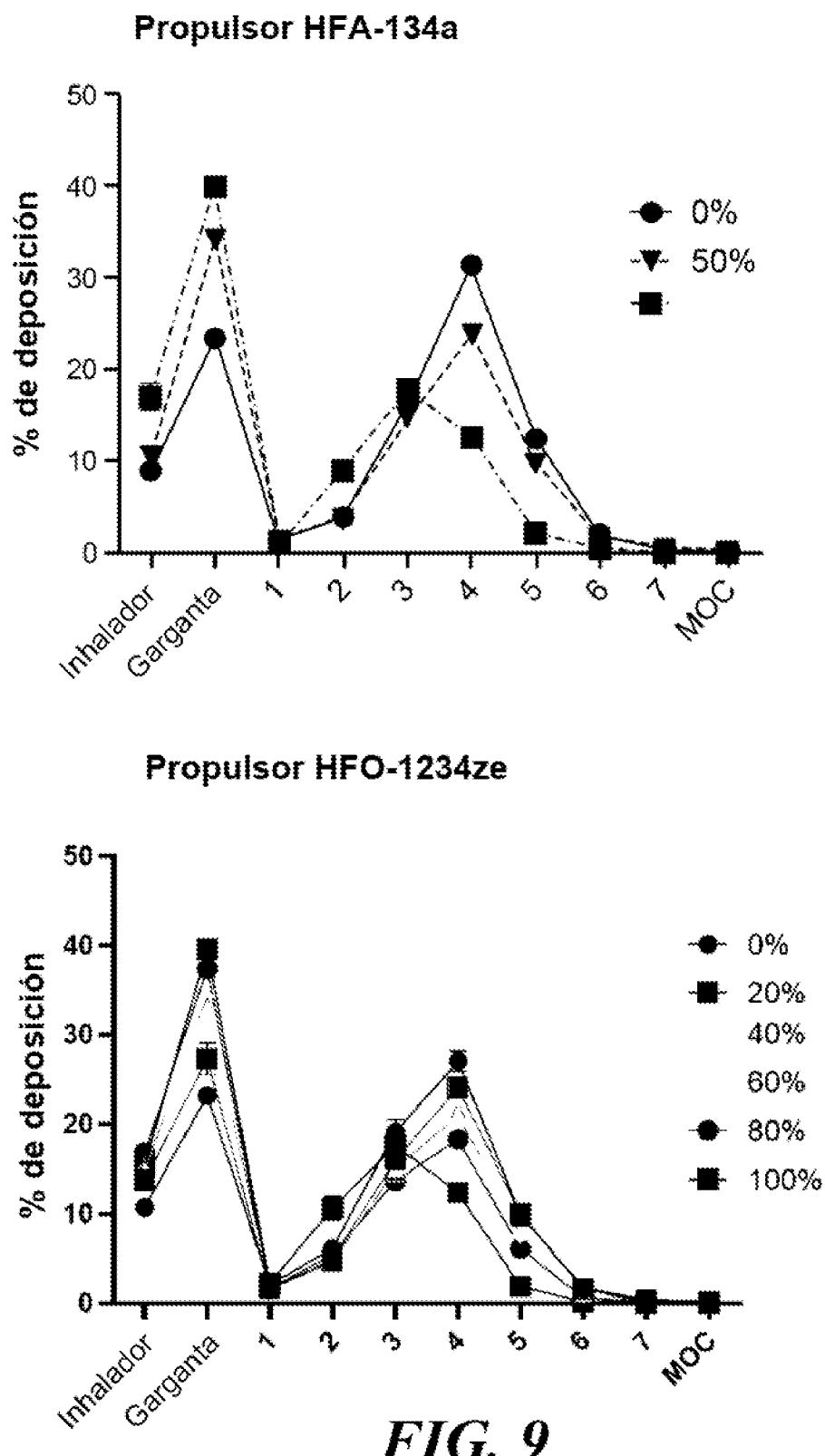


FIG. 7

**FIG. 8**

**FIG. 9**

Indicador de variabilidad COND\_ALMACEN = 25 °C/60 % HR

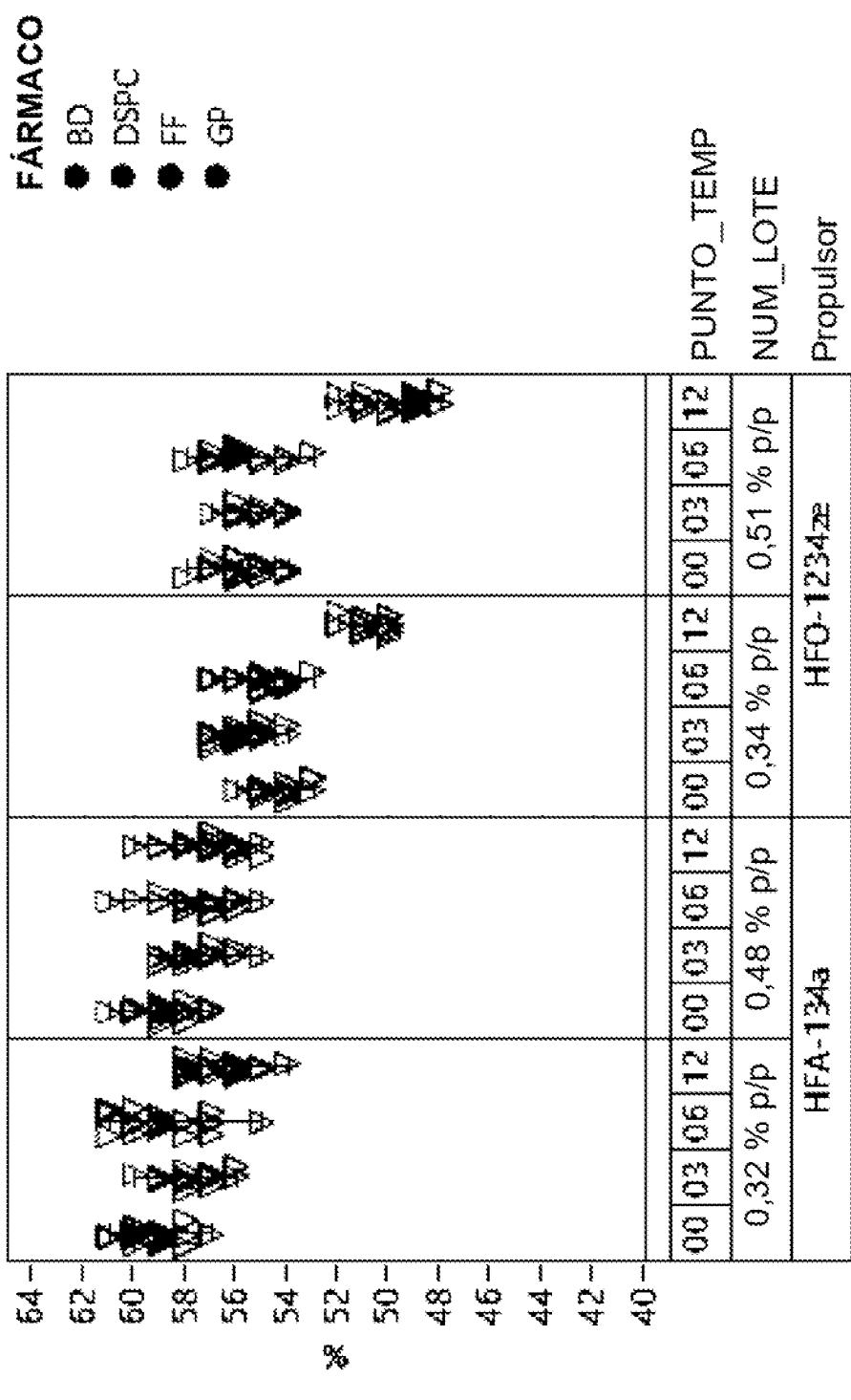
Gráfico de variabilidad para % FPF < 6,4  $\mu\text{m}$ 

FIG. 10A

Indicador de variabilidad COND\_ALMACEN = 40 °C/75 % HR

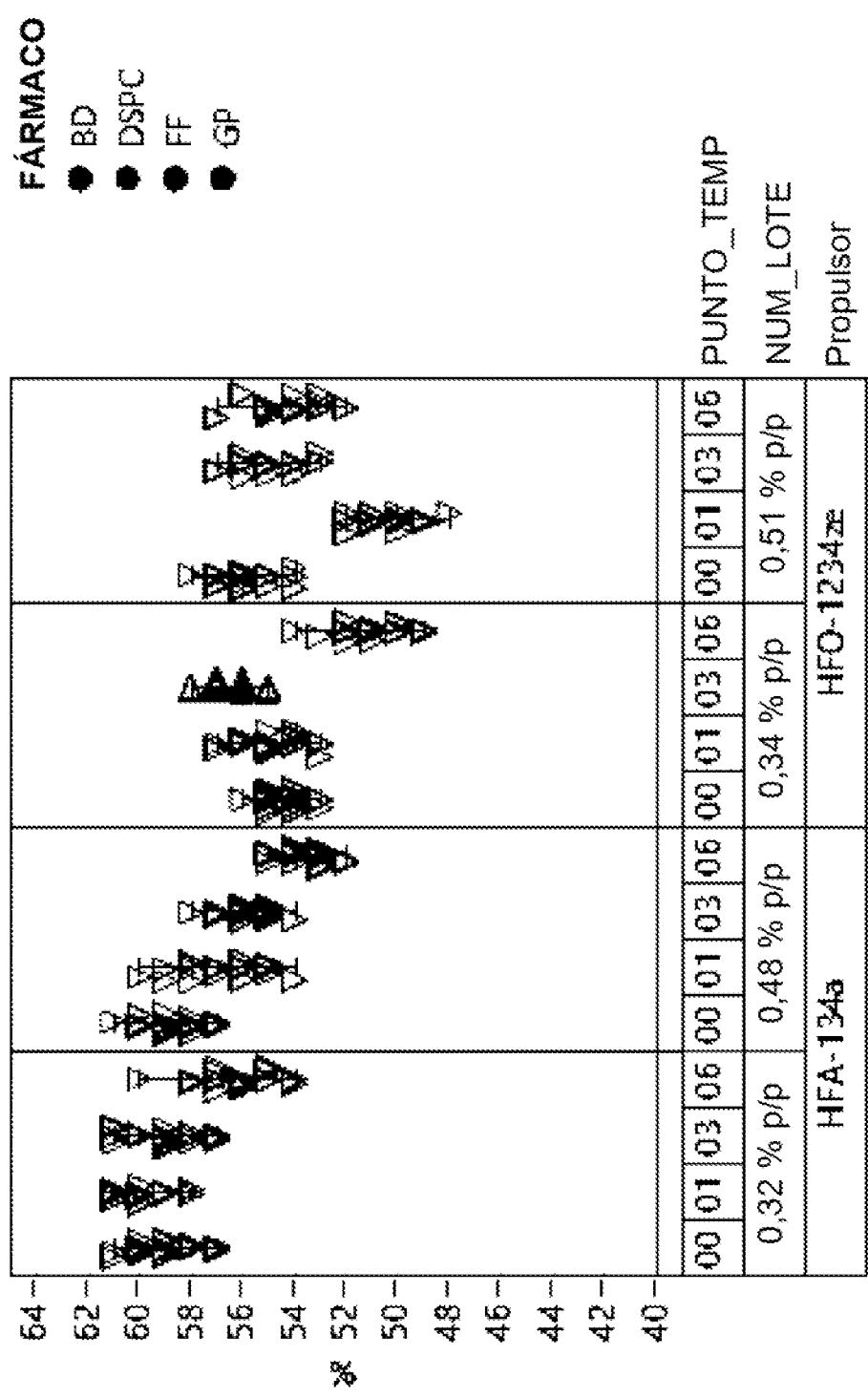
Gráfico de variabilidad para % FPF < 6,4  $\mu\text{m}$ 

FIG. 10B

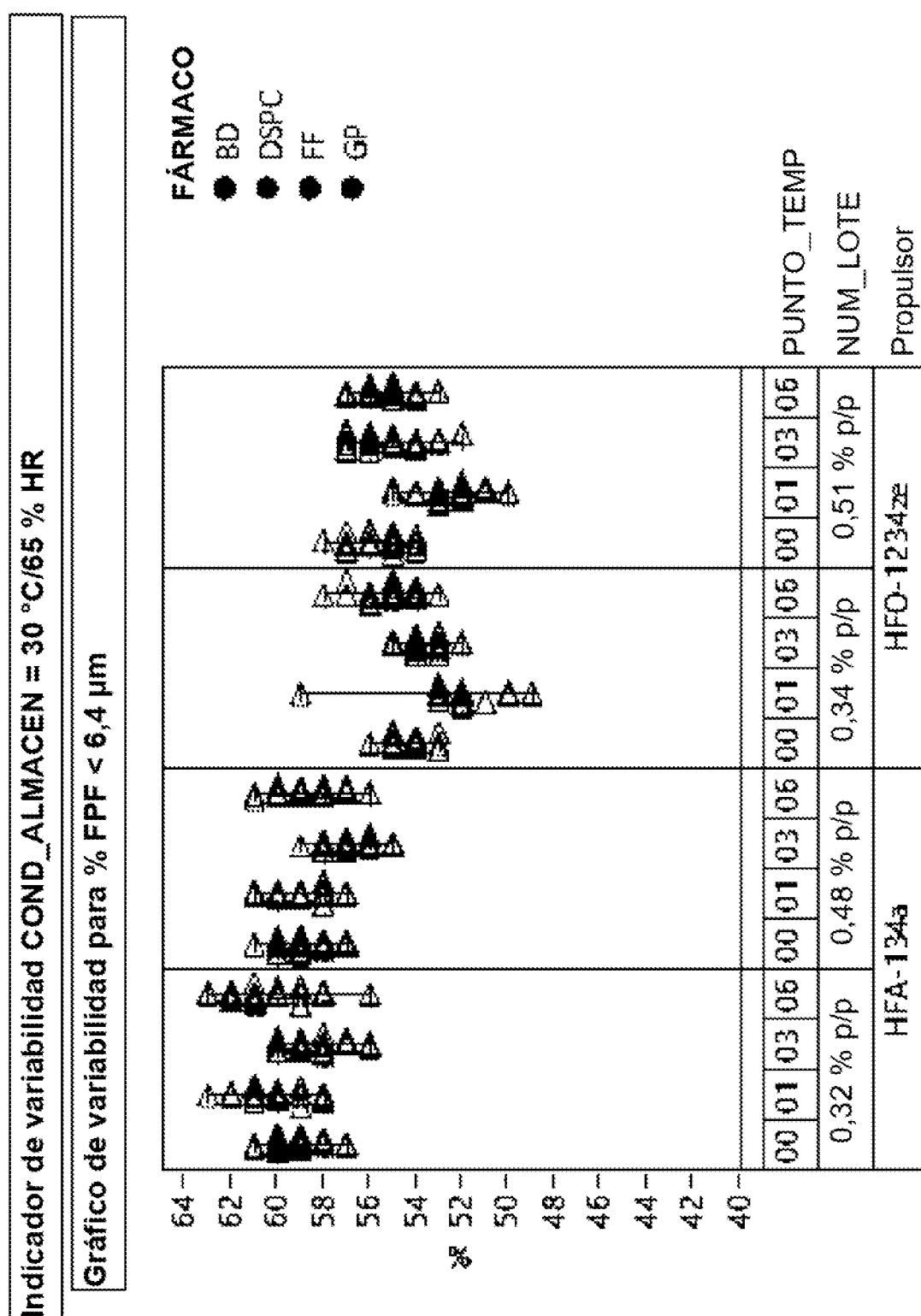


FIG. 10C

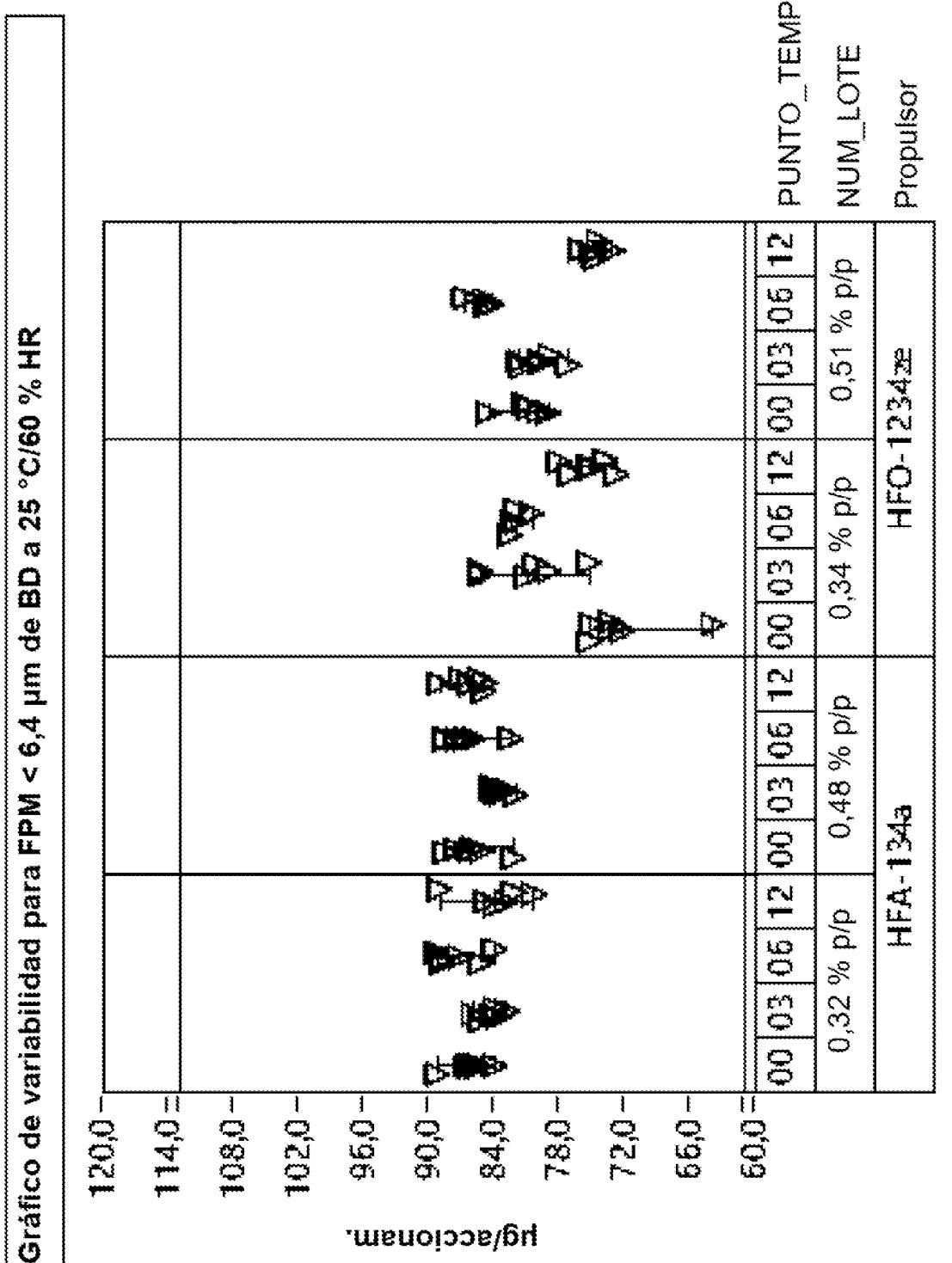


FIG. IIIA

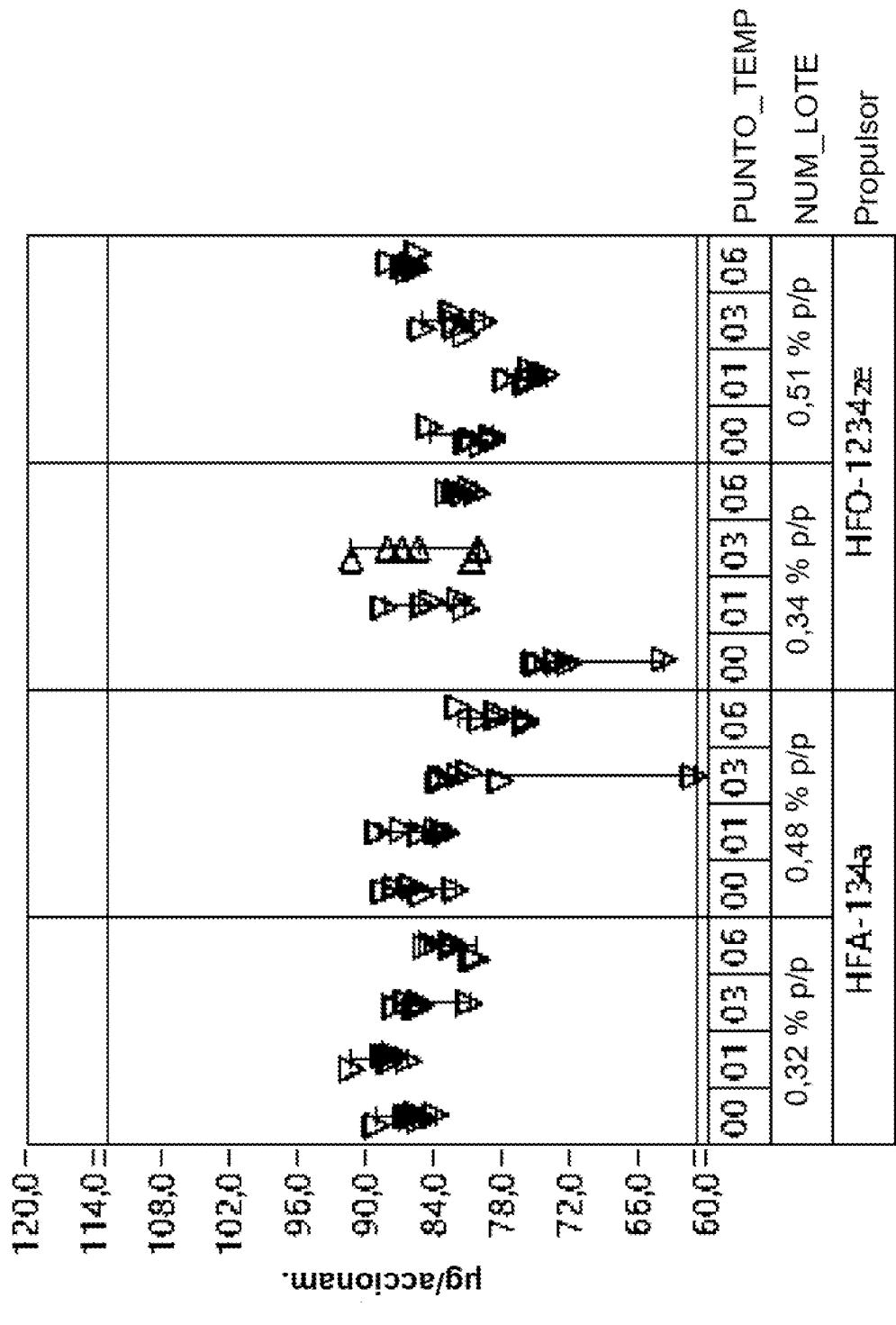
Gráfico de variabilidad para  $\text{FPM} < 6,4 \mu\text{m}$  de BD a  $40^\circ\text{C}/75\% \text{ HR}$ 

FIG. II B

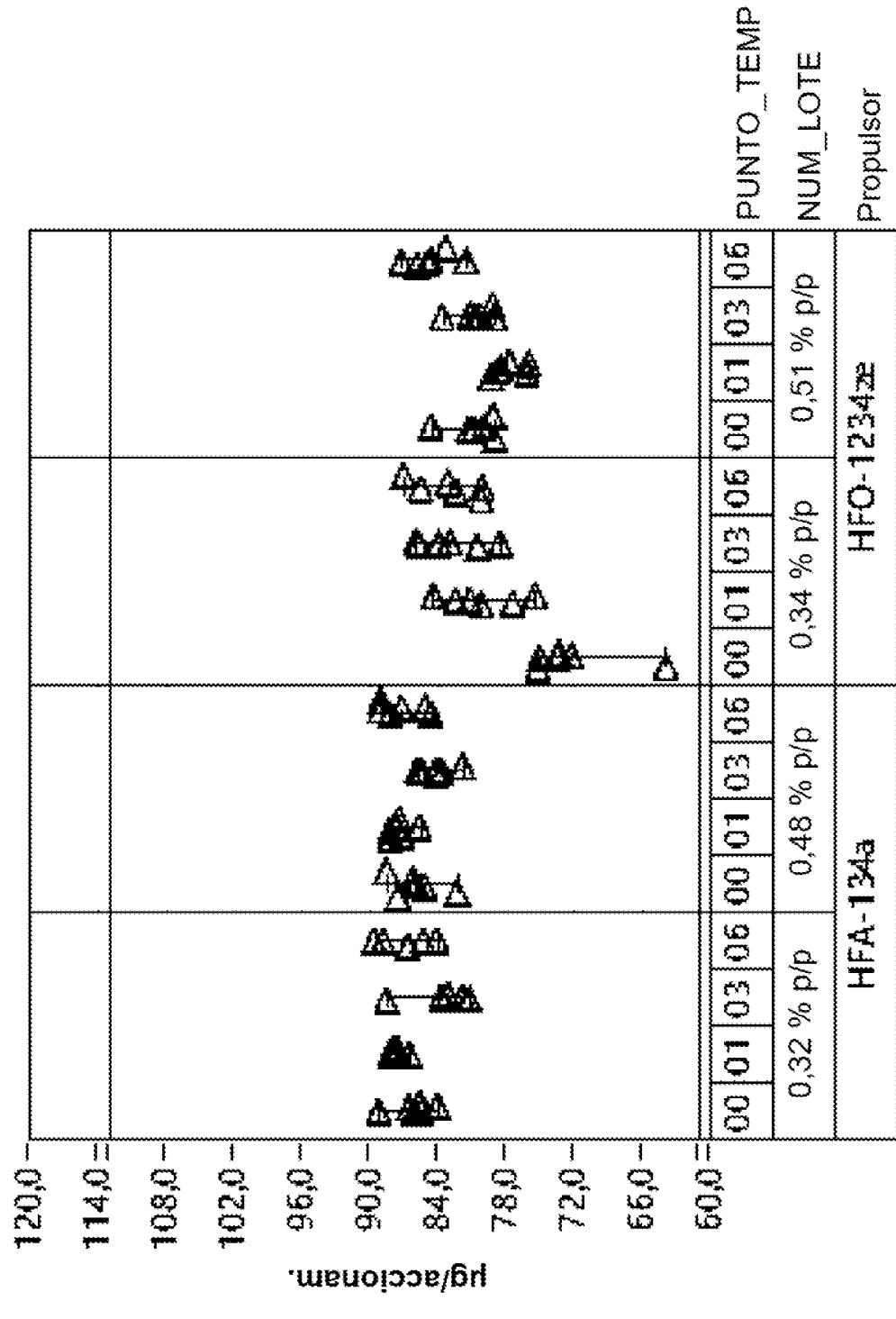
Gráfico de variabilidad para FPM < 6,4  $\mu\text{m}$  de BD a 30 °C/65 % HR

FIG. 11C

Gráfico de variabilidad para BD a 25 °C/60 % HR

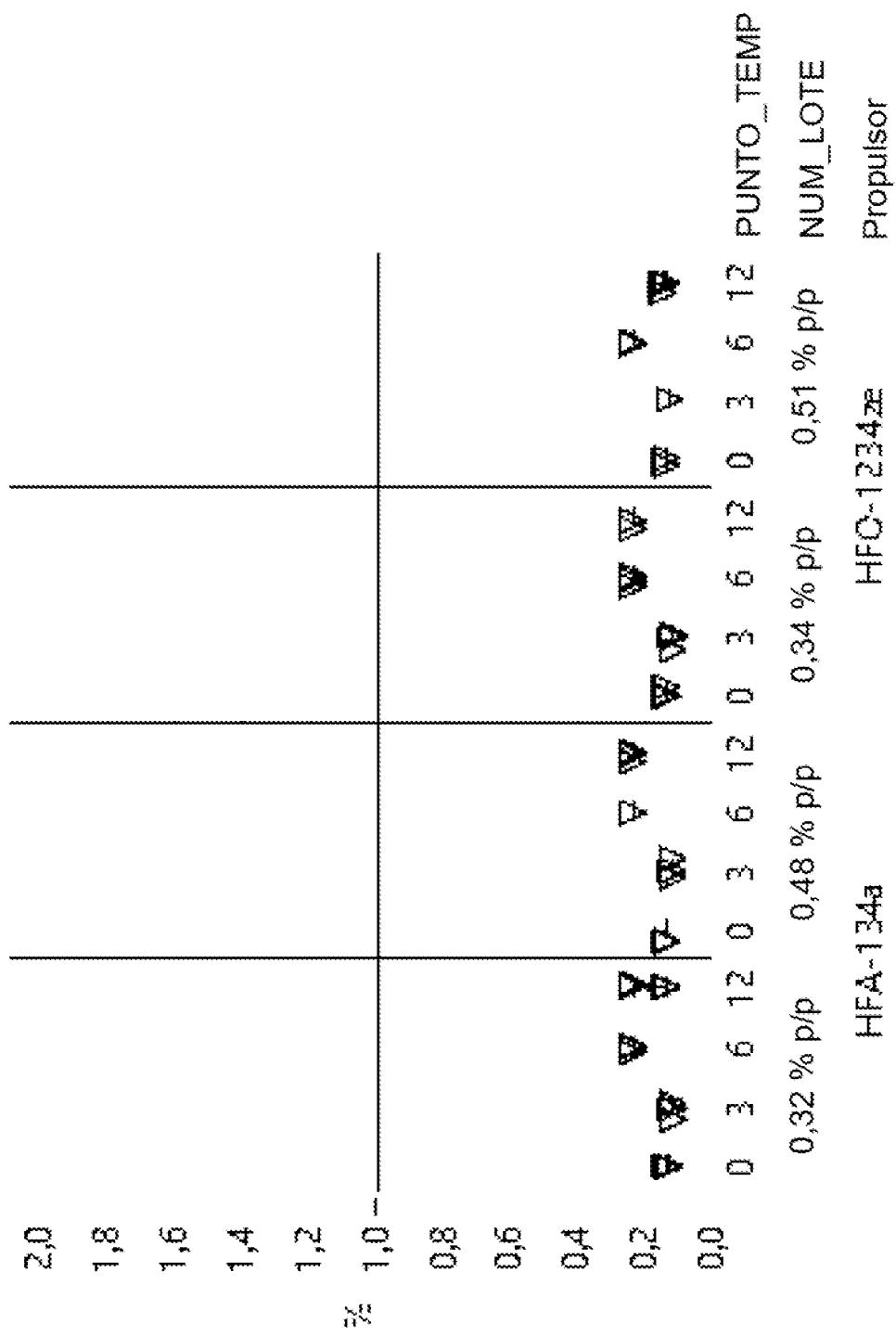


FIG. 12A

Gráfico de variabilidad para BD a 40 °C/75 % HR

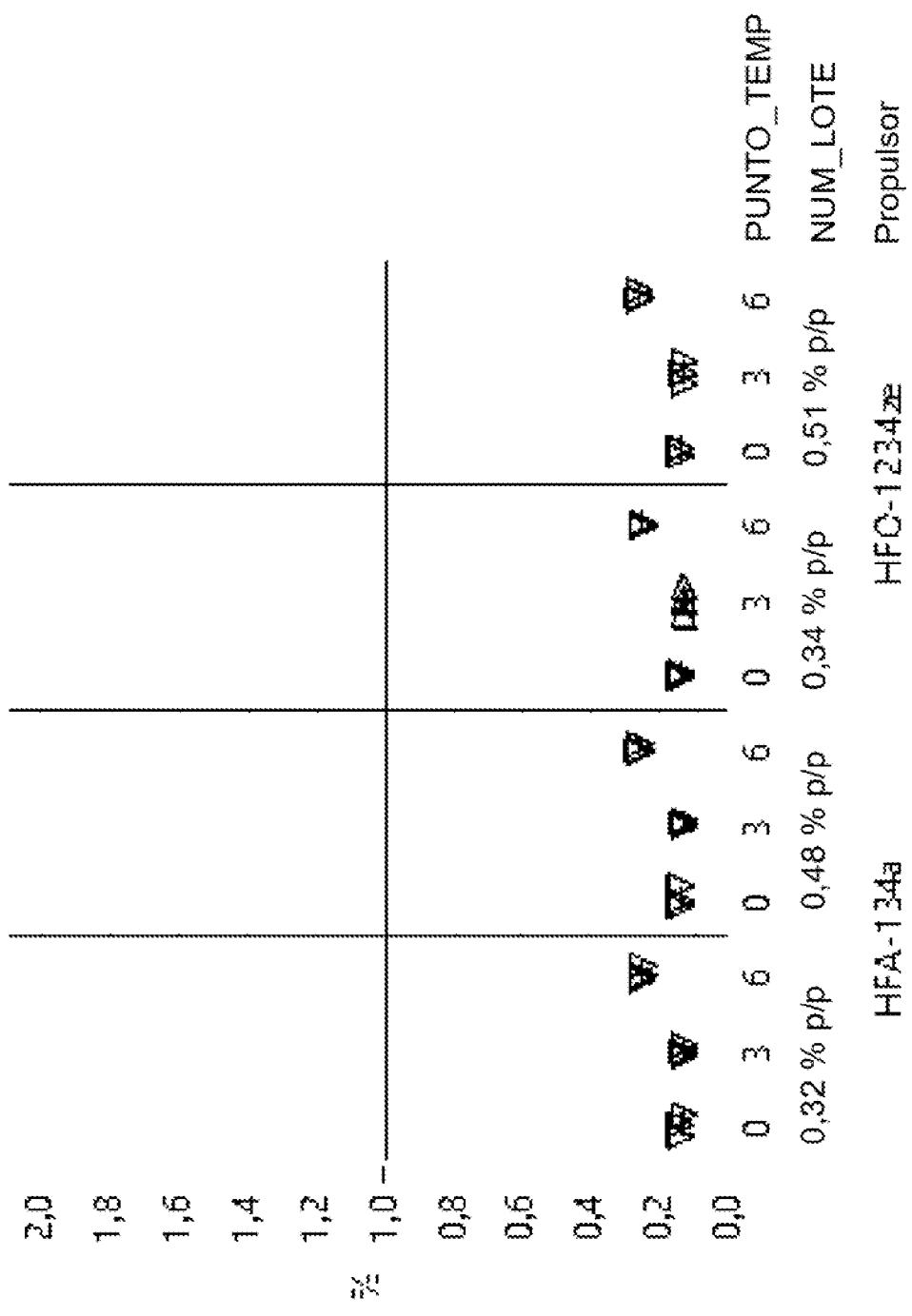


FIG. 12B

Gráfico de variabilidad para BD a 30 °C/65 % HR

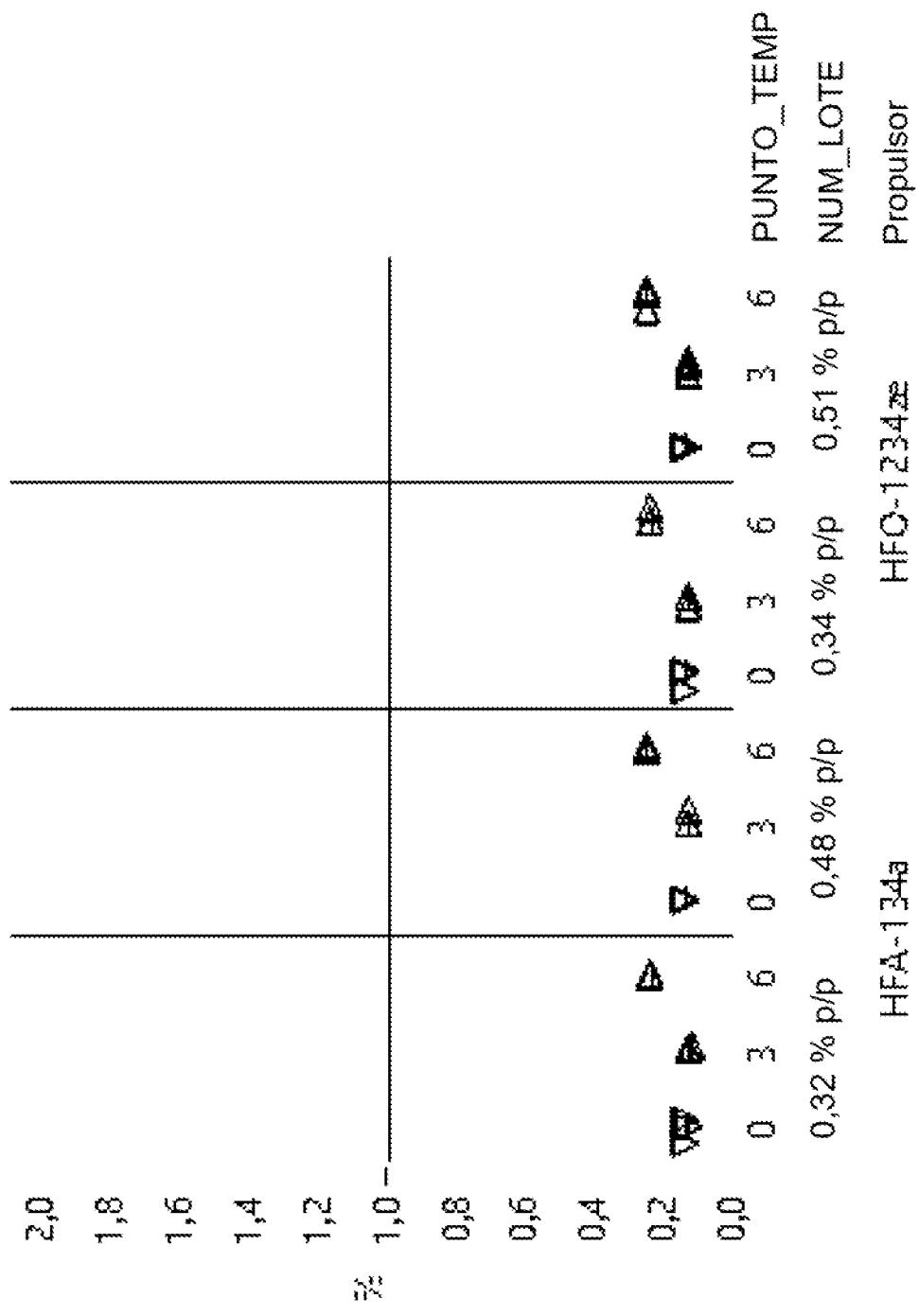


FIG. 12C

Gráfico de variabilidad para GP a 25 °C/60 % HR

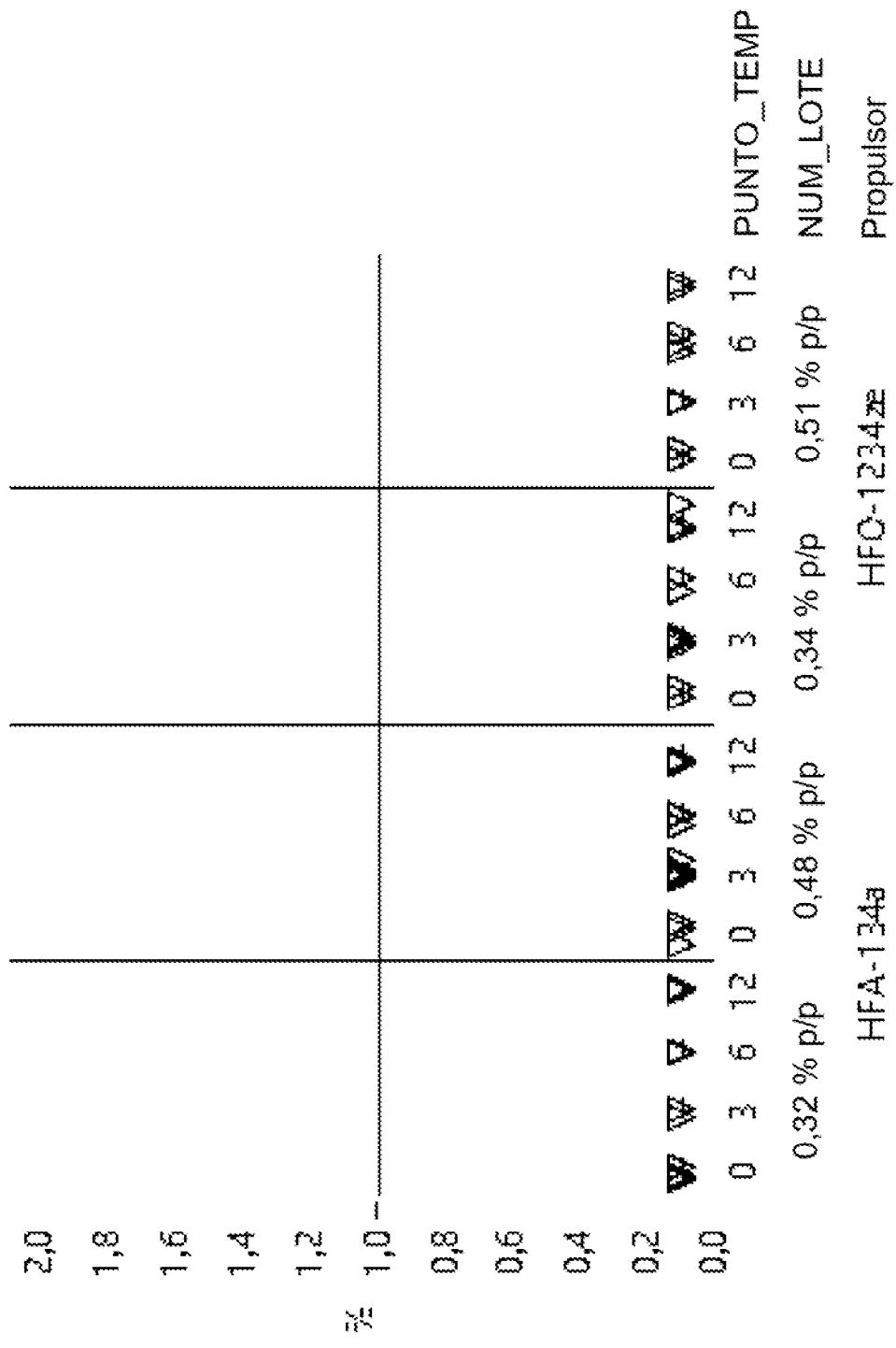


FIG. 13A

Gráfico de variabilidad para GP a 40 °C/75 % HR

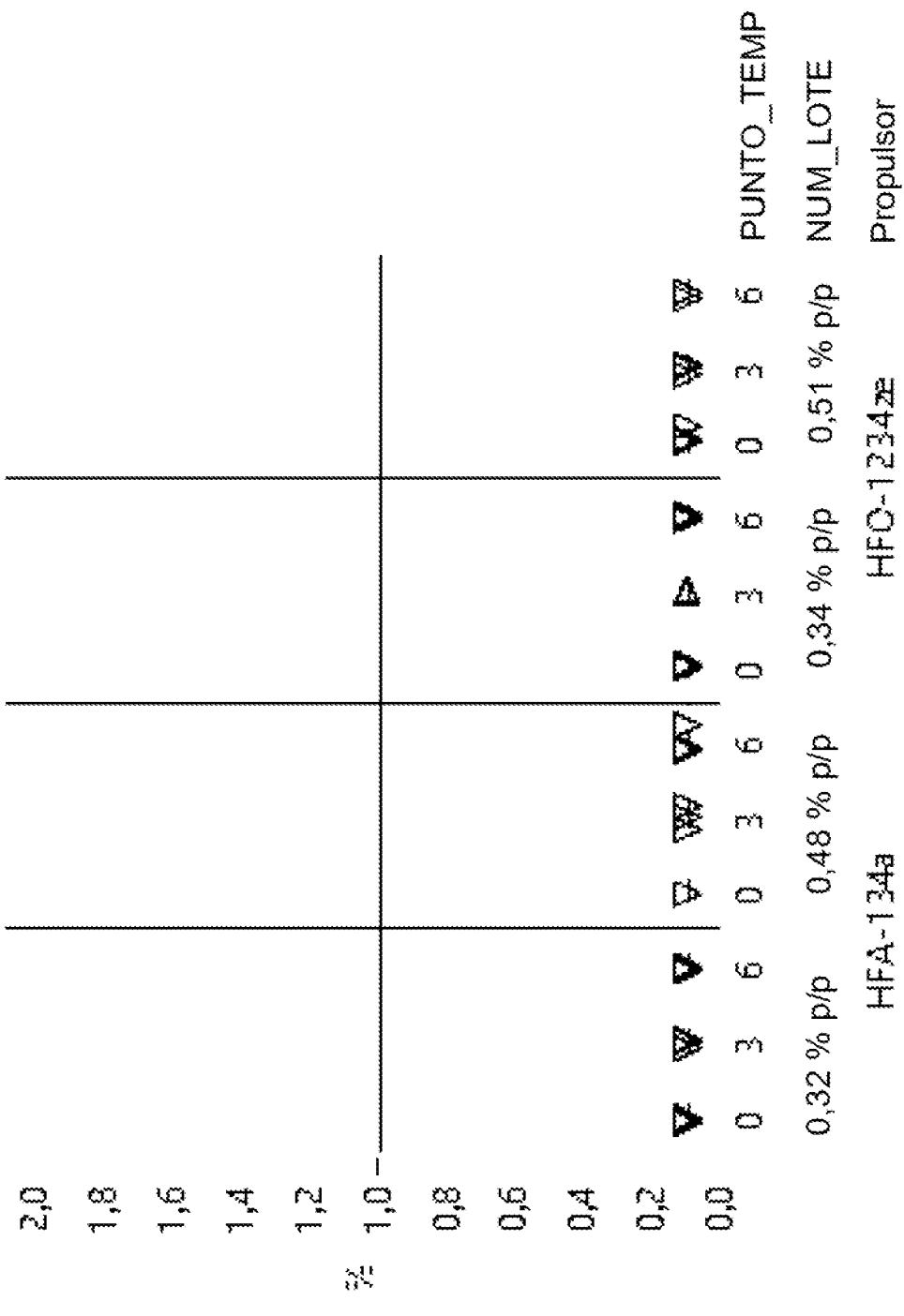


FIG. 13B

Gráfico de variabilidad para GP a 30 °C/65 % HR

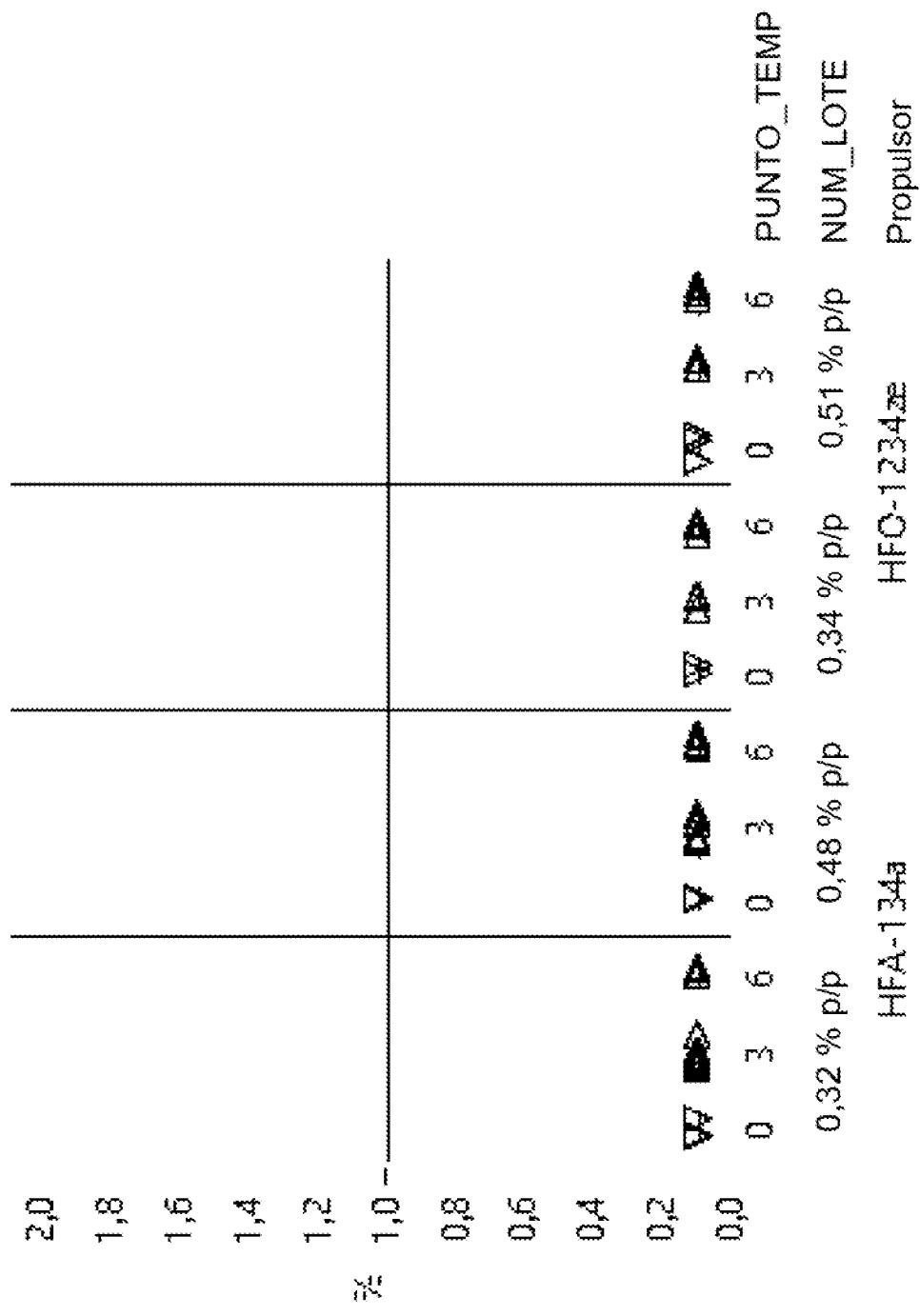


FIG. 13C

Indicador de variabilidad FARMACO = BD, COND\_ALMACEN = 25 °C/60 % HR  
 Gráfico de variabilidad para resultado

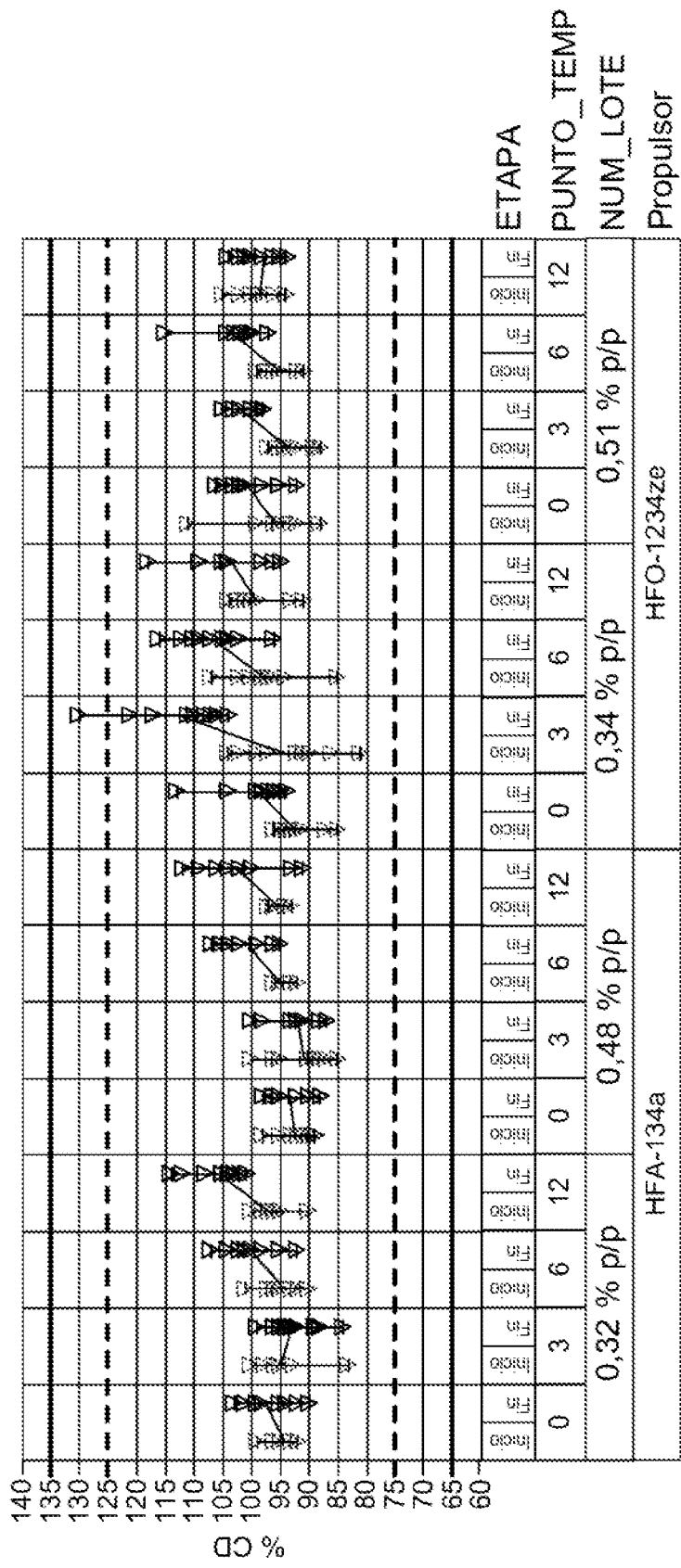
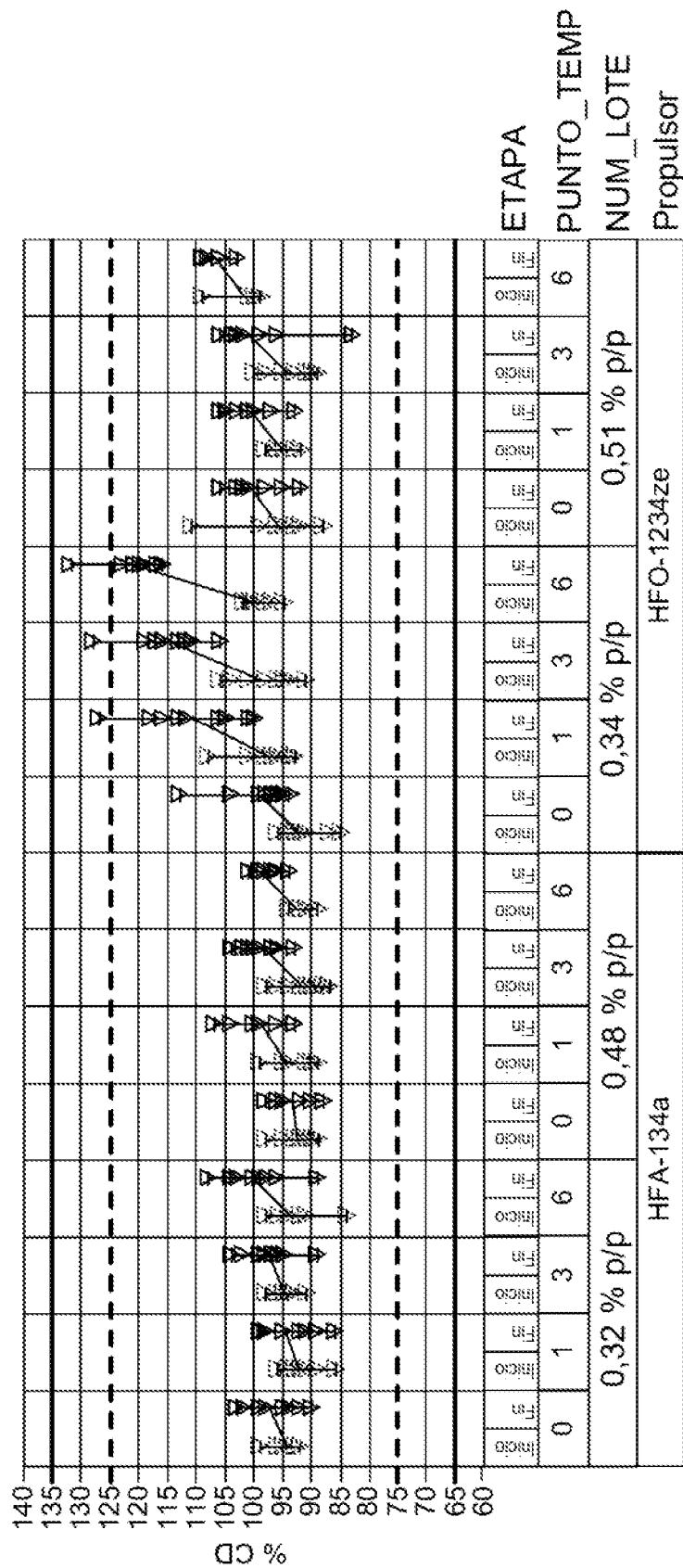


FIG. 14A

Indicador de variabilidad FÁRMACO = BD, COND\_ALMACEN = 40 °C/75 % HR  
**Gráfico de variabilidad para resultado**



**FIG. 14B**

Indicador de variabilidad FÁRMACO = BD, COND\_ALMACEN = 30 °C/65 % HR  
 Gráfico de variabilidad para resultado

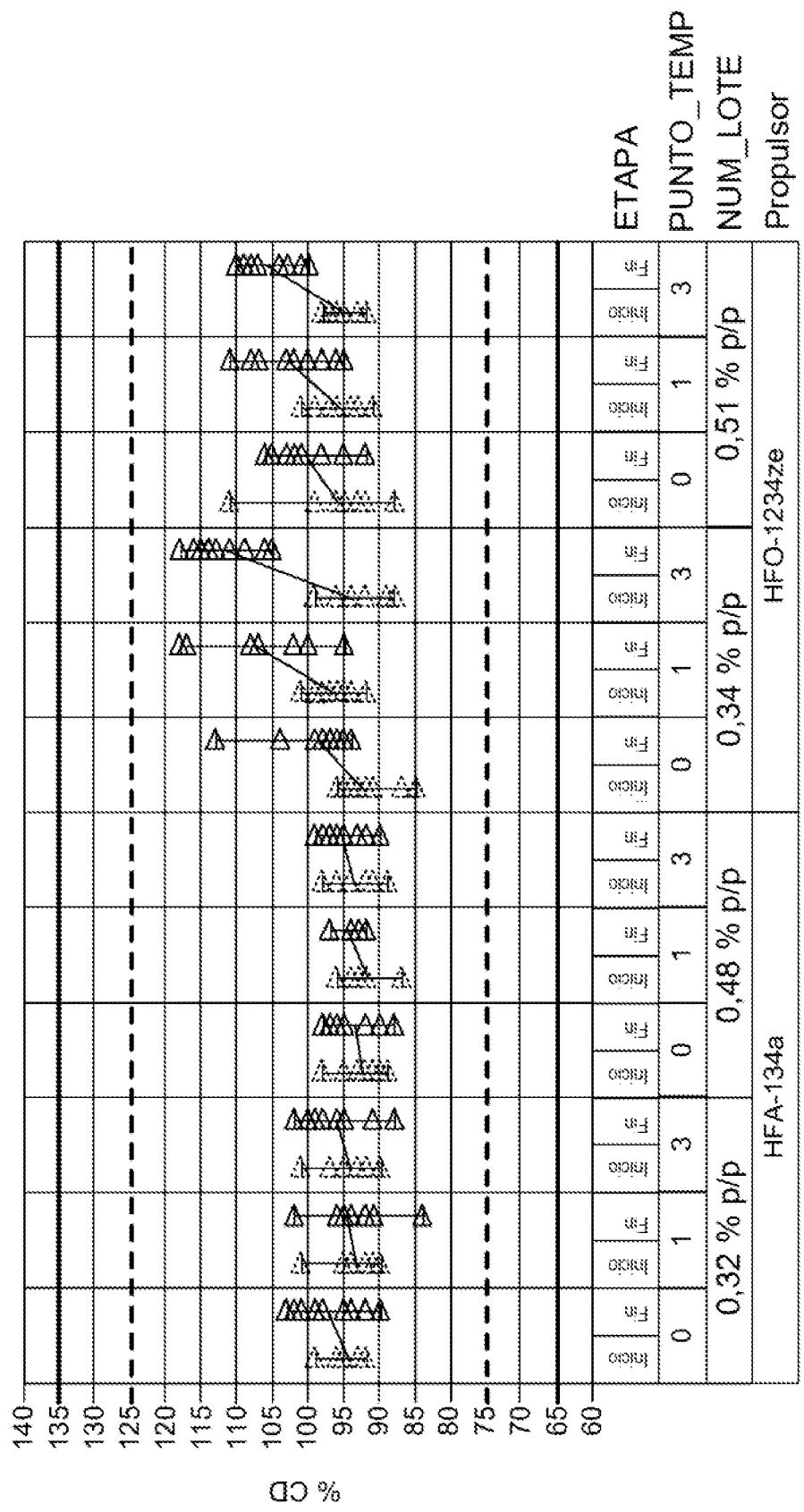
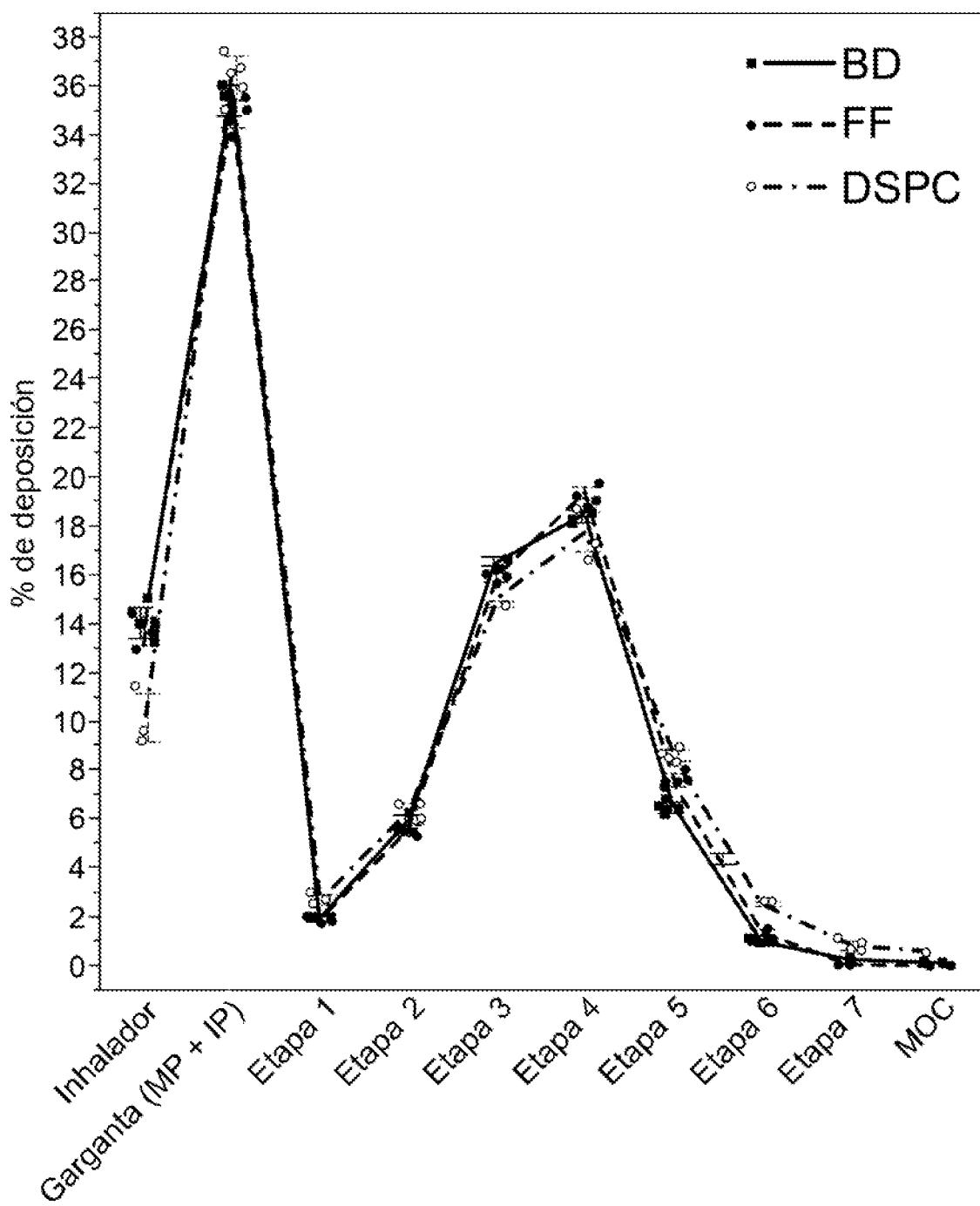


FIG. 14C

**FIG. 15**

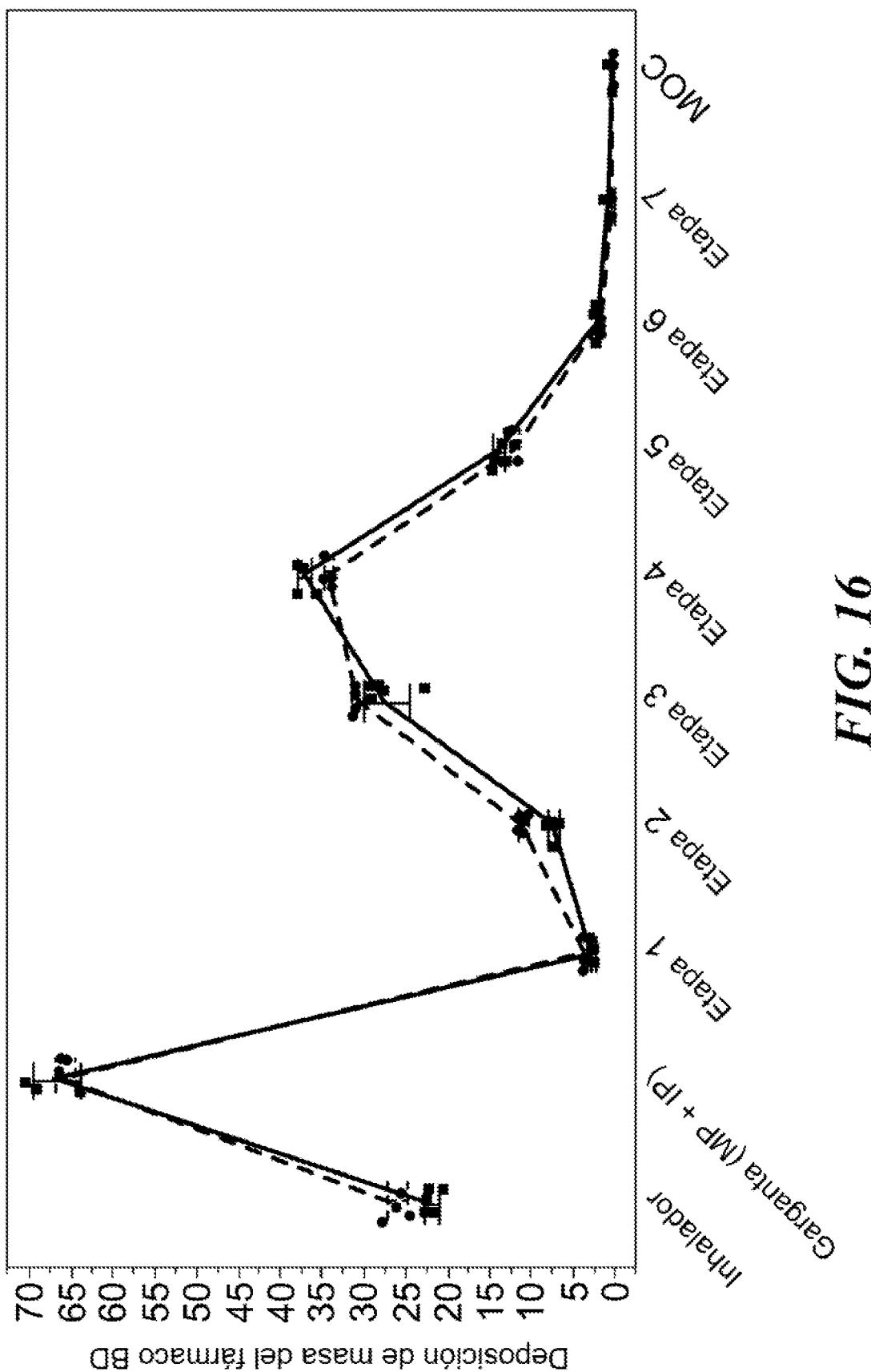


FIG. 17

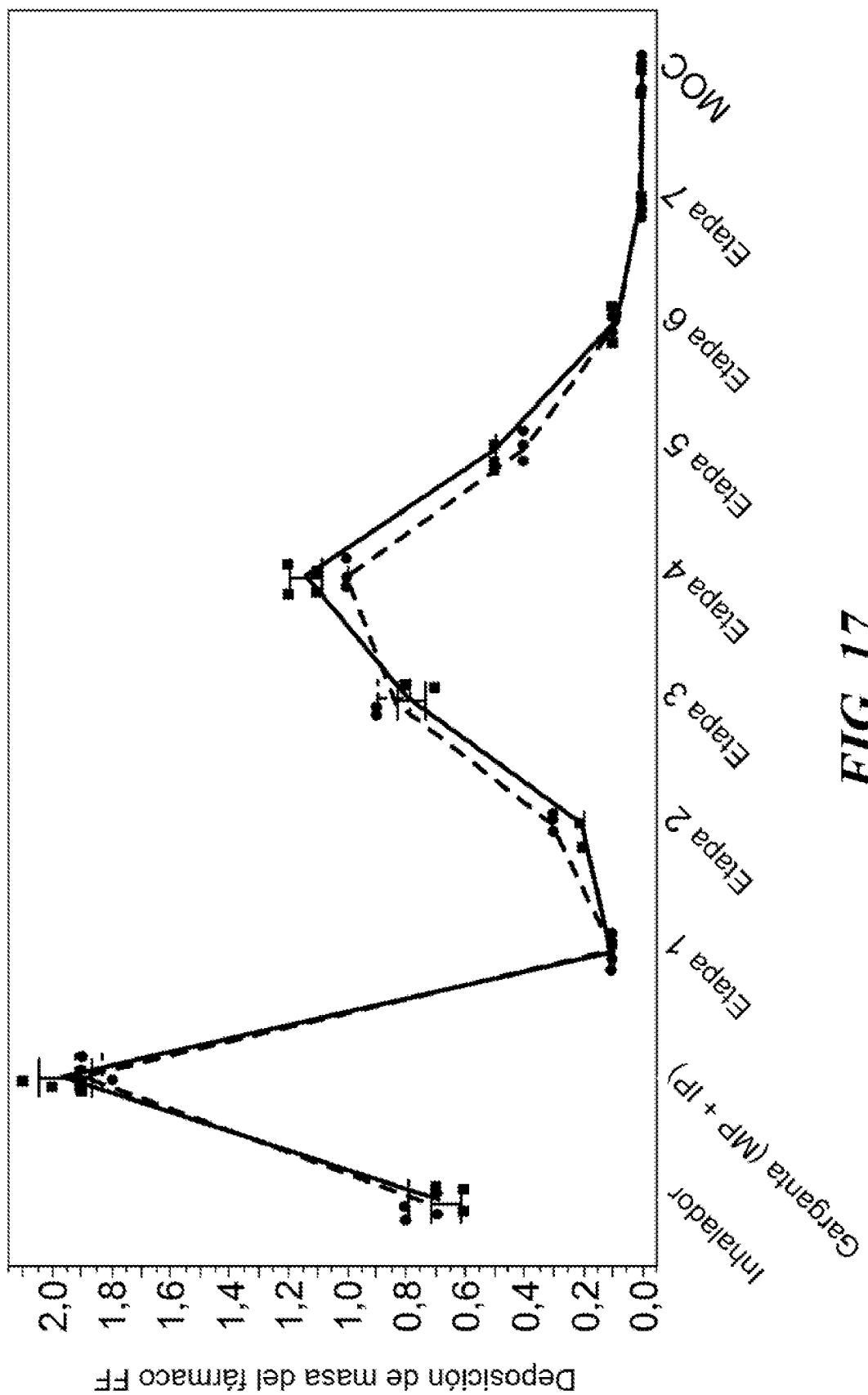
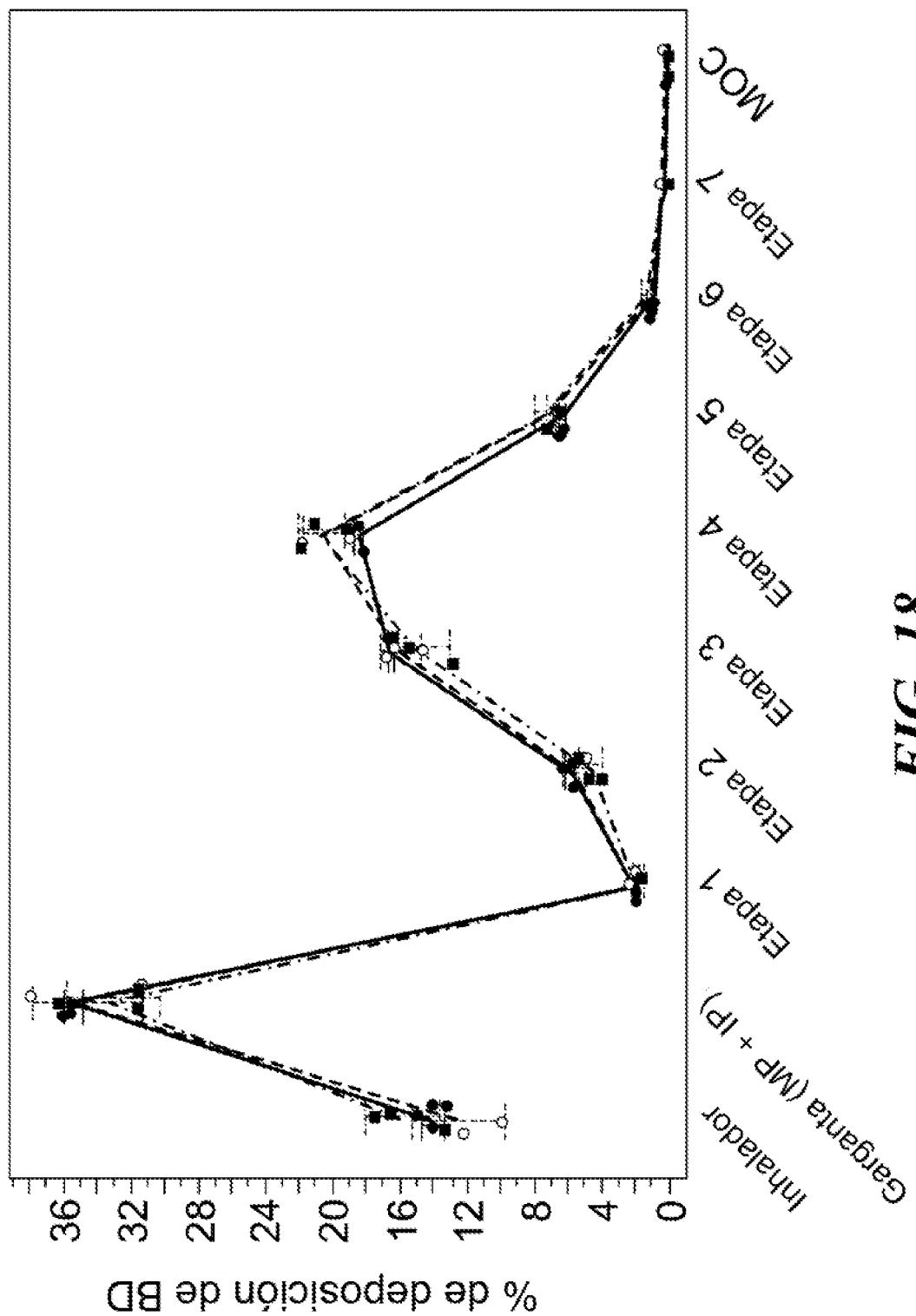
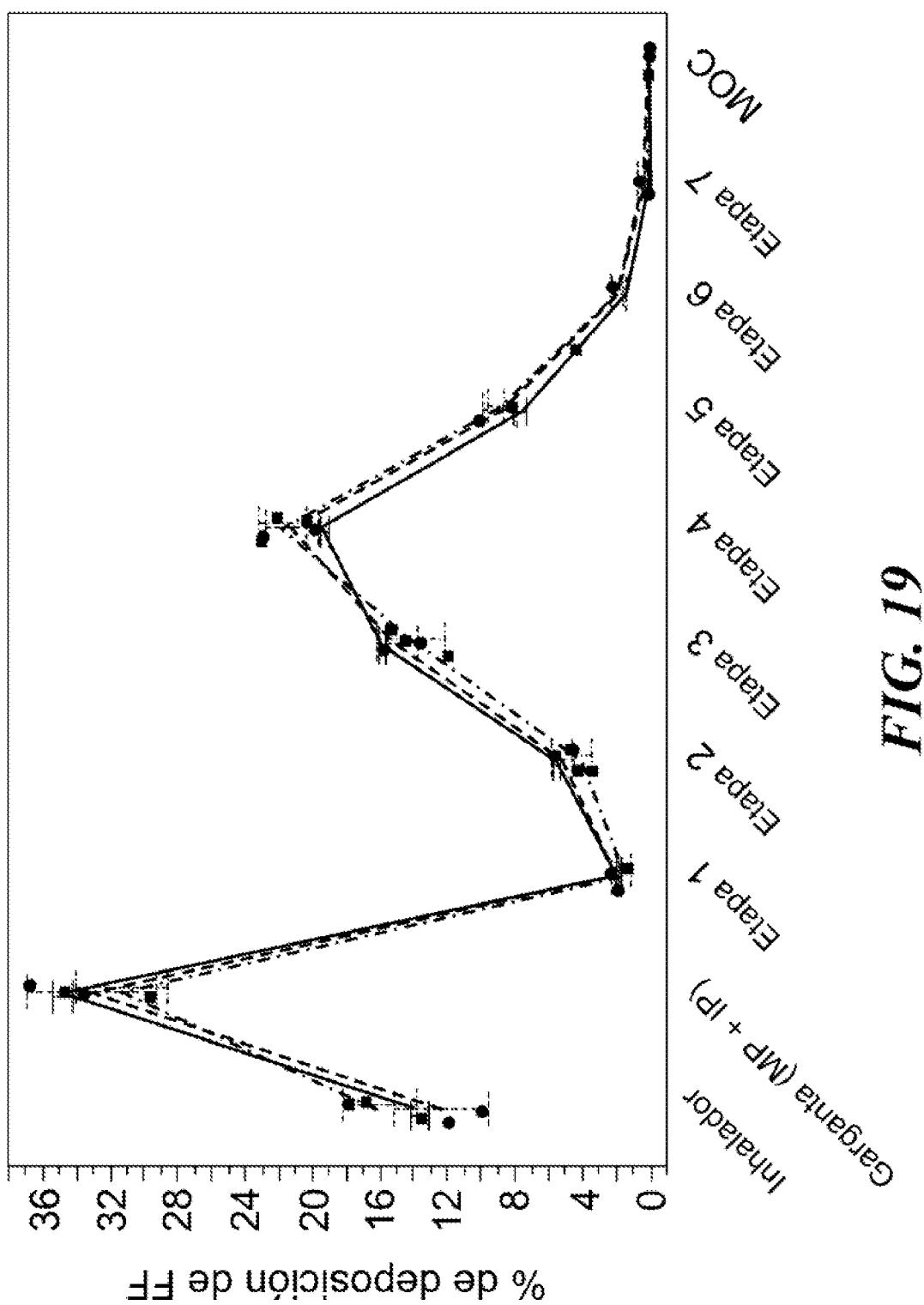


FIG. 18





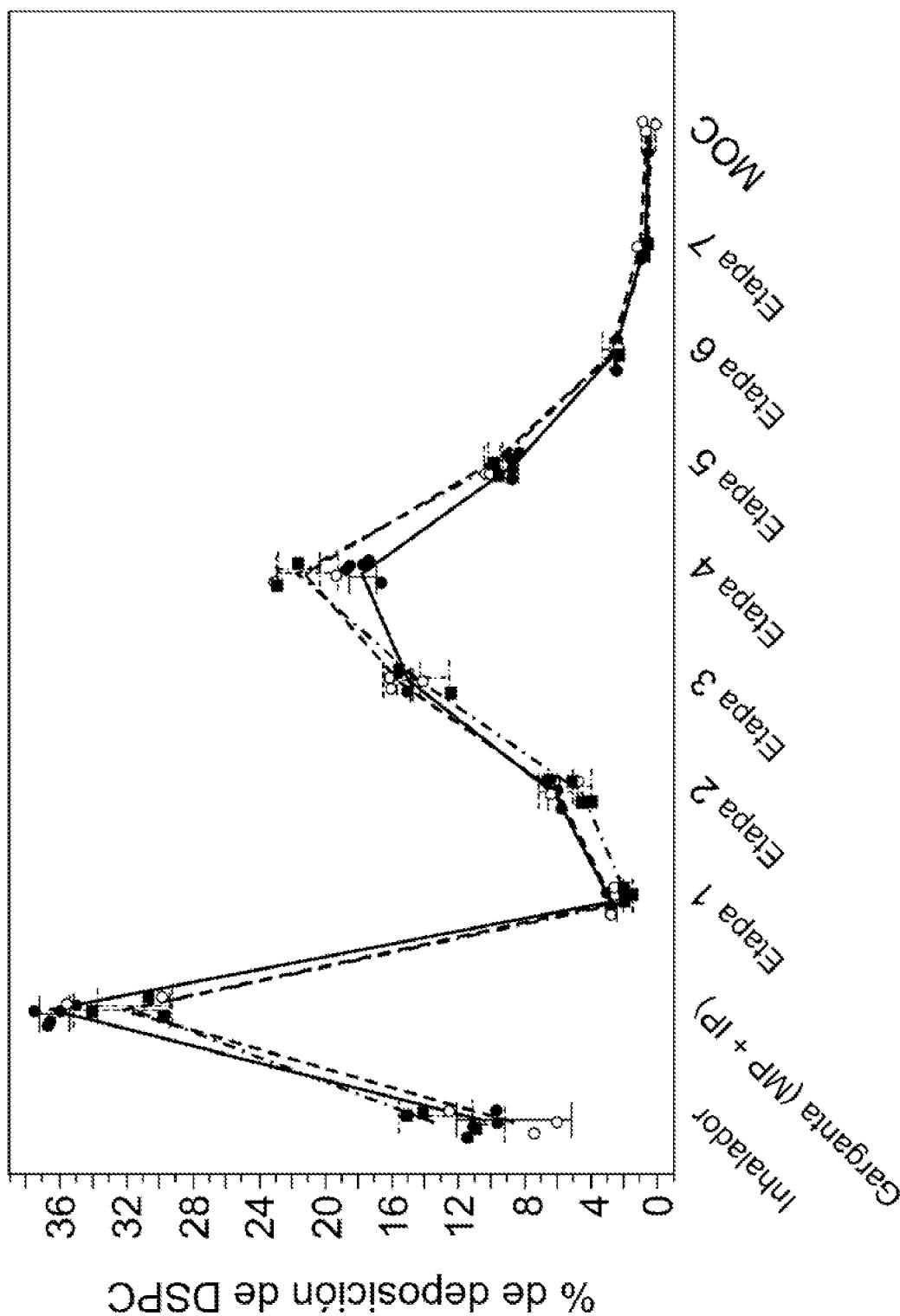


FIG. 20

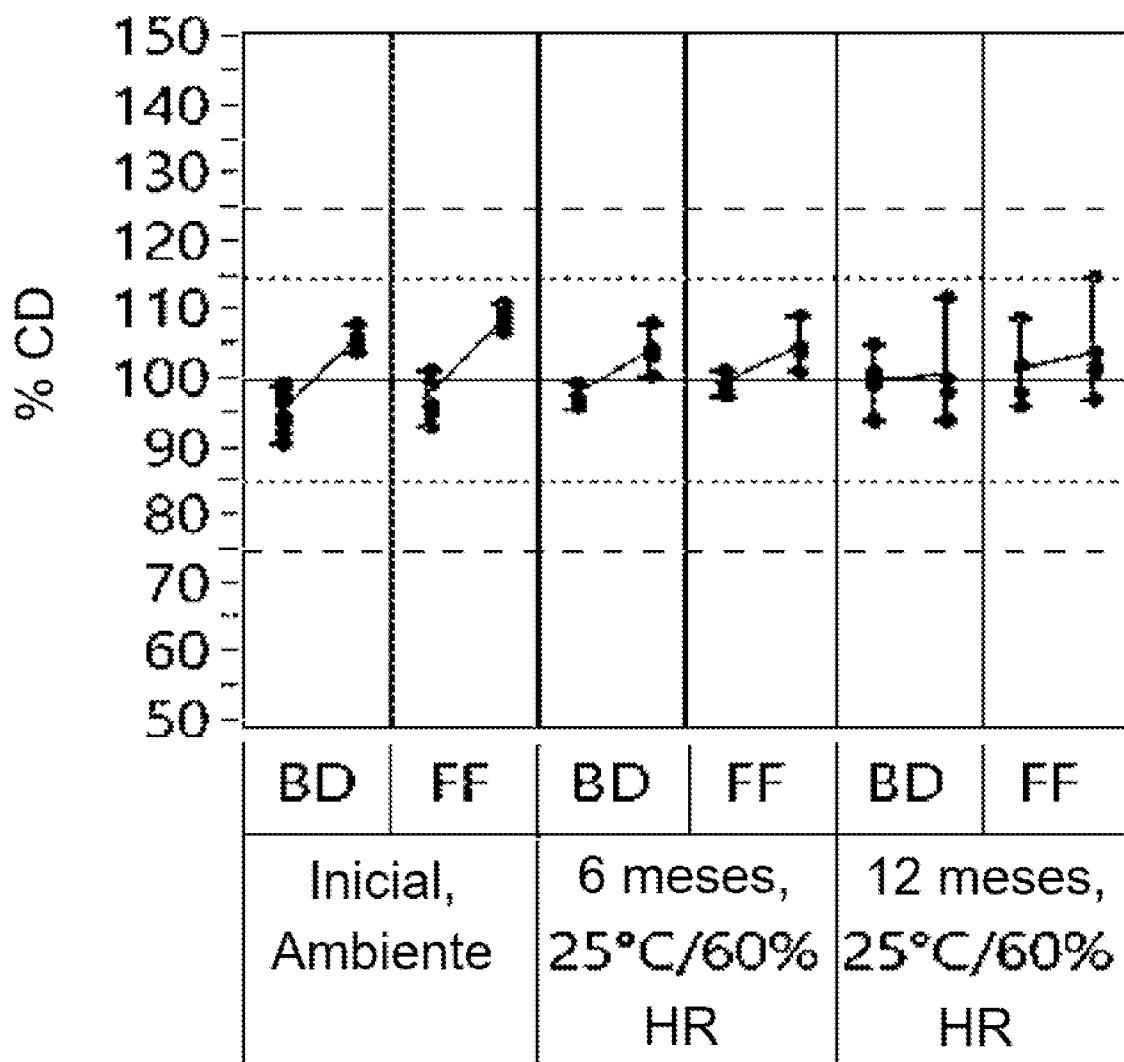
**FIG. 21**

FIG. 22

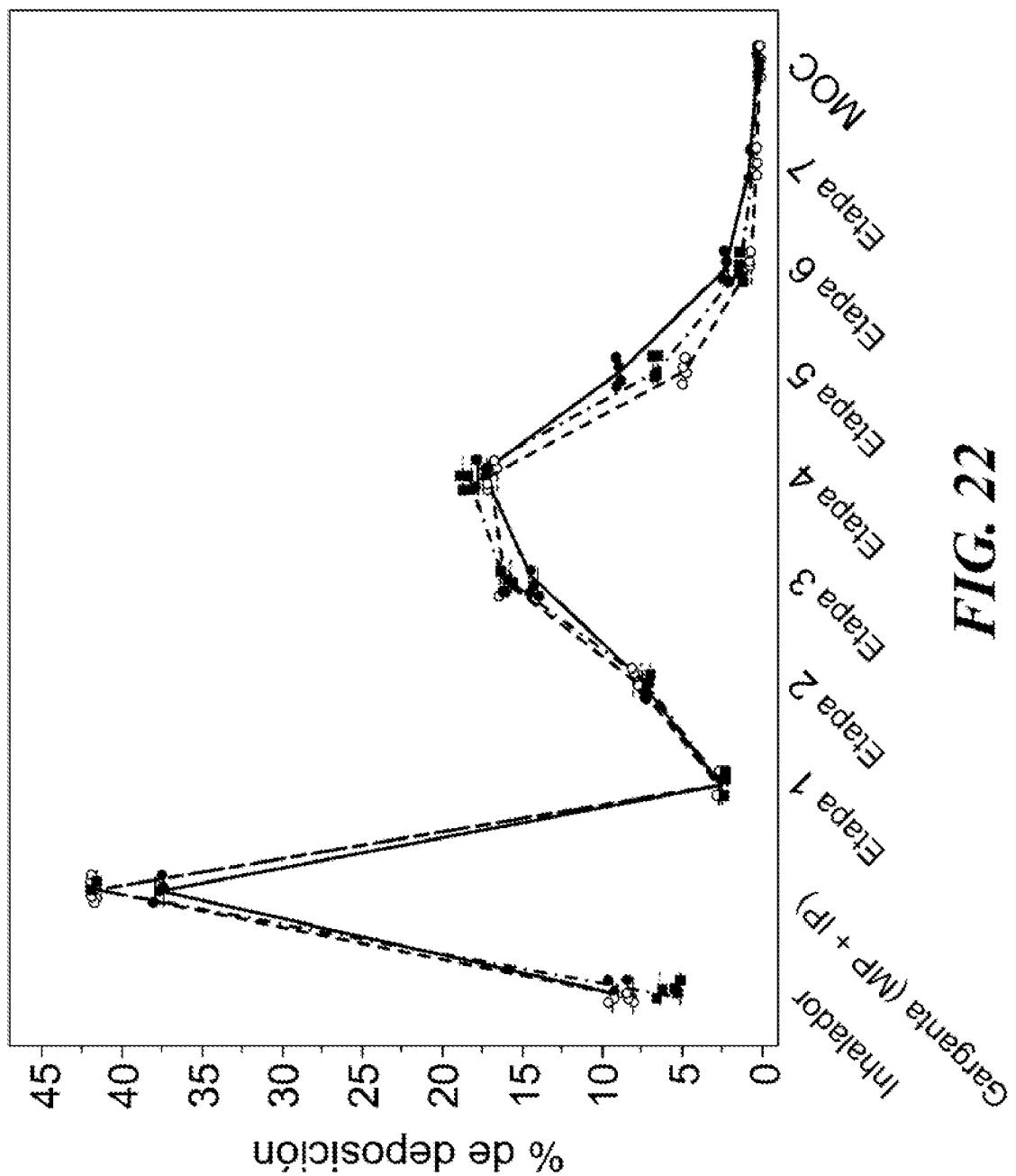
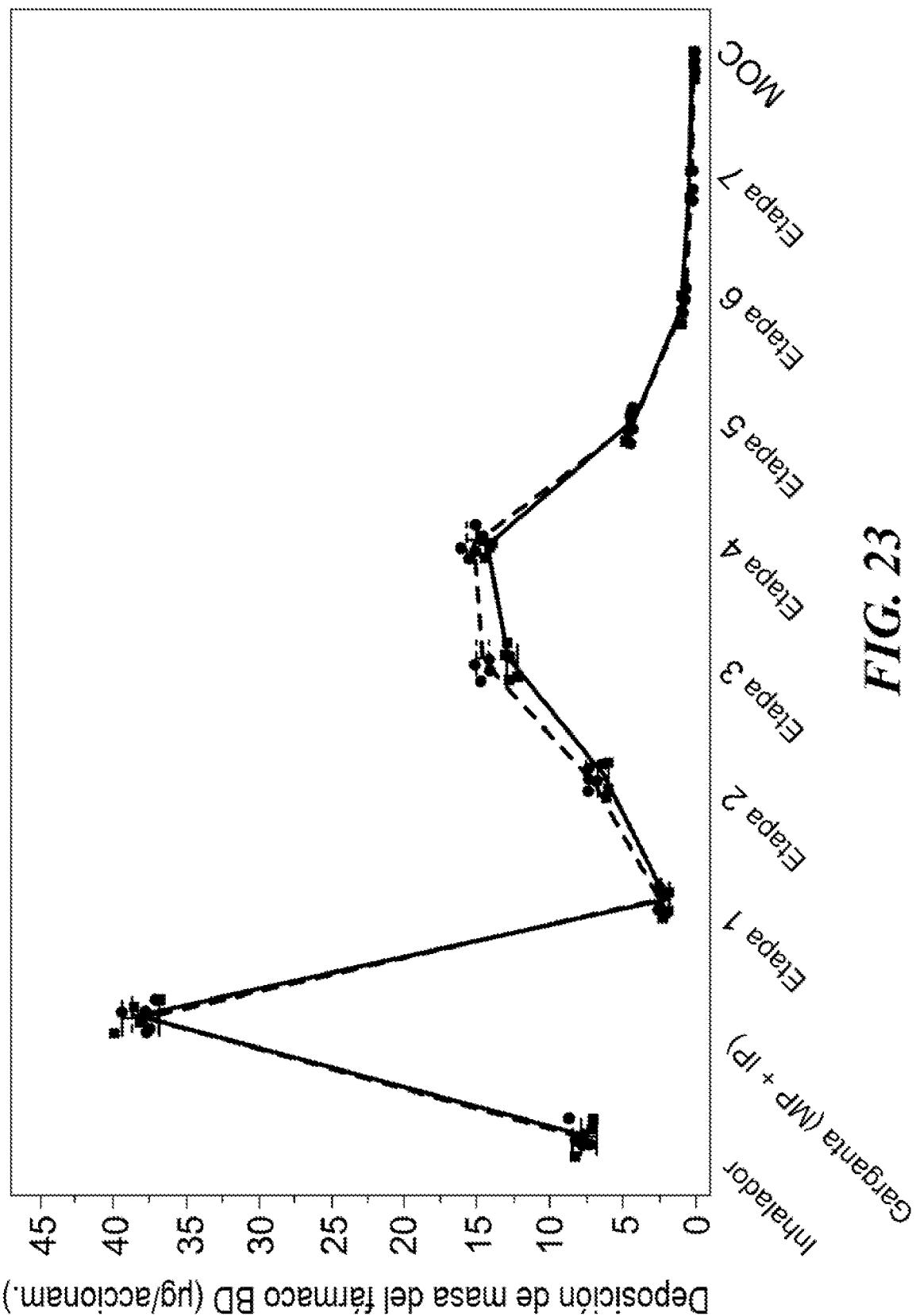
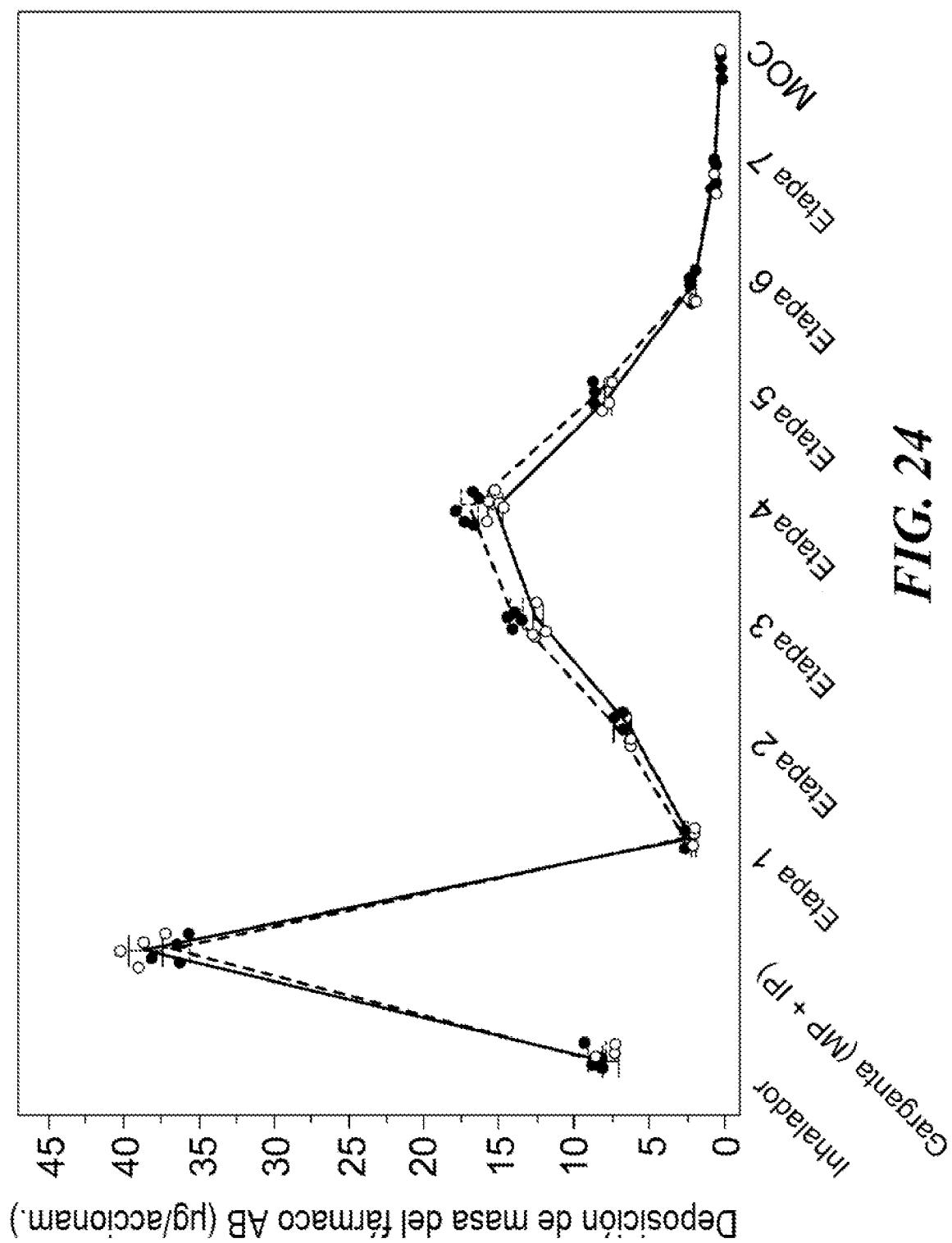
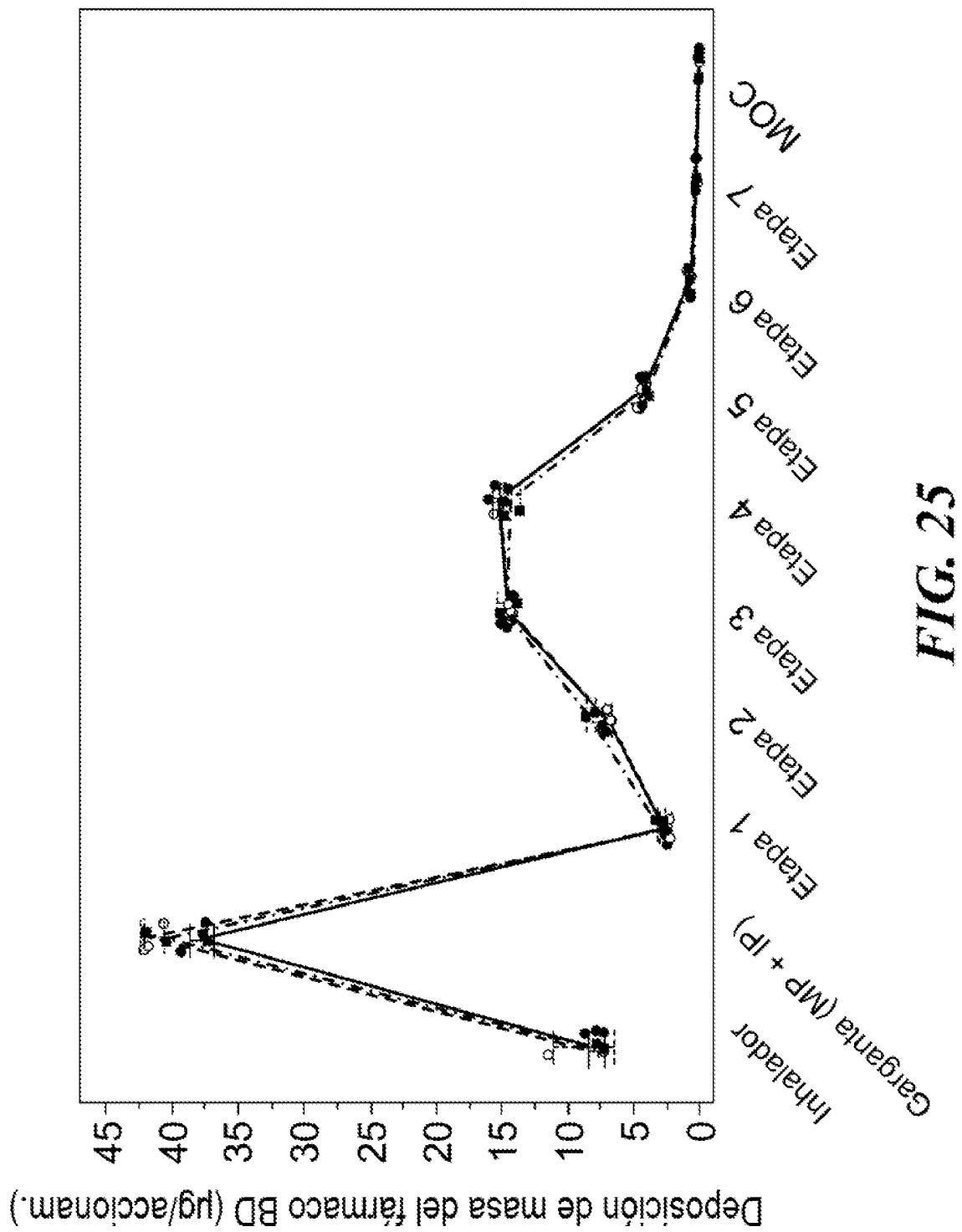


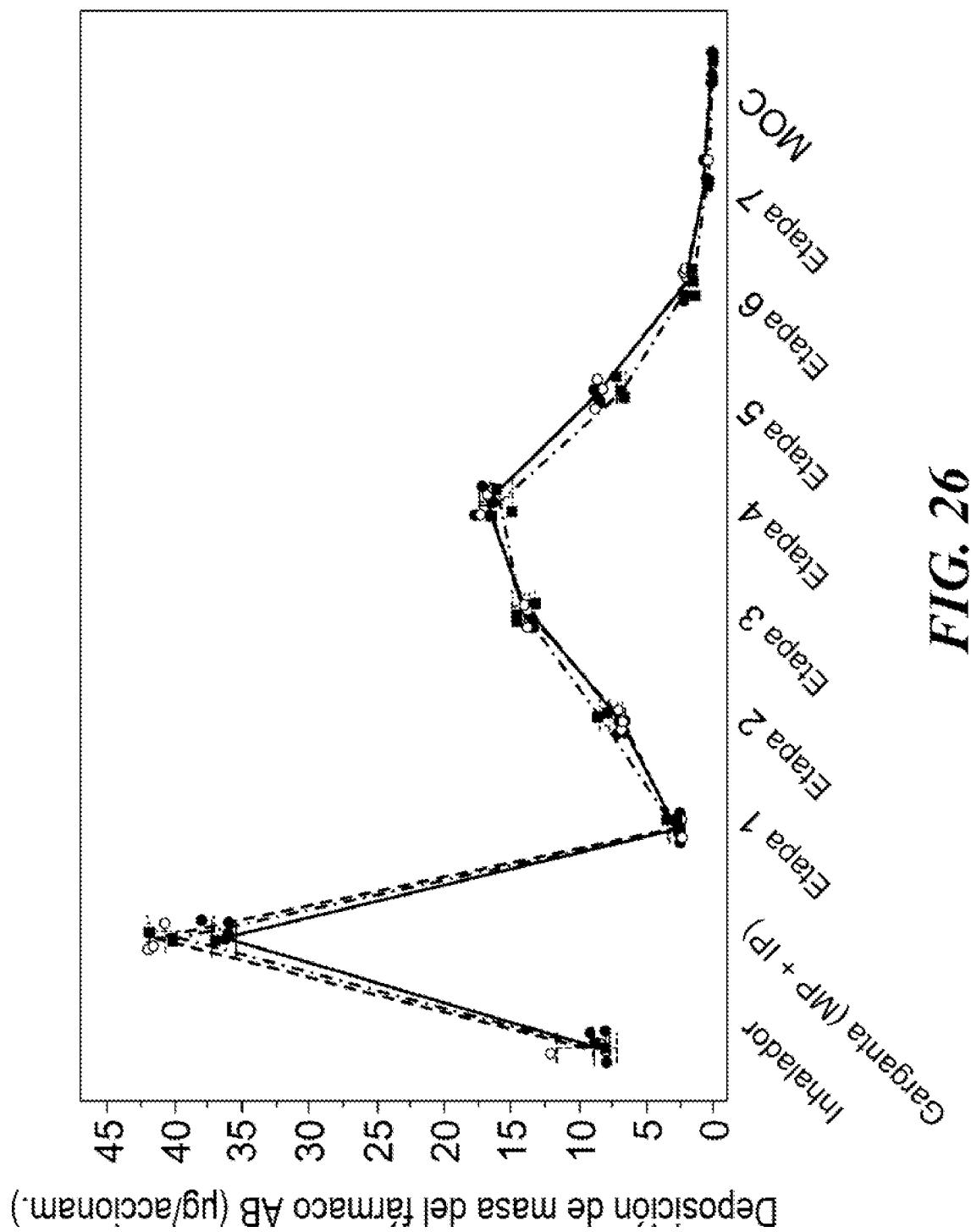
FIG. 23

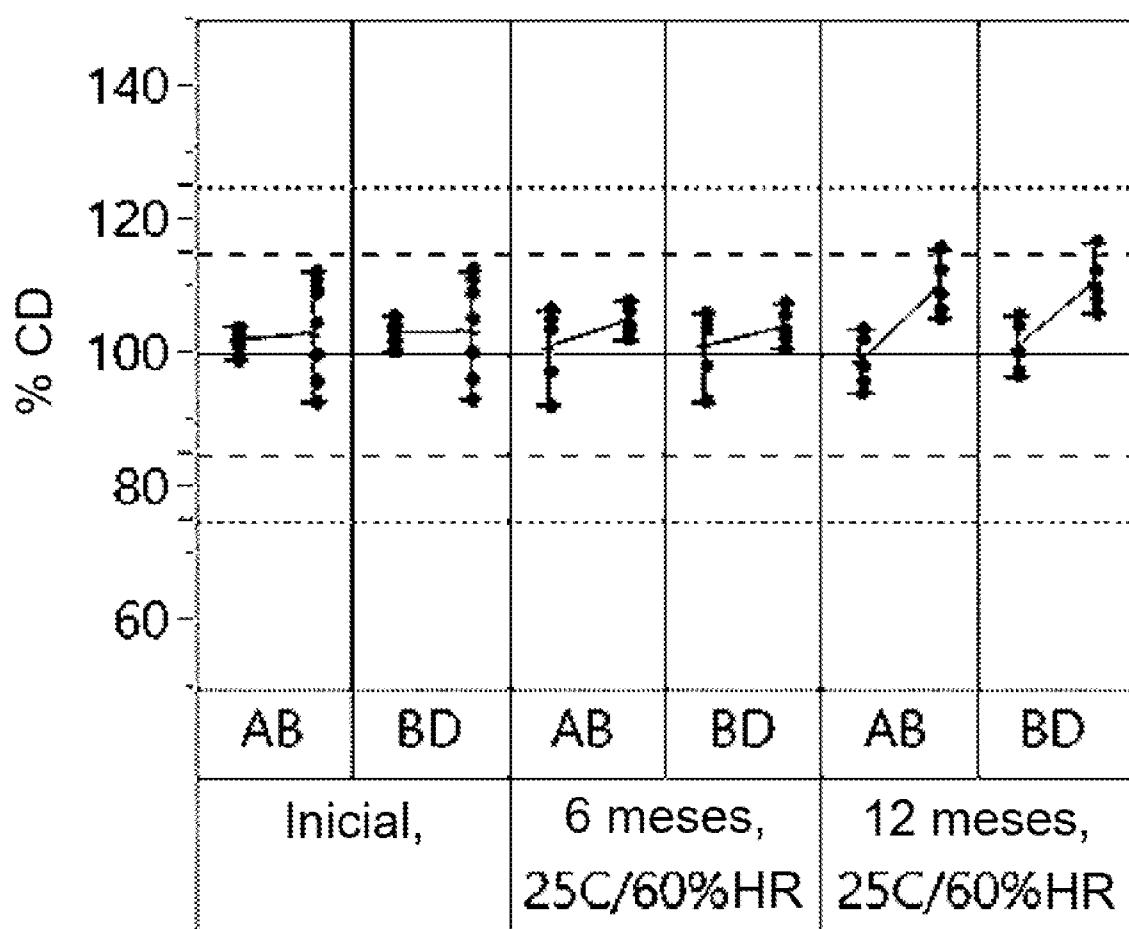


Deposición de masa del fármaco BD ( $\mu\text{g/acciónnam.}$ )

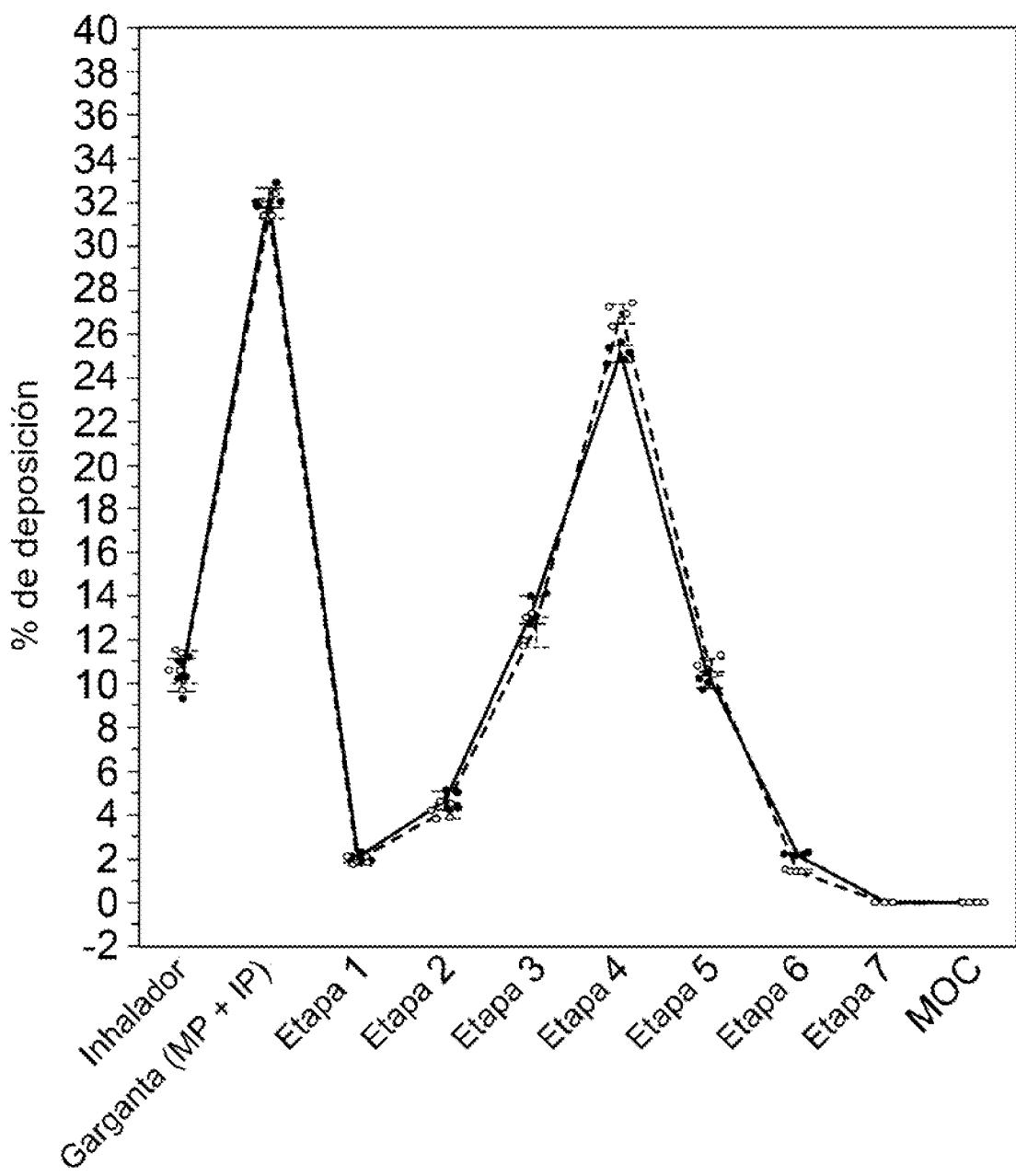








**FIG. 27**



**FIG. 28**

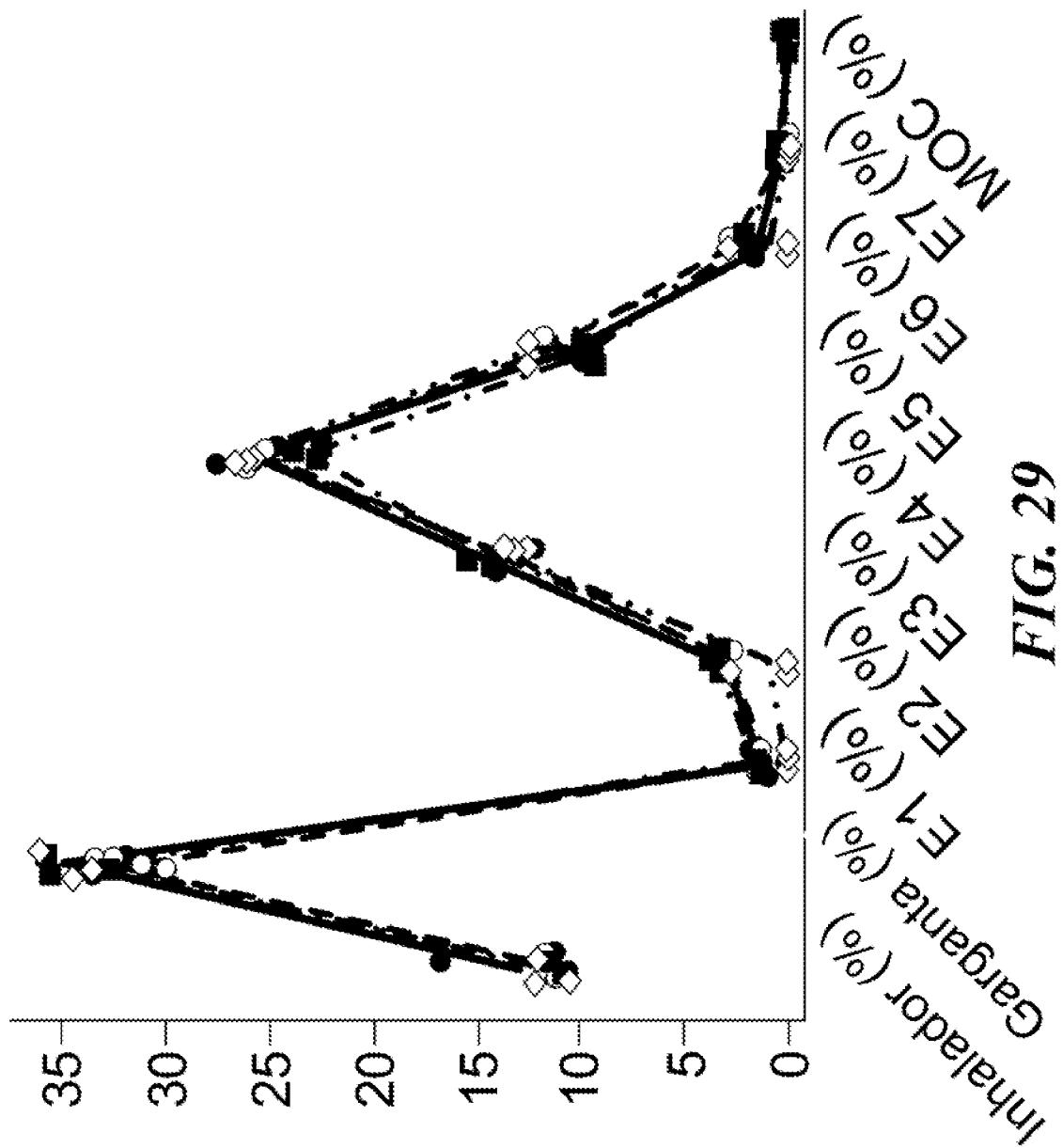
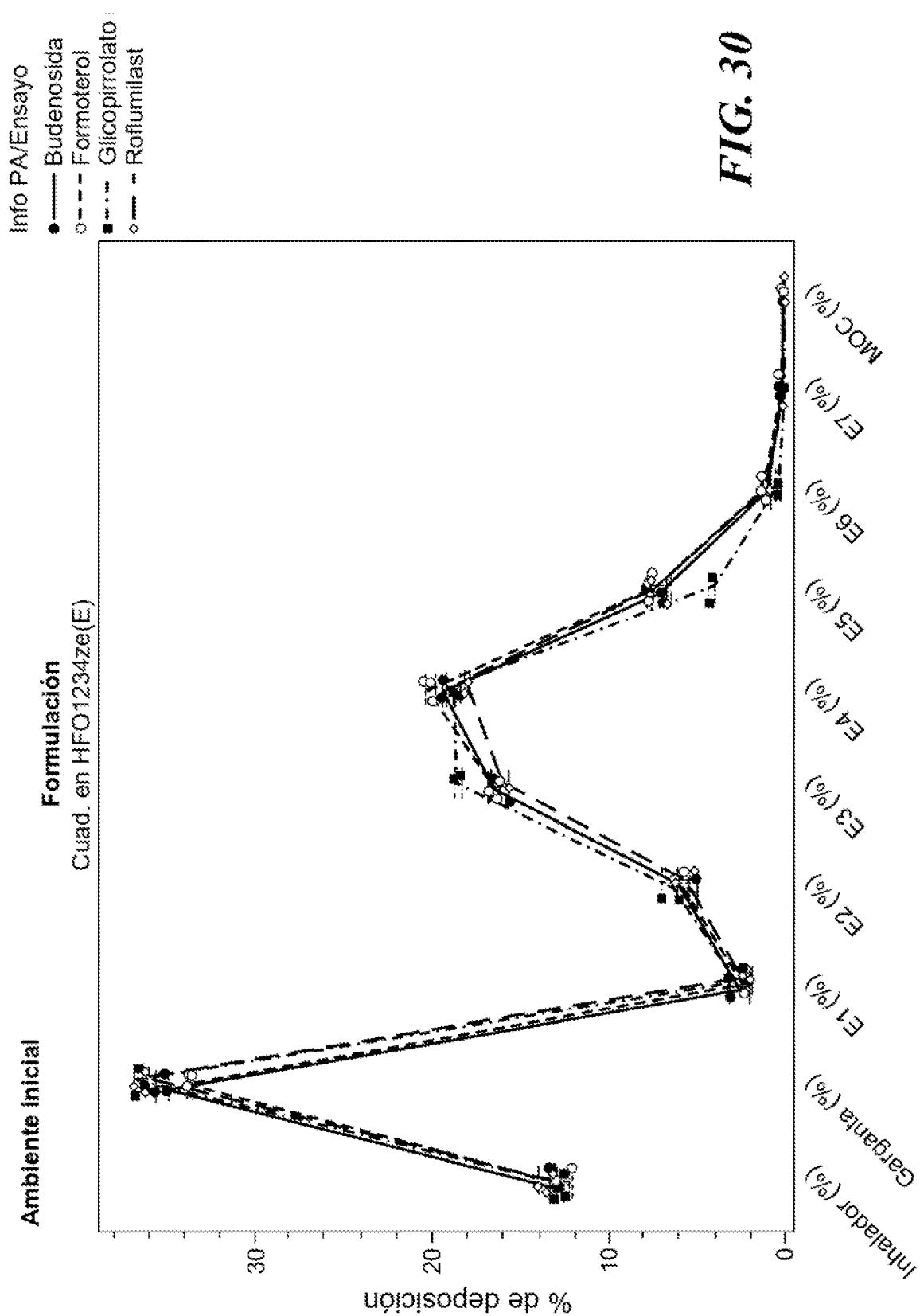
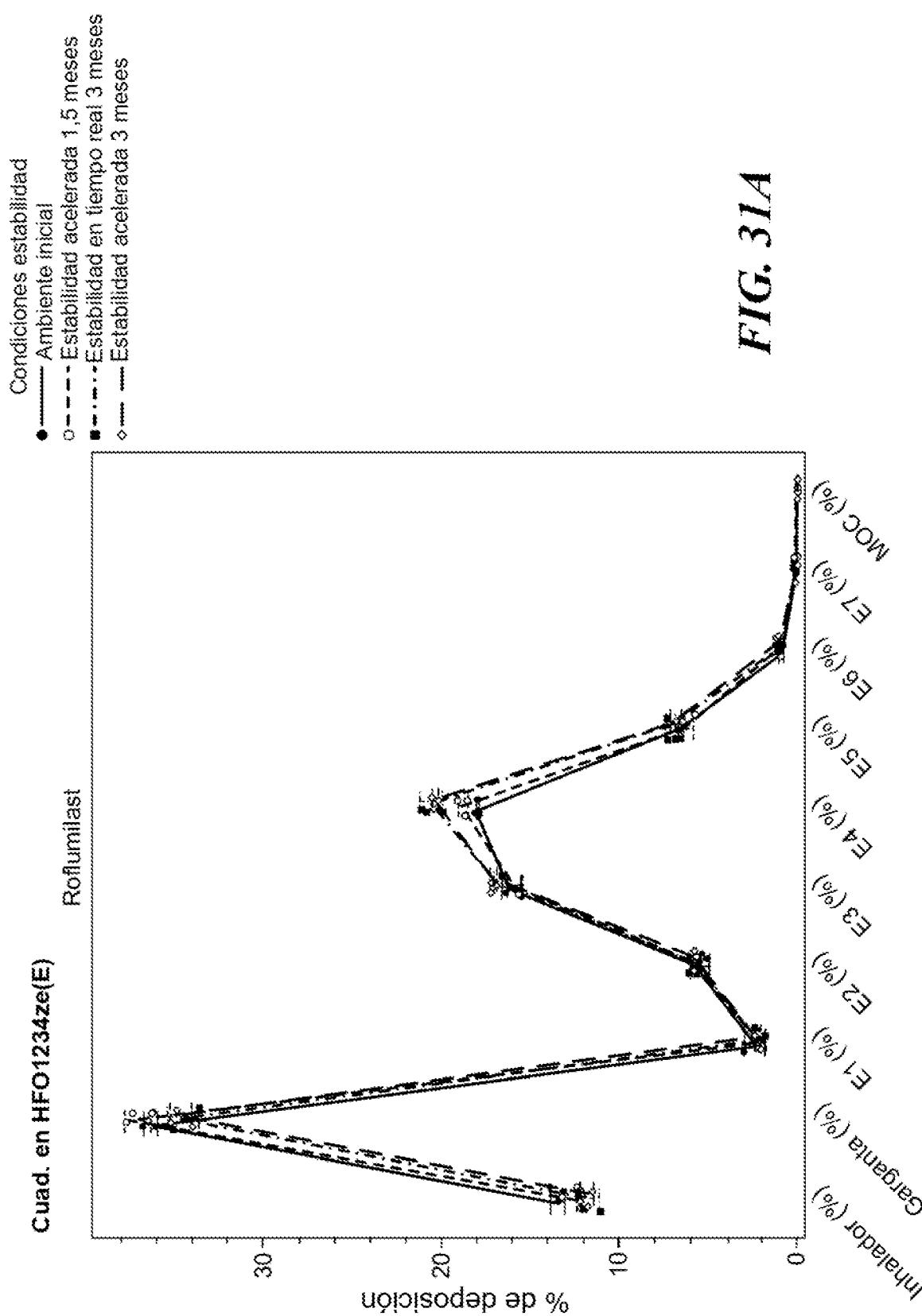


FIG. 30





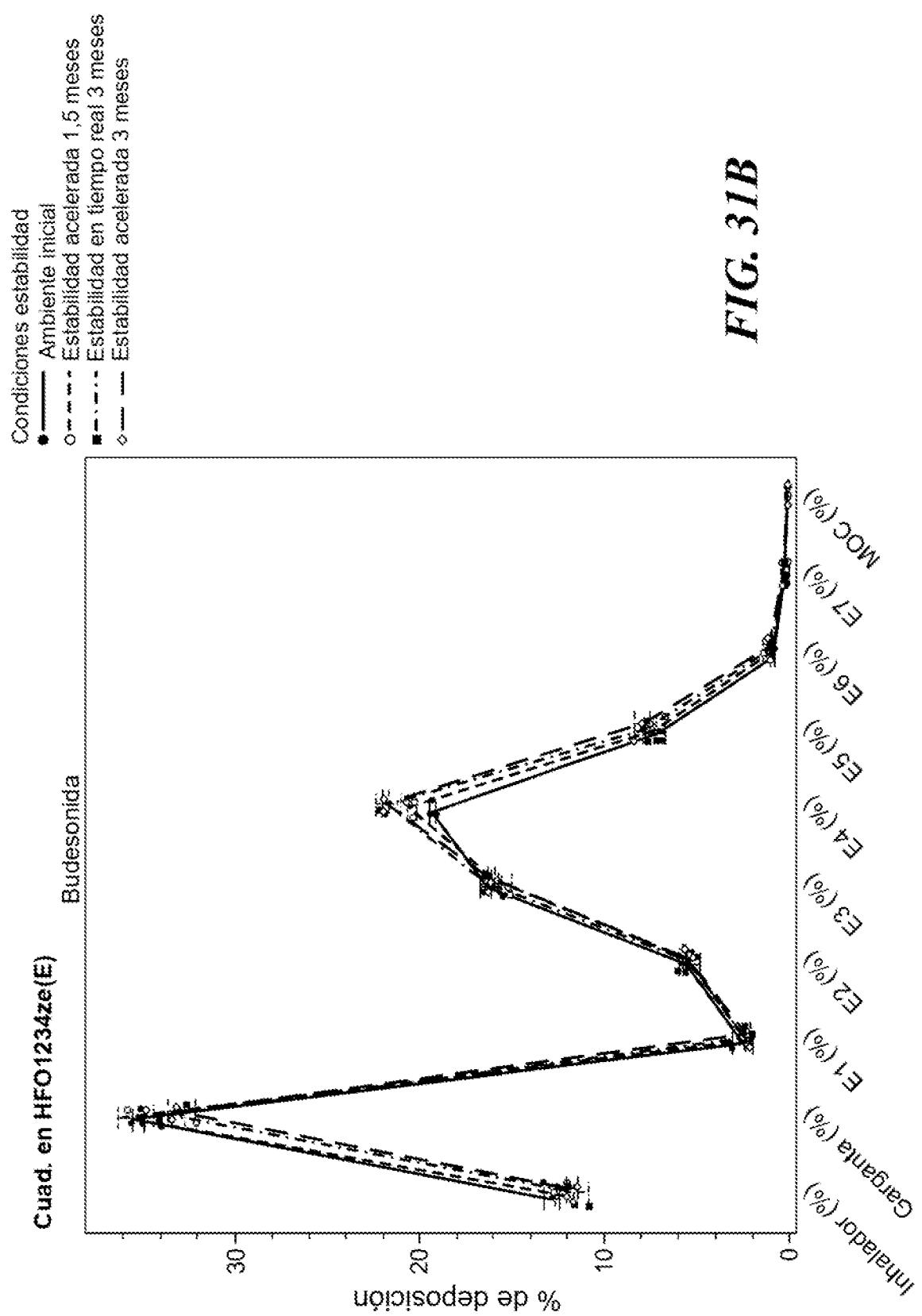


FIG. 31B

FIG. 31C

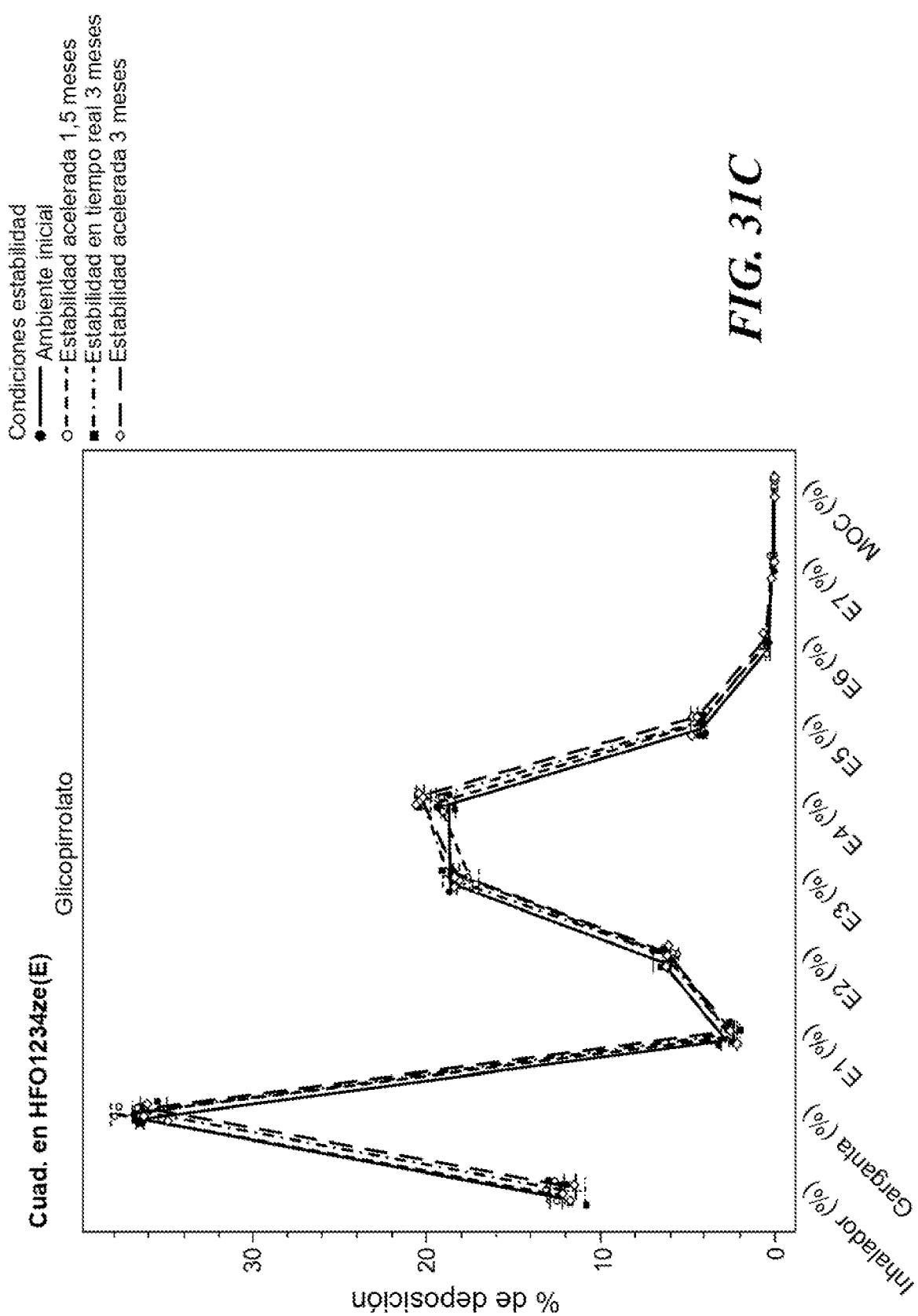


FIG. 31D

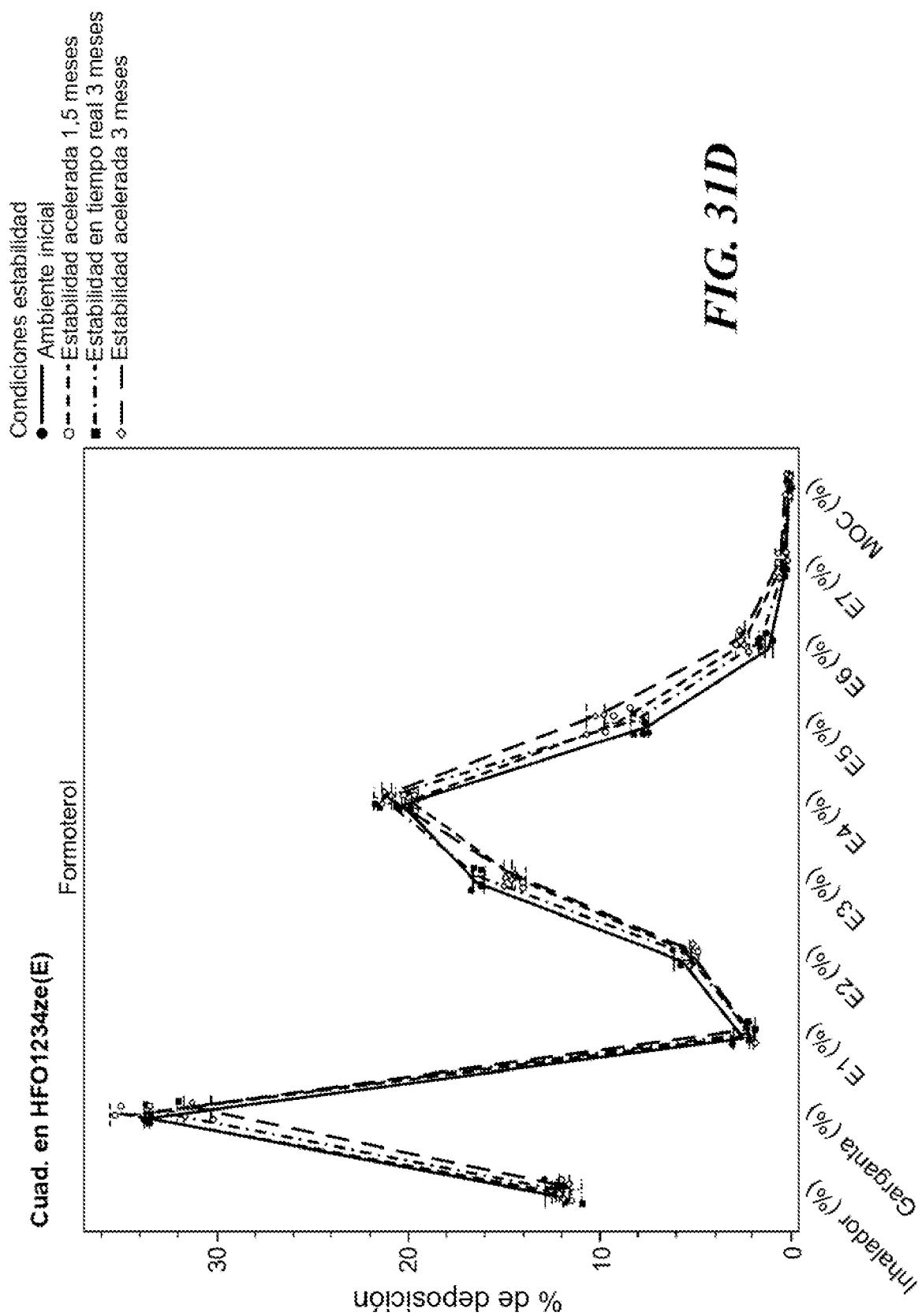
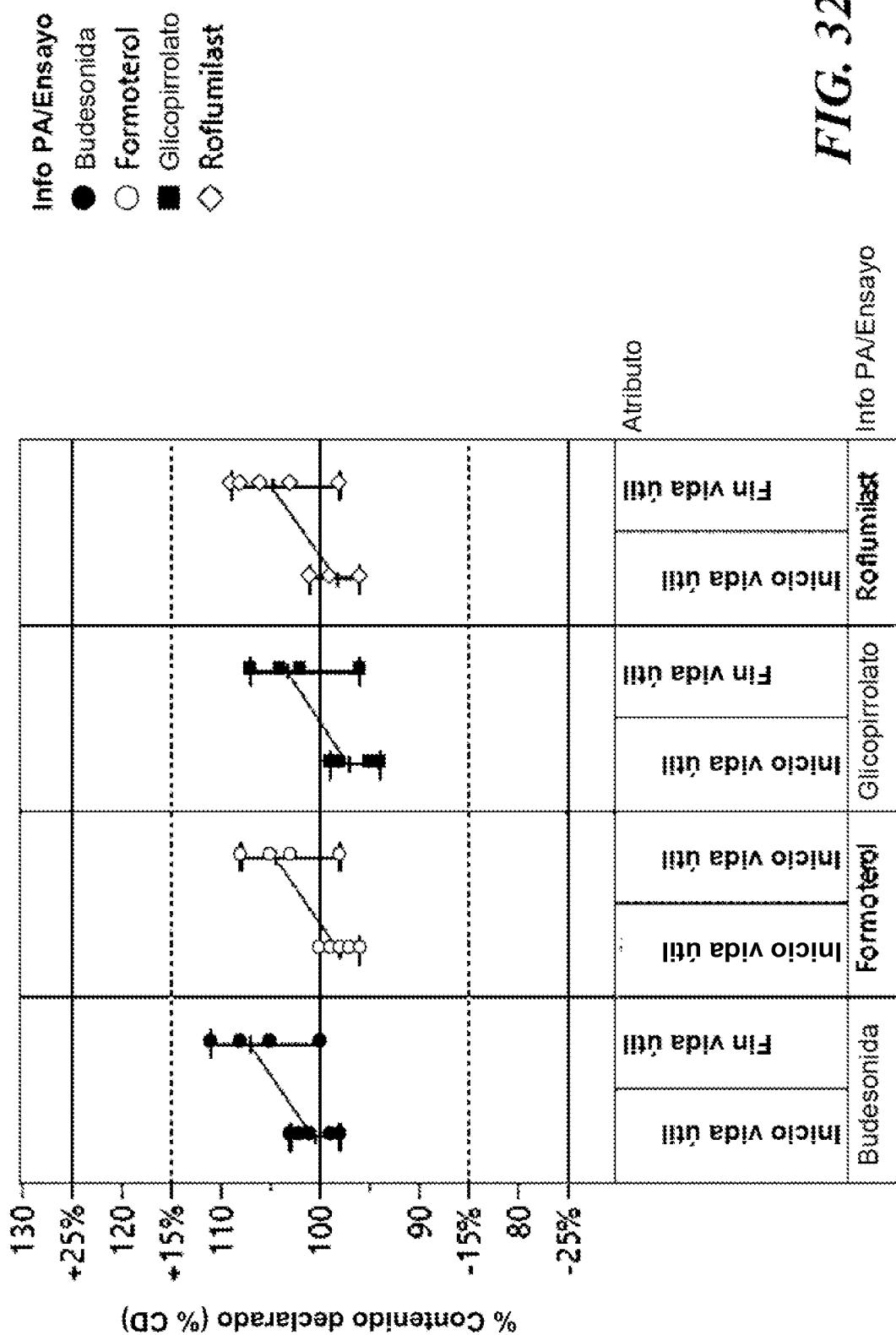
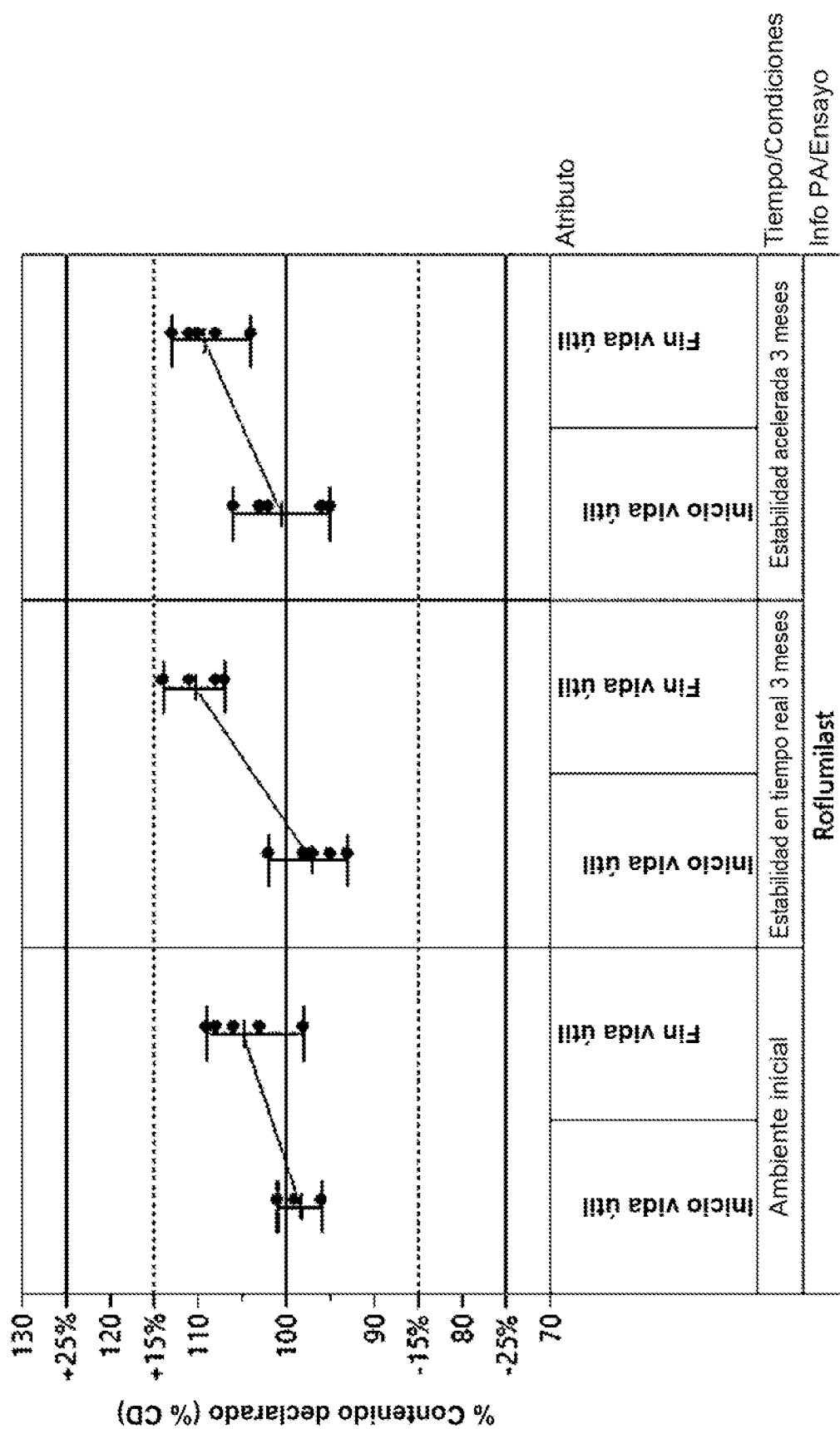


FIG. 32





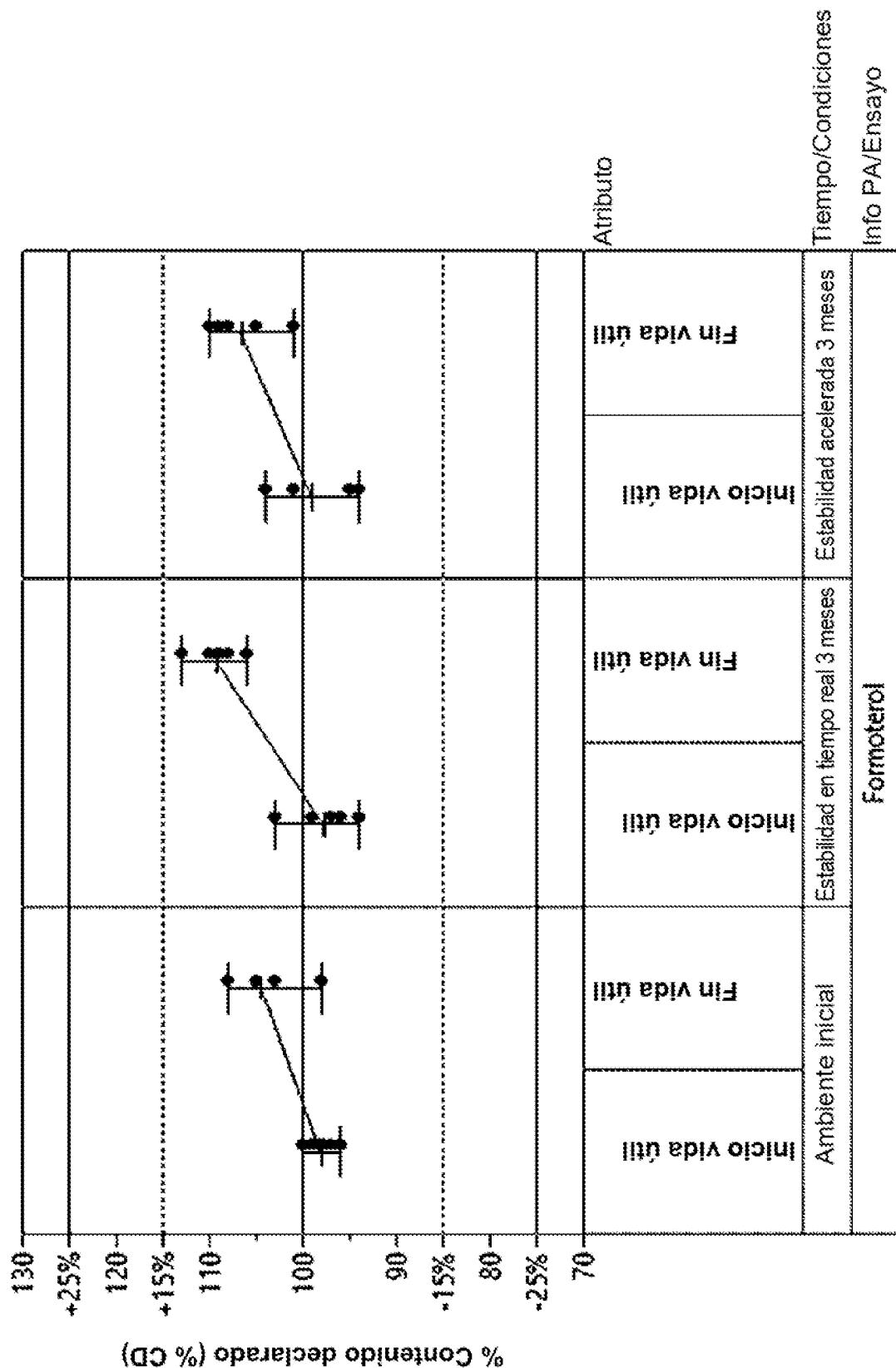


FIG. 33B

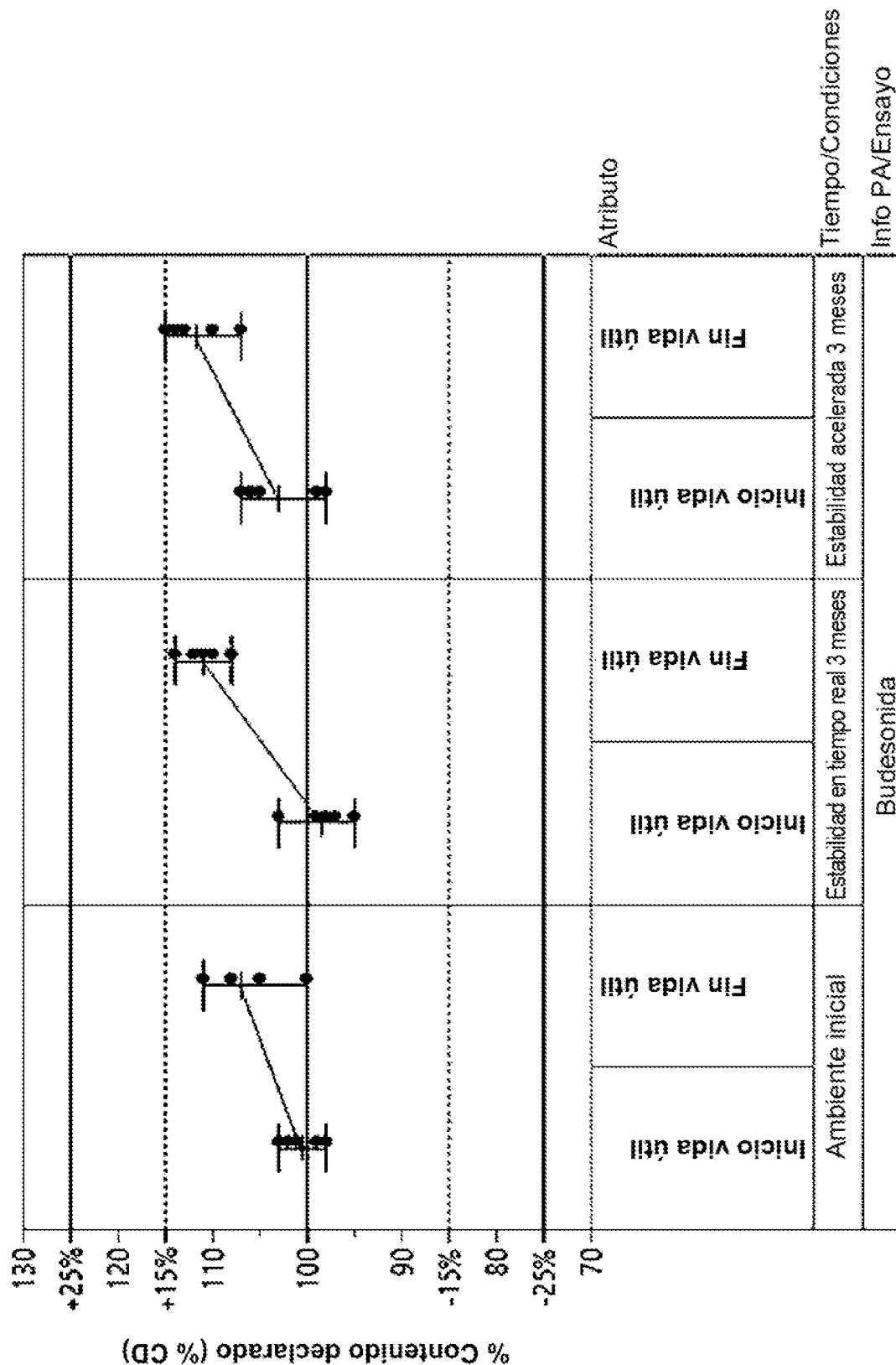


FIG. 33C

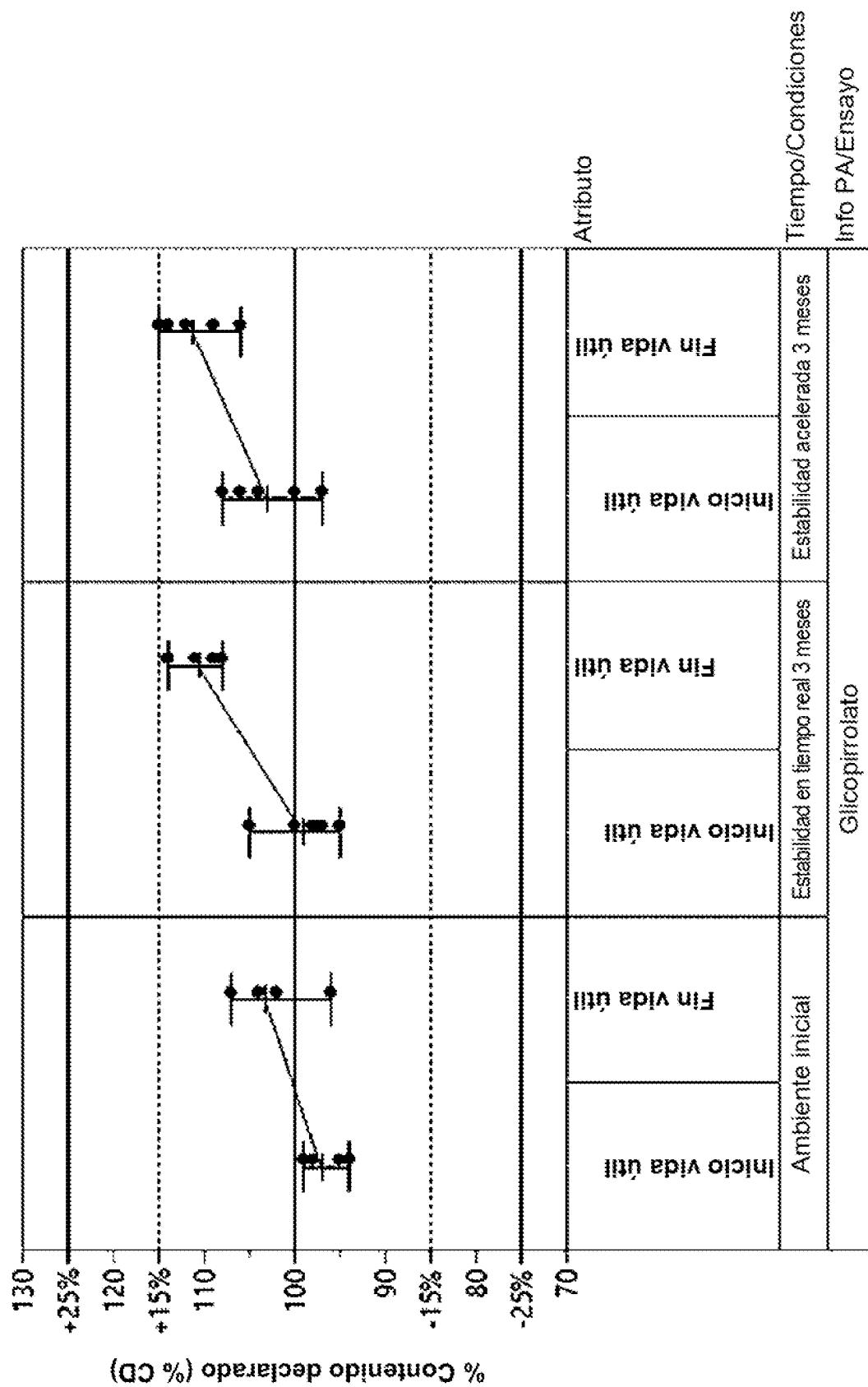


FIG. 33D

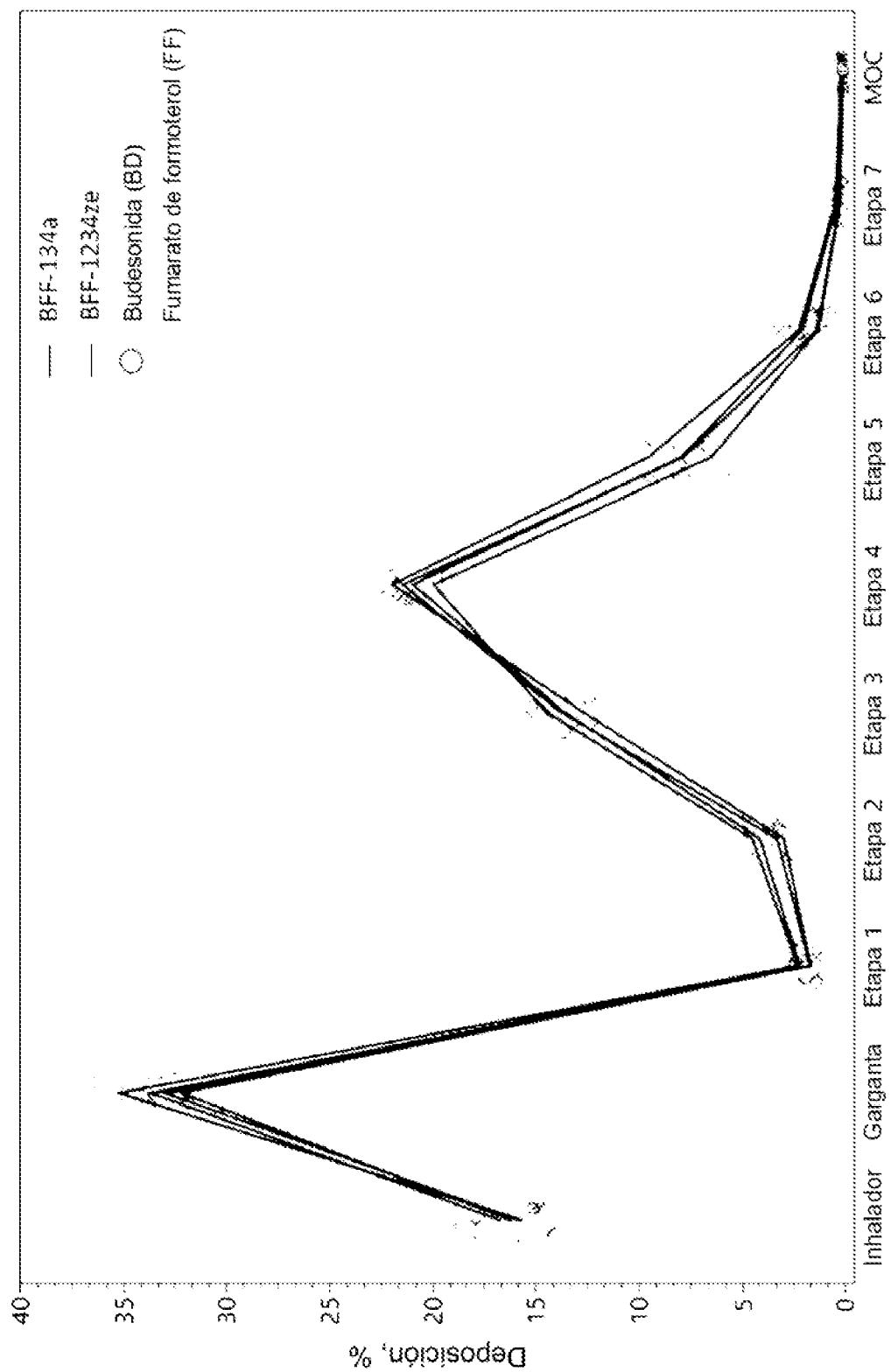


FIG. 34

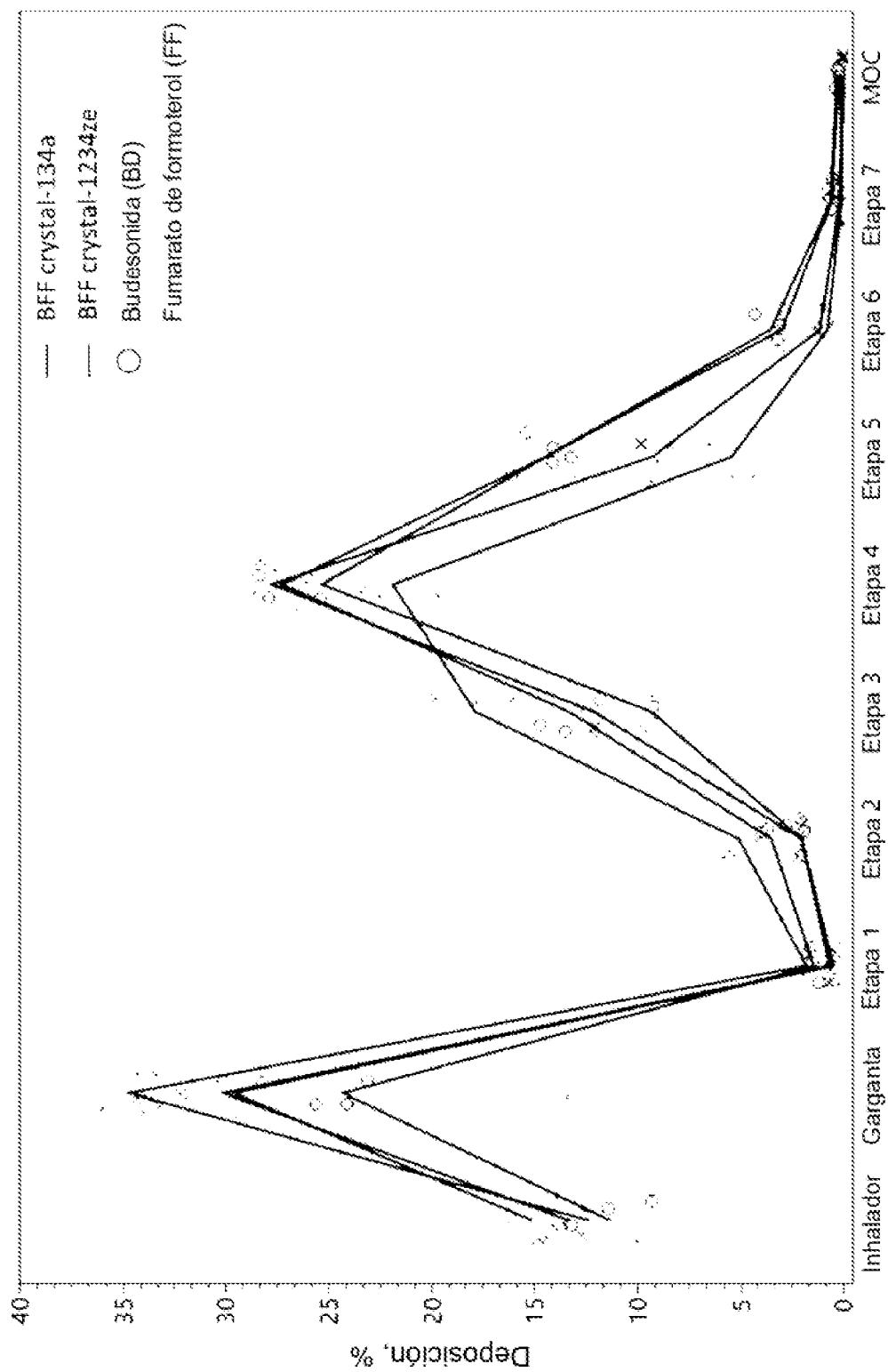


FIG. 35

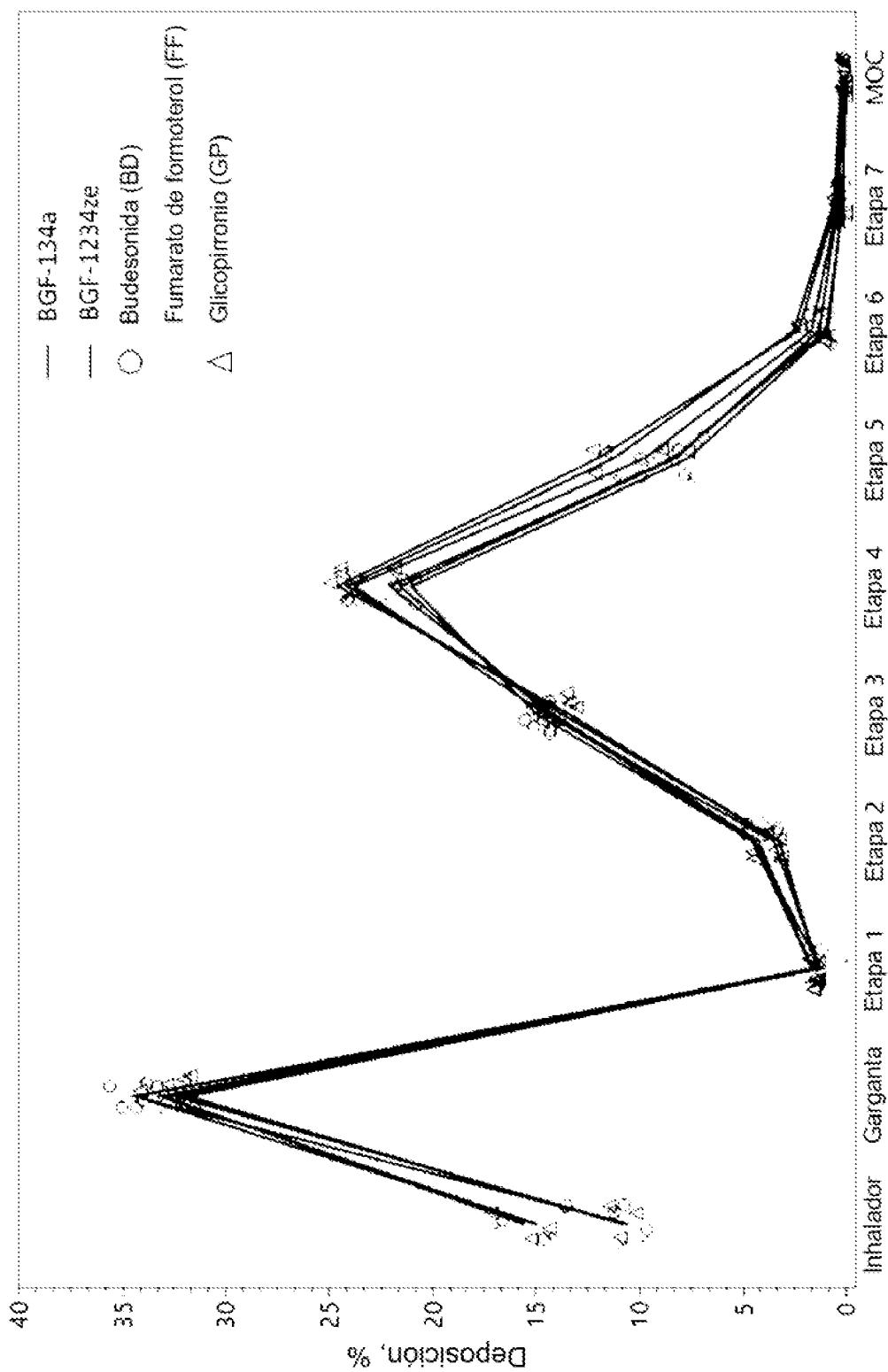


FIG. 36

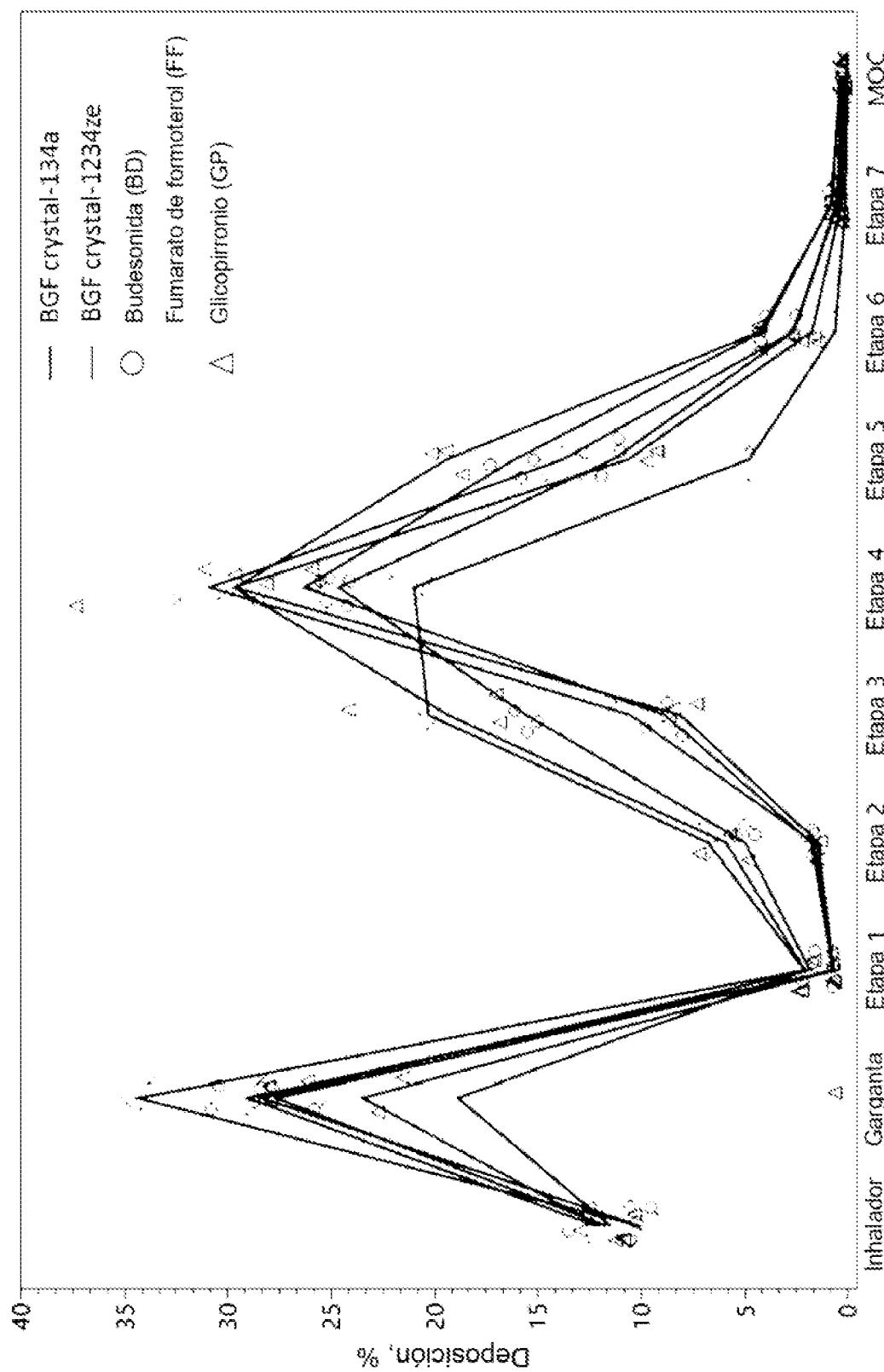


FIG. 37