

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 709**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2022 E 23155432 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 4197528**

54 Título: **Composiciones, métodos y sistemas para el suministro de fármacos en aerosol**

30 Prioridad:

09.07.2021 US 202163220362 P
23.11.2021 US 202163282356 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 981 709 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 el suministro de fármacos en aerosol

5 Antecedentes

A menudo son deseables métodos de suministro dirigido de fármacos que administren un principio activo en el sitio de acción. Por ejemplo, el suministro dirigido de principios activos puede reducir los efectos secundarios indeseables, menores requisitos de dosificación y disminuir los costes terapéuticos. En el contexto del suministro respiratorio, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un principio activo a las vías respiratorias de un sujeto, y actualmente se encuentran disponibles en el mercado diversos sistemas inhaladores diferentes. Tres sistemas de inhalación comunes incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medidas (MDI), también conocidos como inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI).

Los MDI pueden usarse para suministrar medicamentos en forma solubilizada o como una suspensión. Normalmente, los MDI usan un propulsor de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotas en aerosol que contienen un principio activo hacia las vías respiratorias cuando se activa el MDI. Los inhaladores de polvo seco generalmente dependen de los esfuerzos inspiratorios del paciente para introducir un medicamento en forma de polvo seco en las vías respiratorias. Los nebulizadores forman un aerosol de medicamento que se inhala impartiendo energía a una solución o suspensión líquida. Los MDI han proporcionado un sistema de suministro de aerosol médico confiable, disponible al instante y fácil de usar durante más de sesenta años. Aunque los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores desempeñan un papel importante en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias y del parénquima, todavía no existe ningún sistema de generación y suministro de aerosoles multiuso que reemplace al MDI.

Los MDI son dispositivos de suministro activo que usan la presión generada por un propulsor. El propulsor debe ser seguro para el uso de los pacientes y ser farmacéuticamente aceptable. El principio activo que será administrado por un MDI generalmente se proporciona como una suspensión de partículas finas dispersas dentro de un propulsor o una combinación de dos o más propulsores (es decir, un "sistema" propulsor). Sin embargo, las partículas finas de principio activo suspendidas en un propulsor o sistema propulsor tienden a agregarse o flocular rápidamente. A su vez, la agregación o la floculación de estas partículas finas puede complicar el suministro del principio activo. Otro problema asociado con dichas formulaciones de MDI en suspensión se relaciona con el crecimiento de cristales del fármaco durante el almacenamiento, lo que resultó en una disminución con el tiempo de las propiedades de los aerosoles y proporcionó uniformidad de dosis de dichos MDI. Por lo tanto, es fundamental formular adecuadamente los principios activos con los excipientes y propulsores para formar una suspensión estable adecuada para MDI. Las propiedades del propulsor juegan un papel importante en el desempeño de una formulación en suspensión para MDI. Por ejemplo, la densidad del líquido, la presión de vapor y la solubilidad en agua de un propulsor afectan la estabilidad de la suspensión, la uniformidad de la dosis, el rendimiento del aerosol y la entrada de humedad. Otras propiedades de un propulsor, 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 al formular la formulación en suspensión. Históricamente, la eliminación gradual de los propulsores de clorofluorocarbonos (CFC), que son agentes que agotan la capa de ozono, requirió la reformulación de los MDI con propulsores de hidrofluoroalcano (HFA). Aunque no agota la capa de ozono, los propulsores de HFA son gases de efecto invernadero que tienen un alto potencial de calentamiento global (GWP), por lo que sigue habiendo una necesidad de propulsores MDI alternativos con un impacto ambiental reducido. Sin embargo, la reformulación de los propulsores de los MDI no es una tarea sencilla: fue necesario desarrollar una nueva tecnología sustancial para permitir el cambio de CFC a HFA en los MDI debido a consideraciones sobre las propiedades fisicoquímicas de diversos excipientes y cómo la adición de estos excipientes puede afectar el rendimiento general de los MDI. Por ejemplo, uno de los principales desafíos fue que los tensioactivos convencionales usados para los inhaladores de dosis medida a base de CFC no eran adecuados para los HFA.

Dado que existe el deseo de desarrollar nuevos MDI respetuosos con el medio ambiente, sigue siendo necesario investigar y desarrollar formulaciones innovadoras de MDI en suspensión.

El documento US 2012/0039817 A1 describe composiciones, métodos y sistemas para suministro pulmonar o nasal de dos o más principios activos a través de un inhalador de dosis medidas, en donde al menos uno de los principios activos se selecciona de un antagonista muscarínico de acción prolongada ("LAMA"), un agonista β_2 de acción prolongada ("LABA") y principios activos corticosteroides. El documento WO 2014/190204 A1 describe composiciones farmacéuticas, sistemas y métodos adecuados para el suministro respiratorio de una combinación fija de principios activos LAMA, LABA e ICS. Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. "Advances in metered dose inhaler technology: formulation development" AAPS PharmSciTech. 2014;15(2):434-455 es un artículo de revisión que presenta una encuesta de desafíos asociados a formular MDI como productos de solución o de suspensión con uno o más fármacos, mientras se consideran las propiedades fisicoquímicas de diversos excipientes y cómo la adición de estos excipientes puede impactar sobre el rendimiento global del producto del MDI. Los propulsores, codisolventes volátiles y no volátiles, tensioactivos, polímeros, estabilizantes de suspensión y agentes de carga están entre la diversidad de excipientes analizados en este artículo de revisión.

Breve resumen

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente divulgación proporciona composiciones, métodos y sistemas para el suministro respiratorio de uno o más principios activos.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para el suministro pulmonar de uno o más principios activos a través de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse para suministro nasal a través de un MDI. Las composiciones de la invención comprenden un propulsor de grado farmacéutico (1E)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234ze(E)) que tiene una pureza de al menos el 99,90 %, (i) una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de albuterol, (ii) una pluralidad de partículas de glucopirrolato y una pluralidad de partículas de formoterol o (iii) una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de formoterol; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden además una pluralidad de una tercera especie de partícula de principio activo, en donde la tercera especie de partícula de principio activo comprende un tercer principio activo. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden además una pluralidad de una cuarta especie de partícula de principio activo, en donde la cuarta especie de partícula de principio activo comprende un cuarto principio activo. En realizaciones adicionales, el tercer principio activo se selecciona de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), un beta-agonista de acción corta (SABA), un corticosteroide inhalado (ICS) y un agente antiinflamatorio no corticosteroide. En aún otras realizaciones adicionales, el cuarto principio activo se selecciona de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 de acción prolongada (LABA), un beta-agonista de acción corta (SABA), un corticosteroide inhalado (ICS) y un agente antiinflamatorio no corticosteroide.
- 20
- 25 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 como se describe en el presente documento.
- 30 También se describen en el presente documento sistemas para el suministro pulmonar de uno o más principios activos. En algunas realizaciones, tales sistemas incluyen un MDI que comprende un recipiente con una válvula de salida que incluye un accionador (por ejemplo, un tallo de válvula deprimible) 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 por material de bromobutilo. Por ejemplo, una junta de cuello interna de la válvula de salida puede comprender o consistir en material de bromobutilo. Además, una o más juntas de asiento internas de la válvula de salida pueden comprender o consistir en material de bromobutilo.
- 35
- La invención proporciona una composición farmacéutica que puede suministrarse mediante un inhalador de dosis medida, la composición farmacéutica que comprende: 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 %; una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de albuterol, (ii) una pluralidad de partículas de glucopirrolato y una pluralidad de partículas de formoterol o (iii) una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de formoterol; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.
- 40
- 45 En una realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de una primera especie de partícula de principio activo; en donde el principio activo es budesonida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas; y una pluralidad de una segunda especie de partícula de principio activo; en donde el principio activo es formoterol; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 En una realización de la composición farmacéutica, el ICS es budesonida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y el LABA es formoterol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización de la composición farmacéutica, el formoterol está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml.
- 55 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.
- 60 En una realización de la composición farmacéutica, las microestructuras perforadas comprenden 1,2-diésteroilo-sn-glicero-3-fosfolcolina (DSPC). En otra realización, las microestructuras perforadas comprenden además cloruro cálcico.
- 65 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.

En una realización, la presente composición farmacéutica comprende: un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E) que tiene una pureza de al menos el 99,90 %; una pluralidad de partículas de budesonida; una pluralidad de partículas de albuterol; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.

En una realización, la composición farmacéutica comprende: un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E) que tiene una pureza de al menos aproximadamente el 99,90 %; una pluralidad de partículas de budesonida; una pluralidad de partículas de fumarato de formoterol; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de albuterol están en el propulsor en una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de albuterol por pulsación del inhalador de dosis medida seleccionada de entre 5 µg y 50 µg por pulsación, entre 2 µg y 25 µg por pulsación y entre 6 µg y 15 µg por actuación.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de albuterol comprenden sulfato de albuterol micronizado y cristalino.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de formoterol están incluidas en la composición a 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.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de formoterol comprenden fumarato de formoterol micronizado y cristalino.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de budesonida están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida seleccionada de 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.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de budesonida comprenden budesonida micronizada.

En una realización de la composición farmacéutica, las partículas de fosfolípido están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de las partículas de fosfolípido seleccionada de entre 50 µg y 400 µg.

La composición farmacéutica puede exhibir $C_{máx}$, AUC_{inf} o AUC_{last} de uno cualquiera o más de los principios activos, que es aproximadamente del 80 % a aproximadamente el 125 % de la $C_{máx}$, AUC_{inf} o AUC_{last} de uno o más de los principios activos de una composición farmacéutica de referencia que comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFA-134a.

La invención proporciona un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente 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 cartucho contiene la composición farmacéutica.

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 por material de bromobutilo.

En una realización, el inhalador de dosis medida presenta menos del 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 % o el 5 % de reducción del peso del disparo por pulsación durante el vaciado del cartucho.

En una realización, el inhalador de dosis medida presenta menos del 1,0 %, el 0,5 %, el 0,4 %, el 0,3 %, el 0,2 % o el 0,1 % de pérdida de peso a 25 °C/60 % de HR por año.

En una realización, el inhalador de dosis medida exhibe una uniformidad de dosis administrada (DDU) para la formulación farmacéutica seleccionada de una DDU de ± 20 %, o mejor, una DDU de ± 15 %, o mejor, y una DDU de ± 10 %, o mejor, durante el vaciado del cartucho.

En el presente documento se desvela un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, que comprende administrar una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones antes mencionadas al paciente accionando un inhalador de dosis medida según una cualquiera de las realizaciones antes mencionadas; en donde el inhalador de dosis medida contiene la composición farmacéutica.

En un ejemplo del método, la enfermedad o trastorno pulmonar es asma o EPOC.

En el presente documento se desvela una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

La invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La **FIG. 1** es una vista isométrica de una unidad de suministro de aerosol en forma de un MDI, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La **FIG. 2** es una vista isométrica despiezada de la unidad de suministro de aerosol de la **FIG. 1**.

La **FIG. 3A** es una vista lateral de la unidad de suministro de aerosol de la **FIG. 1** con una parte del mismo ilustrada en sección transversal, mostrando la unidad en una configuración de espera o almacenamiento en la que el conducto de descarga está expuesto a un material desecante.

La **FIG. 3B** es una vista lateral de la unidad de suministro de aerosol de la **FIG. 1** con una parte del mismo ilustrada en sección transversal, que muestra la unidad en una configuración de descarga en la que el conducto de descarga está temporalmente aislado del material desecante a medida que la materia en aerosol se descarga desde el recipiente hacia un conducto de inhalación para su suministro a un usuario.

La **FIG. 4** es una vista en perspectiva de una válvula de salida de un recipiente adecuado para su uso en conexión con la unidad de suministro de aerosol de la **FIG. 1** a **3B**.

La **FIG. 5** es una exploración por CT de un conducto de descarga de un MDI de acuerdo con determinados aspectos de la presente divulgación, mostrando un orificio de descarga del MDI sustancialmente libre de materia depositada o acumulada a pesar del uso repetido del MDI para dispensar las formulaciones descritas en el presente documento.

La **FIG. 6** es un gráfico que ilustra la pérdida de peso de la formulación a lo largo del tiempo para una diversidad de cartuchos de MDI incluyendo una válvula de salida con juntas internas de diferentes materiales, cuando se llena con una formulación que comprende un propulsor HFO.

La **FIG. 7** muestra distribuciones de deposición individuales para partículas de principio activo dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión triple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de suspensión de fosfolípidos.

La **FIG. 8** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de formoterol dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión triple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de suspensión de fosfolípidos, a varios niveles diferentes de humedad relativa.

La **FIG. 9** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de budesonida dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión triple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de suspensión de fosfolípidos, a varios niveles diferentes de humedad relativa.

La **FIG. 10A** muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida, formoterol o glucopirrolato y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 10B** muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida, formoterol o glucopirrolato y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 10C** muestra la fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras el accionamiento de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida, formoterol o glucopirrolato y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 11A** muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis suministrada tras el accionamiento de un MDI que contiene budesonida y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 11B** muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis suministrada tras el accionamiento de un MDI que contiene budesonida y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 11C** muestra la masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis suministrada tras el accionamiento de un MDI que contiene budesonida y partículas de fosfolípidos, como se mide después del almacenamiento del MDI a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 12A** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de budesonida en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 12B** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de budesonida en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del

MDI a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 12C** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de budesonida en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 13A** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de glucopirrolato en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 13B** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de glucopirrolato en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 13C** muestra mediciones de la degradación de partículas de principio activo de glucopirrolato en un cartucho de MDI que contiene partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 14A** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras la activación de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 14B** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras la activación de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 14C** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) tras la activación de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida y partículas de fosfolípidos después del almacenamiento del MDI a 30 °C y 65 % de humedad relativa durante los períodos de tiempo indicados.

La **FIG. 15** muestra la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de BD, FF y DSPC por NGI de BFF-1234ze.

La **FIG. 16** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas por NGI de BD comparando las formulaciones de BFF-1234ze y BFF-134a.

La **FIG. 17** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas por NGI de FF comparando las formulaciones de BFF-1234ze y BFF-134a.

La **FIG. 18** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas de BD según los datos de estabilidad de NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido al principio, 6 meses y 12 meses.

La **FIG. 19** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas de FF según los datos de estabilidad de NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido al principio, 6 meses y 12 meses.

La **FIG. 20** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas de DSPC según los datos de estabilidad de NGI para BFF-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido al principio, 6 meses y 12 meses.

La **FIG. 21** muestra datos de estabilidad de uniformidad de dosis administradas de BD y FF para BFF-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido.

La **FIG. 22** muestra la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de BD, AB y DSPC por NGI de BDA-1234ze.

La **FIG. 23** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas por NGI de BD comparando las formulaciones de BDA-1234ze y BDA-134a.

La **FIG. 24** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas por NGI de AB comparando las formulaciones de BDA-1234ze y BDA-134a.

La **FIG. 25** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas de BD según los datos de estabilidad de NGI para BDA-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido al principio, 6 meses y 12 meses.

La **FIG. 26** muestra la distribución del tamaño de partículas aerodinámicas de AB según los datos de estabilidad de NGI para BDA-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido al principio, 6 meses y 12 meses.

La **FIG. 27** muestra datos de estabilidad de uniformidad de dosis administradas de BD y AB para BDA-1234ze, 25 °C/60 % RH - Válvula bajada, Protegido.

La **FIG. 28** muestra la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de GP y FF por NGI de GFF-1234ze.

La **FIG. 29** muestra la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de BD, GP, FF y RF por NGI de BGFR-1234ze.

La **FIG. 30** muestra la distribución de la deposición de partículas de principio activo de budesonida, glucopirrolato, formoterol y roflumilast dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de suspensión de fosfolípidos.

La **FIG. 31A** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de roflumilast dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas suspendidas de fosfolípidos tras su activación después de 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR - Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 31B** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de budesonida dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas suspendidas de fosfolípidos tras su activación después de 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas

de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR - Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 31C** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de glucopirrolato dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas suspendidas de fosfolípidos tras su activación después de 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR - Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 31D** muestra la distribución de deposición de partículas de principio activo de formoterol dispensadas desde un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas suspendidas de fosfolípidos tras su activación después de 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR - Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 32** muestra la uniformidad de la dosis suministrada (DDU) de partículas de principio activo de roflumilast, formoterol, budesonida y glucopirrolato dispensadas al principio y al final de la vida útil de un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de suspensión de fosfolípidos.

La **FIG. 33A** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) de las partículas del principio activo de roflumilast dispensadas al principio y al final de la vida útil de un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de fosfolípidos en suspensión después de 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR-Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 33B** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) de las partículas del principio activo de formoterol dispensadas al principio y al final de la vida útil de un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de fosfolípidos en suspensión después de 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR-Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 33C** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) de las partículas del principio activo de budesonida dispensadas al principio y al final de la vida útil de un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de fosfolípidos en suspensión después de 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR-Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 33D** muestra la uniformidad de la dosis administrada (DDU) de las partículas del principio activo de glucopirrolato dispensadas al principio y al final de la vida útil de un MDI que contiene una cosuspensión cuádruple de partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol y roflumilast suspendidas en propulsor HFO-1234ze(E) con partículas de fosfolípidos en suspensión después de 3 meses en condiciones de almacenamiento de estabilidad representativas de estabilidad acelerada (40 °C/75 % de HR-Válvula bajada, Protegido) y 3 meses en condiciones de almacenamiento estables representativas de la estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de HR - Válvula bajada, Protegido).

La **FIG. 34** muestra la distribución aerodinámica del tamaño de partículas de budesonida y fumarato de formoterol mediante el impactador de última generación (NGI) de HFA-134a (BFF-134a) y HFO-1234ze (BFF-1234ze).

La **FIG. 35** muestra la distribución aerodinámica del tamaño de partículas de budesonida y fumarato de formoterol mediante el impactador de última generación (NGI) de HFA-134a (BFF cristal-134a) y HFO-1234ze (BFF cristal-1234ze).

La **FIG. 36** muestra la distribución aerodinámica del tamaño de partículas de budesonida, glucopirronio y fumarato de formoterol mediante el impactador de última generación (NGI) de HFA-134a (BGF-134a) y HFO-1234ze (BGF-1234ze).

La **FIG. 37** muestra la distribución aerodinámica del tamaño de partículas de budesonida, glucopirronio y fumarato de formoterol mediante el impactador de última generación (NGI) de HFA-134a (BGF cristal-134a) y HFO-1234ze (BGF-1234ze).

Descripción detallada

Definiciones

Salvo que se defina específicamente lo contrario, los términos técnicos, como se usan en el presente documento,

tienen su significado normal tal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente en aras de la claridad.

La expresión "principio activo" se usa en el presente documento para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que pueda usarse sobre o administrarse a, un ser humano o un animal para cualquier fin, incluyendo agentes terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, de diagnóstico, cosméticos y profilácticos e inmunomoduladores. Principio activo puede usarse indistintamente con los términos fármaco, producto farmacéutico, medicamento, sustancia farmacológica o producto terapéutico. Como se usa en el presente documento, el principio activo también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que generalmente no se consideran terapéuticos.

Los términos y expresiones "asociado", "asociar 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, unión covalente, uniones de hidrógeno, unión iónica y atracción electrostática, interacciones de Lifshitz 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 hacia una superficie. Adherir también se refiere a poner y mantener partículas en contacto entre sí, de tal manera que sustancialmente no hay separación visible entre partículas debido a sus diferentes flotabilidades en un propulsor en condiciones normales. En una realización, una partícula que se adhiere o se une a una superficie está abarcada por el término adherir. Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debida a la gravedad. Como se describe en el presente documento, las partículas activas pueden asociarse con partículas en suspensión para formar una cosuspensión, donde sustancialmente no hay separación visible entre las partículas en suspensión y las partículas de principio activo o sus floculados debido a diferencias en la flotabilidad dentro de un propulsor.

"Partículas en suspensión" se refiere a un material o combinación de materiales que es aceptable para suministro respiratorio y actúa como vehículo para partículas de principio activo. Las partículas en suspensión interactúan con la partícula del principio activo para facilitar la dosificación repetible, el suministro o el transporte del principio activo al sitio diana de suministro, es decir, las vías respiratorias. Las partículas en suspensión descritas en el presente documento se dispersan dentro de un medio de suspensión que incluye un propulsor o sistema propulsor y pueden configurarse según cualquier forma, tamaño o característica de superficie adecuada para lograr una estabilidad de suspensión deseada o un rendimiento de suministro de principio activo. Las partículas en suspensión ilustrativas incluyen partículas que exhiben un tamaño de partícula que facilita el suministro respiratorio del principio activo y tienen configuraciones físicas adecuadas para la formulación y el suministro de las suspensiones estabilizadas como se describe en el presente documento.

El término "cosuspensión" se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones dentro de un medio de suspensión, en donde un tipo de partícula se asocia al menos parcialmente a uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales suspendidos en el medio de suspensión. Las características modificadas por la asociación pueden incluir, por ejemplo, una o más de las tasas de agregación o floculación, la tasa y la naturaleza de la separación, es decir, sedimentación o cremación, densidad de una capa de crema o sedimento, adhesión a las paredes del contenedor, adhesión a los componentes de la válvula, y la velocidad y el nivel de dispersión tras la agitación. El término cosuspensión incluye cosuspensiones parciales, donde la mayoría de los al menos dos tipos de partículas se asocian entre sí, sin embargo, cierta separación (es decir, menos de la mayoría) de al menos dos tipos de partículas puede observarse.

El término "dosis medida" o "dosis activada" se refiere a la cantidad de principio activo contenido en el volumen de formulación que sale del recipiente al accionar un MDI. El término "dosis administrada" se refiere a la cantidad de principio activo contenido en el volumen de formulación que sale de la boquilla del accionador y está disponible para ser aspirado hacia los pulmones del paciente. En algunas realizaciones, la dosis administrada es aproximadamente del 85 % al 95 % de la dosis medida.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, el término "dosis de partículas finas" o "FPD" se refiere a la dosis, ya sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que esté dentro de un intervalo respirable. La dosis que está dentro del intervalo respirable en medidas *in vitro* a ser la suma de la dosis administrada en las etapas 3 a través del colector de microorificio en un impactador de próxima generación operado a un caudal de 30 l/min.

En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados respirables, partículas, gotas, etc., tales como las composiciones descritas en el presente documento, la expresión "fracción de partículas finas" o "FPF" se refiere a la proporción del material administrado en relación con la dosis administrada (es decir, la cantidad que sale del accionador de un dispositivo de entrega, tal como un MDI) que esté 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 a través del colector de microorificio en un impactador de próxima generación operado a un caudal de

30 l/min.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" se refiere a una disminución medible de la tendencia de un fenómeno, síntoma o afección que se produzca o el grado en que ese fenómeno, síntoma o afección se produce.

5 El término "inhibir", o cualquier forma del mismo, se usa en su sentido más amplio e incluye minimizar, prevenir, reducir, reprimir, suprimir, frenar, constreñir, restringir, ralentizar el progreso de, y similares.

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

10

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

15

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 pequeño radio de curvatura (una fuerza impulsora para la maduración de Ostwald), o material amorfo) se disuelve y se recristaliza en una forma cristalina más estable que puede coexistir en equilibrio con su solución propulsora saturada.

20

Un "paciente" se refiere a un animal en el que uno o más principios activos como se describe en el presente documento tendrán un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

"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 o agujeros que permitan que el medio de suspensión circundante permee, llene o impregne la microestructura, tales como los materiales y preparaciones descritos en la Patente de EE.UU. N.º 6.309.623 de Weers, *et al.* y en la Patente de EE.UU. N.º 8.815.258, la patente de EE.UU. n.º 9.463.161 y la Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 2011/0135737.

25

La forma principal de la microestructura perforada es, generalmente, no es esencial, y en el presente documento se contempla cualquier configuración general que proporcione las características de formulación deseadas. En consecuencia, en algunas realizaciones, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tales como microesferas huecas, porosas, secadas por pulverización. Sin embargo, los particulados colapsados, acanalados, deformados o fracturados de cualquier forma primaria o relación de aspecto también pueden ser compatibles.

30

Como ocurre con las partículas en suspensión descritas en el presente documento, pueden formarse microestructuras perforadas de cualquier material biocompatible que no se degrade o se disuelva sustancialmente en el medio de suspensión seleccionado. Aunque puede usarse una amplia diversidad de materiales para formar las partículas, en algunas realizaciones, la matriz estructural está asociada con, o incluye, un tensioactivo tal como un fosfolípido o un tensioactivo fluorado.

40

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

45

El término "respirable" generalmente se refiere a partículas, agregados, gotas, etc. de tamaño tal que puedan ser inhalados y llegar a las vías respiratorias del pulmón.

Cuando se usa 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 de agregación, floculación y cambios de tamaño de partículas debido a transformaciones mediadas por solución y es capaz de mantener sustancialmente el MMAD de partículas en suspensión y la dosis de partículas finas. En algunas realizaciones, la estabilidad física puede evaluarse sometiendo las composiciones a condiciones de degradación acelerada, tal como, por ejemplo, mediante ciclos de temperatura.

55

Cuando se hace referencia a principios activos, el término "potente" indica principios 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 típicas de principios activos potentes generalmente varían de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 mg.

60

Cuando se hace referencia a principios activos, la expresión "altamente potente" indica principios activos que son terapéuticamente eficaces en dosis de aproximadamente 10 µg/kg o por debajo de ellas. Las dosis típicas de principios activos muy potentes generalmente varían hasta aproximadamente 100 µg.

- 5 Las expresiones "estabilidad de la suspensión" y "suspensión estable" se refieren a formulaciones en suspensión capaces de mantener las propiedades de una cosuspensión de partículas de principio activo y partículas en suspensión durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, la estabilidad de la suspensión puede medirse a través de la uniformidad de la dosis administrada lograda por las composiciones descritas en el presente documento.
- 10 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 1.000 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) como se indica en la Tabla 16-1 de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed. Lippincott, Williams y Wilkins, 2006, p. 212.

- 20 El término "tensioactivo" 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 una mitad hidrófila y una mitad lipófila, de tal manera que al adsorberse en micropartículas tienden a presentar restos en la fase continua que no atraen partículas con revestimiento similar, reduciendo de esta manera la aglomeración de partículas.
- 25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de compuesto que consigue un efecto terapéutico inhibiendo una enfermedad o trastorno en un paciente o inhibiendo o previniendo profilácticamente la aparición de una enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que alivie hasta cierto punto uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente; vuelve a la normalidad parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de la enfermedad o trastorno; y/o reduce la probabilidad de aparición de la enfermedad o trastorno.

- 30 Las expresiones "químicamente estable" y "estabilidad química" se refieren a formulaciones en donde los productos de degradación individuales del principio activo permanecen por debajo de los límites especificados por los requisitos reglamentarios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, 1 % del área total del pico cromatográfico según la guía ICH Q3B(R2)) y hay un equilibrio de masa aceptable (por ejemplo, como se define en la guía ICH Q1E) entre el ensayo del principio activo y los productos de degradación total.

Composiciones

- 40 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden un medio de suspensión que incluye un propulsor, partículas de principio activo y partículas en suspensión. Si se desea, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Por otro lado, pueden usarse variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, las partículas de principio activo incluidas en las composiciones pueden incluir dos o más principios activos; o pueden usarse dos o
- 45 más especies diferentes de partículas de principio activo, comprendiendo cada especie diferente de partícula de principio activo un principio activo diferente. En algunas realizaciones, pueden usarse dos o más especies de partículas en suspensión en composiciones para el suministro de dos o más principios activos o partículas de principios activos. En algunas realizaciones, cuando están presentes dos o más partículas de principio activo, la presente composición está en forma de una combinación de dosis fija. Por "combinación de dosis fija", se entiende dos o más principios
- 50 activos en una forma de dosis única, tal como una formulación en un inhalador de dosis única medida.

- Generalmente, debido a diferencias de densidad entre distintas especies de partículas y el medio en el que están suspendidas (por ejemplo, un propulsor o un sistema propulsor), las fuerzas de flotación provocan la formación de cremas en las partículas con menor densidad que el propulsor y la sedimentación de partículas con mayor densidad que el propulsor. Por lo tanto, en suspensiones que consisten en una mezcla de diferentes tipos de partículas con
- 55 diferente densidad o diferentes tendencias a flocular, se espera que el comportamiento de sedimentación o formación de crema sea específico de cada uno de los diferentes tipos de partículas y del medio de suspensión específico usado, y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partículas dentro del medio de suspensión.

- 60 Sin embargo, las combinaciones de propulsor, las partículas de principio activo y las partículas en suspensión descritas en el presente documento proporcionan cosuspensiones en donde las partículas de principio activo y las partículas en suspensión se ubican conjuntamente dentro del propulsor (es decir, las partículas de principio activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que las partículas en suspensión y las partículas de principio activo no exhiben una separación sustancial entre sí, tal como por sedimentación diferencial o cremado, incluso después de un tiempo
- 65 suficiente para la formación de una capa de crema o sedimento). En concreto, las partículas de principio activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que no hay una separación sustancial de las partículas de

principio activo y las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión en condiciones típicas de uso por parte del paciente.

Las composiciones de propulsor, las partículas de principio activo y las partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de estabilidad química, estabilidad de la suspensión y suministro del principio activo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cuando están presentes dentro de un recipiente de MDI, las composiciones como se describen en el presente documento pueden inhibir o reducir uno o más de los siguientes: floculación del material del principio activo; sedimentación diferencial o formación de crema de partículas de principio activo y partículas en suspensión; transformación mediada por solución de material de principio activo; y pérdida de principio activo a las superficies del sistema de cierre del contenedor, en particular los componentes de la válvula dosificadora. Estas cualidades funcionan para lograr y preservar el rendimiento del aerosol a medida que la formulación se administra desde un MDI de manera que la fracción deseable de partículas finas, las características de uniformidad de la dosis de partículas finas y de la dosis administrada se logran y se mantienen sustancialmente durante el vaciado de un bote de MDI dentro del cual está contenida la formulación. Adicionalmente, las composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación estable que proporciona características de dosificación consistentes, incluso para principios 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. Por otro lado, en realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse con un propulsor o sistema propulsor HFO sustancialmente libre de antidisolventes, agentes solubilizantes, codisolventes o adyuvantes.

En algunas realizaciones, las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas inhiben la degradación física y/o química de los principios activos incluidos en las mismas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento pueden inhibir una o más de degradación química, floculación, agregación y transformación mediada por solución de los principios activos incluidos en las composiciones. La estabilidad química y de la suspensión proporcionada por las composiciones descritas en el presente documento proporciona una mayor solidez 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 MDI durante cinco semanas a 25 °C y 75 % de humedad relativa (HR), sin limpieza semanal del dispositivo y dispensando la composición del MDI a 25 °C y 50 % de HR. La robustez mejorada puede tomar la forma de consistencia del peso del disparo (es decir, el peso de la composición dispensada tras la activación del MDI), niveles bajos de fuga de propulsor y uniformidad de dosis administrada deseable durante el vaciado de un recipiente de MDI ("DDU"), incluso cuando los principios activos que van a administrarse son muy potentes y se administran en dosis muy bajas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento exhiben 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 peso de disparo reducido cuando se administra mediante MDI en SUT. En realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento exhiben 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 MDI por año a 20 °C y 60 % de humedad relativa. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento exhiben una DDU de ± 20 % o mejor, ± 15 % o mejor, o ± 10 % o mejor, durante el vaciado del recipiente de MDI. Por otro lado, las composiciones de acuerdo con la presente descripción exhiben una robustez mejorada al preservar sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante el vaciado de un recipiente de MDI, incluso después de haber sido sometidos a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se dispensan desde un MDI a un FPF que se mantiene dentro de aproximadamente el 85 % o dentro de aproximadamente el 95 % del FPF inicial. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho rendimiento mientras se formulan usando propulsores HFO. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran una o más de una DDU, FPF o FPD dirigida, estando formulado con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores HFO y sin necesidad de modificar las características del propulsor, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más de codisolvente, antidisolvente, agente solubilizante, adyuvante 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. En general, los propulsores adecuados para su uso como medios de suspensión son aquellos gases propulsores que pueden licuarse bajo presión a temperatura ambiente y tras inhalación o 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 principio activo. En el pasado, las composiciones para suministro mediante MDI se formularon típicamente usando propulsores de clorofluorocarbono (CFC), hidrofluoroalcanos (HFA) o compuestos perfluorados (PFC). Los propulsores que contienen hidrofluoroolefinas (HFO) se consideran más respetuosos con el medio ambiente, pero existían varias barreras para el uso de HFO en formulaciones de MDI dada la marcada diferencia entre los HFO y otros propulsores. Por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (también conocido como norflurano, HFA-134a o HFC-134a) se usa ampliamente en aplicaciones industriales, productos de consumo y

farmacéuticos como refrigerantes o propulsores, sin embargo, se ha demostrado que los HFO no pueden usarse como reemplazo directo del HFA-134a debido a las diferencias termodinámicas entre los HFO y el HFA-134a. También, HFO para uso industrial o de consumo no cumplen con las regulaciones de buenas prácticas de fabricación (GMP) y no se consideran seguros para el uso del paciente. Además, el rendimiento de un pMDI depende en gran medida del propulsor porque las propiedades del propulsor impactan en la estabilidad de la suspensión, la atomización en suspensión, el diámetro de la gota 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, se necesitaría una experimentación extensa para identificar una formulación que administrara las dosis deseadas de partículas de principio activo con DDU deseable y valores de FPF consistentes. Como se muestra en la Tabla A a continuación, las propiedades fisicoquímicas varían ampliamente entre los diferentes propulsores.

Tabla A. Propiedades del propulsor:

Propulsor	HFA-134a	HFA-227ea	HFC-152a	HFO-1234ze	HFO-1234yf
Fórmula química	C ₂ H ₂ F ₄	C ₃ HF ₇	C ₂ H ₄ F ₂	C ₃ H ₂ F ₄	C ₃ H ₂ F ₄
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 (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 ³	0,164
Presión de vapor a 20 °C (kPa)	570	390	510	427	592
Solubilidad en agua en propulsor (ppm)	1100@25	610@25	2100@25	225@20	200@24
Calor latente a 25 °C (kJ/kg)	177,7	110,97	279,1	166,8	145,4
Calor latente a punto de ebullición (kJ/kg)	216,7	131,4	318,4	195,43	180,5

Sorprendentemente, se descubrió que para composiciones que comprenden partículas de principio activo y partículas en suspensión como se describe en el presente documento, las formulaciones de MDI que comprenden propulsores HFO son adecuadas para su uso como medicamento inhalado, a pesar de que los HFO y otros propulsores, por ejemplo, HFA, tienen estructuras y propiedades significativamente diferentes.

En las composiciones de la invención, el propulsor HFO es 1,3,3,3-tetrafluoropropeno, también conocido como HFO-1234ze. HFO-1234ze tiene una forma *trans* ((1*E*)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno, también conocido como HFO-1234ze(E)) y una forma *cis* ((1*Z*)-1,3,3,3-tetrafluoropropeno, también conocido como HFO-1234ze(Z)). En la composición de la invención, el propulsor HFO es HFO-1234ze(E), también conocido como *trans*-1,3,3,3-Tetrafluoroprop-1-eno. En la composición de la invención, el propulsor es HFO-1234ze(E) de calidad farmacéutica. La expresión "propulsor de calidad farmacéutica" como se usa en el presente documento, indica un propulsor que cumple con las regulaciones de GMP para uso en humanos. Por ejemplo, el propulsor de grado farmacéutico es consistente con las pautas de las principales autoridades sanitarias, tales como la Guía de la FDA o la EMA sobre la calidad farmacéutica de los productos nasales y de inhalación, y se ha establecido su especificación como excipiente para garantizar la calidad y seguridad del propulsor, por ejemplo, HFO-1234ze(E), para el uso de productos farmacéuticos. Las pruebas de especificación incluyen identidad del propulsor, aspecto, ensayo, acidez, residuo total, contenido de humedad, impurezas relacionadas e impurezas no relacionadas. También se están realizando estudios de estabilidad para demostrar la estabilidad fisicoquímica a largo plazo. En las composiciones de la invención, el HFO-1234ze(E) de calidad farmacéutica 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 99,91 %, al menos aproximadamente el 99,92 %, al menos aproximadamente el 99,93 %, al menos aproximadamente el 99,94 %, al menos aproximadamente 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 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 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 HFC-245cb. 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 HFO-1225ye(E). 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.

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un único propulsor, por ejemplo, el de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E). En determinadas realizaciones, determinados compuestos de presión de vapor están presentes en un nivel relativamente bajo. Dichos compuestos pueden estar asociados con las partículas en suspensión.

En algunas realizaciones, el medio de suspensión puede estar formado por un propulsor o sistema propulsor que está sustancialmente libre de materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antisolventes, 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 principio activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos, muestra una biodisponibilidad similar o comparable del principio activo en comparación con una composición farmacéutica de referencia, que comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFA-134a; una pluralidad de partículas de principio activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos. Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica de referencia" significa una composición farmacéutica alternativa que contiene las mismas partículas de principio 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 principio activo y las mismas partículas de fosfolípidos, pero la composición farmacéutica de referencia comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFA-134a, mientras que la presente composición farmacéutica comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E). HFA-134a es un hidrofluorocarbono con el nombre químico: 1,1,1,2-tetrafluoroetano. El HFA-134a se ha usado como propulsor en inhaladores de dosis medidas. Como se usa en el presente documento, "biodisponibilidad" significa la proporción de un principio activo que ingresa a la circulación cuando se introduce en el cuerpo a través de los pulmones. En una realización, se puede demostrar una biodisponibilidad similar o comparable, en donde una relación de la media geométrica de $C_{máx}$ transformada logarítmica, AUC_{inf} o AUC_{last} para los dos productos (por ejemplo, la presente composición farmacéutica y la composición farmacéutica de referencia) es de aproximadamente 0,80 a aproximadamente 1,25 con o sin los límites del intervalo de confianza (IC) del 90 %.

En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica exhibe $C_{máx}$, AUC_{inf} o AUC_{last} de uno cualquiera o más de los principios activos, que es aproximadamente del 80 % a aproximadamente el 125 % de la $C_{máx}$, AUC_{inf} o AUC_{last} de uno o más de los principios activos de una composición farmacéutica de referencia con medios geométricos. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFO-1234ze(E); una pluralidad de partículas de principio activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas, mientras que la composición farmacéutica de referencia comprende un propulsor de calidad farmacéutica HFA-134a; una pluralidad de partículas de principio activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica y la composición farmacéutica de referencia se administran ambas accionando inhaladores de dosis medidas, en donde cada pulsación de la presente composición farmacéutica proporciona la

misma dosis administrada de principio o principios activos que cada actuación de la composición farmacéutica de referencia.

5 Como se usa en el presente documento, $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} y AUC_{last} son medidas farmacocinéticas que se usan para determinar la dosificación del principio activo. Como se usa en el presente documento, $C_{\text{máx}}$ significa la concentración más alta de un principio activo en la sangre después de administrar una dosis, por ejemplo, a través de inhalación. 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 la concentración de un principio activo en el plasma sanguíneo en función del tiempo. Como se usa en el presente documento, AUC_{inf} significa área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible y extrapolada al infinito. Como se usa en el presente documento, AUC_{last} significa área bajo la curva desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible.

15 La presente composición farmacéutica puede exhibir $C_{\text{máx}}$ de budesonida, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de la $C_{\text{máx}}$ de budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir $C_{\text{máx}}$ de glucopirrolato, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de la $C_{\text{máx}}$ de glucopirrolato de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir $C_{\text{máx}}$ de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de la $C_{\text{máx}}$ de formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, $C_{\text{máx}}$ de budesonida es la media geométrica del valor transformado logarítmico. En algunas realizaciones, la presente composición comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y albuterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de glucopirrolato y formoterol.

25 La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{inf} de budesonida, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de AUC_{inf} de budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{inf} de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de AUC_{inf} de formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, AUC_{inf} de budesonida es la media geométrica del valor transformado logarítmico. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y albuterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de glucopirrolato y formoterol.

35 La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{last} de budesonida, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de AUC_{last} de budesonida de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{last} de glucopirrolato, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de AUC_{last} de glucopirrolato de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{last} de formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % de AUC_{last} de formoterol de una composición farmacéutica de referencia. La presente composición farmacéutica puede exhibir AUC_{last} de budesonida y formoterol, que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 125 % del AUC_{last} de budesonida y formoterol de una composición farmacéutica de referencia. En alguna realización, AUC_{last} de budesonida es la media geométrica del valor transformado logarítmico. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y formoterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de budesonida y albuterol. En algunas realizaciones, la presente composición farmacéutica comprende una combinación de partículas de principio activo de glucopirrolato y formoterol.

Partículas de principio activo

50 Las partículas de principio activo incluidas en las composiciones descritas en el presente documento están formadas por un material capaz de dispersarse y suspenderse dentro del medio de suspensión y tienen un tamaño para facilitar la liberación de partículas respirables desde la composición. En una realización, por lo tanto, las partículas de principio activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 7 μm o menos. En algunas realizaciones, al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 5 μm o menos. En otras realizaciones, al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un intervalo de aproximadamente 7 μm a aproximadamente 1 μm , de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 2 μm y de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 2 μm . En realizaciones adicionales, al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben 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 principio activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 50 % de las partículas de principio activo en volumen presentan un diámetro óptico de aproximadamente 4 μm o menos. En realizaciones adicionales, las partículas de principio activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 50 % de las partículas de principio activo en volumen presentan un diámetro óptico seleccionado de aproximadamente 3 μm o menos, aproximadamente 2 μm o menos, aproximadamente 1,5 μm o menos, o aproximadamente 1 μm o menos. En otras realizaciones

adicionales, las partículas de principio activo se proporcionan como partículas micronizadas en donde al menos el 50 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben 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, aproximadamente 1,3 µm y aproximadamente 1,9 µm.

En determinadas realizaciones, las partículas de principio activo comprenden glucopirrolato y al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En determinadas realizaciones, las partículas de principio activo comprenden budesonida y al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 7 µm o menos. En determinadas realizaciones, las partículas de principio activo comprenden formoterol y al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos. En determinadas realizaciones, las partículas de principio activo comprenden albuterol y al menos el 90 % de las partículas de principio activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 5 µm o menos.

Las partículas de principio activo pueden estar formadas enteramente de principio activo o pueden formularse para incluir uno o más principios activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En realizaciones específicas, un principio activo presente en las partículas de principio activo puede ser total o sustancialmente cristalino. En otra realización, las partículas de principio activo pueden incluir un principio activo presente tanto en estado cristalino como amorfo. En otra realización más, las partículas de principio activo pueden incluir un principio activo presente tanto en estado cristalino como amorfo. En una realización adicional más, donde dos o más principios activos están presentes en partículas de principio activo, al menos uno de dichos principios activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y al menos otro principio activo puede estar presente en un estado amorfo. En otra realización más, donde dos o más principios activos están presentes en partículas de principio activo, cada uno de dichos principios activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina. Cuando las partículas de principio activo descritas en el presente documento incluyen uno o más principios activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes pueden seleccionarse basándose en las propiedades químicas y físicas del principio activo usado. Los excipientes adecuados para la formulación de partículas de principio activo incluyen, por ejemplo, lípido, fosfolípidos, carbohidratos, aminoácidos, sales orgánicas, péptidos, proteínas, alditol, polímeros sintéticos o naturales o materiales tensioactivos.

Puede emplearse cualquier proceso adecuado para lograr partículas de principio activo micronizadas para su inclusión en las composiciones descritas en el presente documento. Puede usarse una diversidad de procesos para crear partículas de principio activo adecuadas para usar en las formulaciones descritas en el presente documento, incluyendo, pero no limitado a, micronización mediante procesos de molienda o trituración, procesos de cristalización o recristalización, procesos que usan precipitación de disolventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, secado y congelación por pulverización o liofilización. Las referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para obtener partículas de principio activo micronizadas incluyen, por ejemplo, Patente de EE.UU. N.º 6.063.138, Patente de EE.UU. N.º 5.858.410, Patente de EE.UU. N.º 5.851.453, Patente de EE.UU. N.º 5.833.891, Patente de EE.UU. N.º 5.707.634 y Publicación de Patente Internacional N.º WO 2007/009164. Cuando las partículas de principio activo incluyen material de principio activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, las partículas micronizadas de principio activo pueden formarse usando uno o más de los procesos anteriores y tales procesos se pueden usar para lograr partículas de principio activo que tengan una distribución de tamaño y configuración de partículas deseadas.

Las partículas de principio activo pueden proporcionarse en cualquier concentración adecuada dentro del medio de suspensión. El principio activo incluido en las partículas de principio activo es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión. En algunas realizaciones, el principio activo, a pesar de ser sustancialmente insoluble, exhibe solubilidad medible en el medio de suspensión. Sin embargo, incluso cuando el principio activo exhibe una solubilidad medible en el medio de suspensión, las composiciones descritas en el presente documento funcionan para preservar la estabilidad física de dichos principios activos. En concreto, en realizaciones específicas, un principio activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento puede presentar suficiente solubilidad en el medio de suspensión de modo que hasta un 5 % de la masa total del principio activo se disuelva en el medio de suspensión. Como alternativa, la solubilidad de un principio activo puede dar como resultado la disolución de hasta el 1 % de la masa total del principio activo en el medio de suspensión. En otra realización, la solubilidad de un principio activo puede dar como resultado la disolución de hasta el 0,5 % de la masa total del principio activo en el medio de suspensión. En otra realización más, la solubilidad de un principio activo puede dar como resultado la disolución de hasta el 0,05 % de la masa total del principio activo en el medio de suspensión. En otra realización más, la solubilidad de un principio activo puede dar como resultado la disolución de hasta el 0,025 % de la masa total del principio activo en el medio de suspensión.

Puede incorporarse una diversidad de agentes terapéuticos o profilácticos en las composiciones de cosuspensión desveladas en el presente documento. Los principios activos ilustrativos incluyen aquellos que pueden administrarse en forma de medicamentos en aerosol, y los principios 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 dentro del medio de suspensión seleccionado (por ejemplo, es sustancialmente insoluble o exhibe una solubilidad en el medio de suspensión que mantiene sustancialmente una formulación de cosuspensión), es capaz

de formar una cosuspensión con las partículas en suspensión y está sujeto a absorción respirable en cantidades fisiológicamente eficaces. Los principios activos que pueden usarse para formar las partículas de principio activo descritas en el presente documento pueden tener una diversidad de actividades biológicas.

- 5 Cuando sea apropiado, los principios activos proporcionados en la composición, incluyendo pero no limitado a aquellos que se describen específicamente en el presente documento, puede usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres, solvatos (por ejemplo, hidratos), derivados, o una base libre de los mismos. Adicionalmente, los principios activos pueden estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o como mezclas de los mismos. A este respecto, la forma de los principios activos puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o estabilidad del principio activo y/o para minimizar la solubilidad del principio activo en el medio de suspensión.

- 15 Debido a que las composiciones desveladas permiten el suministro reproducible de dosis muy bajas de principios activos, en determinadas realizaciones, el principio activo incluido en las composiciones descritas en el presente documento puede seleccionarse de uno o más principios activos potentes o muy potentes. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más principios activos potentes que deben administrarse en una dosis seleccionada de 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 MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más principios activos potentes o muy potentes que se administrarán 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 MDI. Adicionalmente, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más principios activos muy potentes que deben administrarse en una dosis seleccionada de 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 MDI.

- 30 La composición de la invención contiene una combinación de dos o más principios activos. Por ejemplo, una combinación de dos o más especies de partículas de principio activo puede cosuspenderse con una única especie de partículas en suspensión. Como alternativa, una composición puede incluir dos o más especies de partículas de principio activo cosuspendidas con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión. También adicionalmente, una composición como se describe en el presente documento puede incluir dos o más principios activos combinados dentro de una única especie de partícula de principio activo. Por ejemplo, donde las partículas de principio activo se formulan usando uno o más excipientes o adyuvantes además del material de principio activo, dichas partículas de principio activo pueden incluir partículas individuales que incluyen dos o más principios activos diferentes.

- 40 En determinadas realizaciones, el principio activo puede ser glucopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, glucopirrolato está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,04 mg/ml a aproximadamente 2,25 mg/ml.

- 45 El glucopirrolato puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento. Como un anticolinérgico, el glucopirrolato actúa como broncodilatador y proporciona un efecto antisecretor, lo cual es un beneficio para su uso en la terapia de enfermedades y trastornos pulmonares caracterizados por un aumento de las secreciones mucosas. El glucopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Cuando sea apropiado, el glucopirrolato puede usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Adicionalmente, el glucopirrolato puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. A este respecto, la forma de glucopirrolato puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o estabilidad del glucopirrolato y/o para minimizar la solubilidad del glucopirrolato en el medio de suspensión. Los contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En realizaciones particulares de las composiciones descritas en el presente documento, la sal de bromuro de glucopirrolato, a saber, bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, también conocido como bromuro de (RS)-[3-(SR)-hidroxi-1,1-dimetilpirrolidinio]α-ciclopentilmandelato, se usa y puede prepararse de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Pat. de EE.UU. N.º 2.956.062.

- 65 Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen glucopirrolato, en determinadas realizaciones, las composiciones pueden incluir suficiente glucopirrolato para proporcionar una dosis suministrada diana seleccionada de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 200 µg por pulsación de un MDI, aproximadamente 5 µg y aproximadamente 150 µg por pulsación de un MDI, aproximadamente 10 µg y 100 µg por pulsación de un MDI,

aproximadamente 5 µg y aproximadamente 50 µg por pulsación de un MDI, entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 25 µg por pulsación de un MDI y entre aproximadamente 6 µg y aproximadamente 15 µg por pulsación de un MDI. En otras de tales realizaciones, las formulaciones incluyen suficiente glucopirrolato 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 pulsación. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente glucopirrolato para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 2 µg por pulsación, aproximadamente 5 µg por pulsación, aproximadamente 7 µg por pulsación, aproximadamente 9 µg por pulsación, aproximadamente 18 µg por pulsación, 36 µg por pulsación o aproximadamente 72 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen glucopirrolato como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de glucopirrolato incluida en las composiciones puede seleccionarse de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,04 mg/ml y aproximadamente 2,25 mg/ml.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol y cualquier sal, éster, isómero o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones el formoterol está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

En ciertas de tales realizaciones, puede seleccionarse formoterol como el principio activo LABA. El formoterol puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, aquellos 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 dihidrato de fumarato racémico. Cuando sea apropiado, el formoterol puede usarse en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos) 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 los mismos. A este respecto, la forma de formoterol puede seleccionarse para optimizar la actividad y/o estabilidad del formoterol y/o para minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Las sales farmacéuticamente aceptables de formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácidos fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbálico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftalenocarboxílico. Se describen hidratos de formoterol, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 3.994.974 y la Pat. de EE.UU. N.º 5.684.199. Se describen formas cristalinas específicas de formoterol y otros agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , por ejemplo, en el documento WO95/05805, y los isómeros específicos de formoterol se describen en la Pat. de EE.UU. N.º 6.040.344.

En realizaciones específicas, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es fumarato de formoterol y, en una de dichas realizaciones, el fumarato de formoterol está presente en la forma de dihidrato. El fumarato de formoterol puede denominarse por el nombre químico N-[2-Hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenil]formamida (E)-2-butenodioato deshidrato. Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una concentración que logre una dosis suministrada diana seleccionada de 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 pulsación de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada diana 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 pulsación. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente formoterol para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 2 µg por pulsación, aproximadamente 4,5 µg por pulsación, aproximadamente 4,8 µg por pulsación, aproximadamente 5 µg por pulsación, aproximadamente 10 µg por pulsación, aproximadamente 20 µg por pulsación o aproximadamente 30 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de formoterol incluida en las composiciones puede seleccionarse de, 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.

En determinadas realizaciones, la composición puede comprender albuterol (salbutamol), incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. El albuterol tiene el nombre químico α^1 -[*tert*-butilamino]metil]4-hidroxi-m-xileno- α,α' -diol y tiene una fórmula empírica de $C_{13}H_{21}NO_3$. El albuterol puede usarse para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento. El albuterol, las sales farmacéuticamente aceptables de albuterol (tales como sulfato de albuterol) y los métodos para producir los mismos se describen, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 3.705.233.

Cuando se incluye albuterol como el principio activo SABA, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir albuterol en una concentración que logre una dosis suministrada seleccionada de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 300 µg, aproximadamente 30 µg y 150 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 100 µg y aproximadamente 1 µg y aproximadamente 300 µg por pulsación de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir albuterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada seleccionada de hasta aproximadamente 300 µg, hasta aproximadamente 200 µg, hasta aproximadamente 150 µg, hasta aproximadamente 100 µg, hasta aproximadamente 50 µg, hasta aproximadamente 30 µg, hasta aproximadamente 20 µg o hasta aproximadamente 10 µg por accionamiento de un MDI. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente albuterol para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 70 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 90 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 130 µg, aproximadamente 140 µg o aproximadamente 150 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen albuterol como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de albuterol incluida en las composiciones puede seleccionarse de, 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.

En otras realizaciones más, las composiciones descritas en el presente documento incluyen budesonida. En algunas realizaciones, la budesonida está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen budesonida. La budesonida es adecuada para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con inflamación u obstrucción pulmonar, tales como aquellos descritos en el presente documento. La budesonida, que tiene el nombre químico (RS)-11β, 16α, 17, 21-Tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-acetal cíclico con butiraldehído, también es bien conocida y se describe, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 3.929.768. Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen budesonida, en determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir budesonida, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada seleccionada de entre 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 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 MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir budesonida, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada 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 de un MDI. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente budesonida para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg por pulsación, aproximadamente 40 µg por pulsación, aproximadamente 80 µg por pulsación, aproximadamente 100 µg por pulsación, aproximadamente 160 µg por pulsación, aproximadamente 200 µg por pulsación o aproximadamente 300 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen budesonida como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de budesonida incluida en las composiciones puede seleccionarse de, 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.

En aún otros ejemplos adicionales, las composiciones descritas en el presente documento incluyen un agente antiinflamatorio no corticosteroide, tal como un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) y un inhibidor de la Janus quinasa (JAK). Dichos agentes antiinflamatorios pueden seleccionarse de, por ejemplo, roflumilast, apremilast, crisaborol, ruxolitinib, tofacitinib, oclacitinib, baricitinib, peficitinib, fedratinib y upadacitinib; o cualquier sal, éster, isómero o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables. El roflumilast, las sales farmacéuticamente aceptables de roflumilast y la preparación de tales materiales son conocidos y se describen, por ejemplo, en la Pat. de EE.UU. N.º 8.604.064, la Pat. de EE.UU. N.º 9.145.365 y la Pat. de EE.UU. N.º 9.321.726. El roflumilast es adecuado para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a inflamación u obstrucción pulmonar, tales como aquellos descritos en el presente documento. El roflumilast se usa a veces para el tratamiento de la EPOC, particularmente EPOC grave y está disponible como un medicamento oral. Los efectos secundarios gastrointestinales son comunes con la administración oral de roflumilast.

Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen roflumilast, en determinados ejemplos, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir roflumilast, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada seleccionada de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 20 µg y aproximadamente 300 µg, aproximadamente 30 µg y 150 µg, aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg, aproximadamente 30 µg y aproximadamente 100 µg y aproximadamente 1 µg y aproximadamente 300 µg por pulsación de un MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir roflumilast en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada seleccionada de hasta aproximadamente 300 µg, hasta aproximadamente 200 µg, hasta aproximadamente 150 µg, hasta aproximadamente 100 µg, hasta aproximadamente 50 µg, hasta aproximadamente 30 µg, hasta aproximadamente 20 µg o hasta aproximadamente 10 µg por accionamiento de un MDI. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente roflumilast para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 70 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 90 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 130 µg, aproximadamente 140 µg o aproximadamente 150 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen roflumilast como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de roflumilast incluida en las composiciones puede seleccionarse de, 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.

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 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 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 MDI. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir roflumilast, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada diana 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 de un MDI. En aún otras realizaciones adicionales, las formulaciones incluyen suficiente roflumilast para proporcionar una dosis seleccionada de aproximadamente 20 µg por pulsación, aproximadamente 40 µg por pulsación, aproximadamente 80 µg por pulsación, aproximadamente 100 µg por pulsación, aproximadamente 160 µg por pulsación, aproximadamente 200 µg por pulsación o aproximadamente 300 µg por pulsación. Para lograr dosis administradas específicas como se describe en el presente documento, donde las composiciones descritas en el presente documento incluyen roflumilast como el principio activo, en realizaciones específicas, la cantidad de roflumilast incluida en las composiciones puede seleccionarse de, 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 puede incluir una combinación de principios activos seleccionados de una combinación de glucopirrolato y formoterol, una combinación de formoterol y budesonida y una combinación de budesonida y albuterol.

Partículas en suspensión

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

Para lograr partículas en suspensión respirables dentro de los intervalos MMAD descritos, las partículas en suspensión normalmente exhibirán un diámetro óptico medio en volumen entre aproximadamente 0,2 µm y aproximadamente 50 µm. En una realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico medio en volumen que no excede aproximadamente 25 µm. En otra realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico medio en volumen seleccionado entre aproximadamente 0,5 µm y aproximadamente 15 µm, entre aproximadamente 1,5 µm y aproximadamente 10 µm y entre aproximadamente 2 µm y aproximadamente 5 µm.

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

La cantidad relativa de partículas en suspensión con respecto a partículas de principio activo se selecciona para lograr una cosuspensión como se contempla en el presente documento. Puede lograrse una composición de cosuspensión donde la cantidad de partículas en suspensión, medido en masa, excede el de las partículas del principio activo. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de partículas de principio activo puede estar entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 15:1, o alternativamente entre aproximadamente 2:1 y 8:1. Como alternativa, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de partículas del principio activo puede estar por encima de aproximadamente 1, tal como hasta aproximadamente 1,5, hasta aproximadamente 5, hasta aproximadamente 10, hasta aproximadamente 15, hasta aproximadamente 17, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 50, hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 75, hasta aproximadamente 100, hasta

aproximadamente 150 y hasta aproximadamente 200, dependiendo de la naturaleza de las partículas en suspensión y de las partículas de principio activo usadas. En realizaciones adicionales, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 60 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 170, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60, aproximadamente 16, aproximadamente 60 y aproximadamente 170.

En otras realizaciones, la cantidad de partículas en suspensión, medido en masa, es menor que el de las partículas del principio activo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la masa de las partículas en suspensión puede ser tan baja como el 20 % de la masa total de las partículas del principio activo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o igualar la masa total de las partículas del principio activo.

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 el suministro por inhalación y no se degradan ni se disuelven sustancialmente en el medio de suspensión. En una realización, las microestructuras perforadas, como se definen en el presente documento, pueden usarse como partículas en suspensión. Las partículas en suspensión y las microestructuras perforadas para su uso como partículas en suspensión y los métodos para su preparación, se describen en la Pat. de EE.UU. N.º 8.815.258 y la Pat. de EE.UU. N.º 9.463.161 y en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. 2011/0135737.

Pueden usarse fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas para preparar partículas en suspensión que comprenden microestructuras perforadas adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento. En realizaciones particulares, el fosfolípido elegido tendrá una transición de fase de gel a cristal líquido superior a aproximadamente 400 °C. Los fosfolípidos ilustrativos son lípidos saturados de cadena relativamente larga (es decir, C16-C22) y puede comprender fosfolípidos saturados, tales como fosfatidilcolinas saturadas que tienen longitudes de cadena de acilo de 16 C o 18 C (palmitoilo y estearoilo). Los fosfolípidos ilustrativos incluyen fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, disteroilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilglicerol saturados de cadena larga y fosfatidilinositoles saturados de cadena larga. Se desvelan excipientes adicionales en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 96/32149 y en las Patentes de EE.UU. 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-diésteroilo-sn-glicerol-3-fosfocolina (DSPC).

En otro aspecto, las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones descritas en el presente documento pueden seleccionarse para aumentar la estabilidad en almacenamiento del principio activo seleccionado, similar a aquellas desveladas en la Publicación de 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. Los formadores de vidrio adecuados para su uso en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, uno o más de trileucina, citrato sódico, fosfato sódico, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa y, prolina. Se describen ejemplos de excipientes formadores de vidrio adicionales en las Patentes de EE.UU. 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, tales como cloruro cálcico, como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N.º 7.442.388.

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

Las partículas en suspensión pueden diseñarse, darse tamaño y darse forma según se desee para proporcionar estabilidad deseable y características de suministro de principio activo. En una realización ilustrativa, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento. Cuando se usan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en el presente documento, pueden incluir al menos uno de los siguientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles y combinaciones de los mismos, particularmente aquellos aprobados para uso pulmonar. Los tensioactivos específicos que pueden usarse en la preparación de microestructuras perforadas incluyen 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.

Adicionalmente, las partículas en suspensión como se describen en el presente documento pueden incluir agentes de

- carga, tales como partículas poliméricas. Los polímeros poliméricos pueden formarse a partir de polímeros biocompatibles y/o biodegradables, copolímeros o mezclas. En una realización, pueden usarse polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, tales como copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados y polianhidridos biodegradables. Por ejemplo, pueden usarse polímeros erosionables en masa basados en poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). Ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) o copolímeros de los mismos pueden usarse para formar partículas en suspensión. El poliéster puede incluir un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar formadas por poli(ácido D,L-láctico) y/o poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA), que incorporan un tensioactivo tal como DPPC.
- 10 Otros candidatos potenciales a polímeros para su uso en la suspensión de partículas pueden incluir poliamidas, policarbonatos, polialquilenos tales como polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(etileno tereftalato), compuestos de polivinilo tales como alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos y ésteres polivinílicos, polímeros de ácidos acrílico y metacrílico, celulosas y otros polisacáridos y péptidos o proteínas, o copolímeros o mezclas de los mismos. Los polímeros pueden seleccionarse o modificarse para que tengan las tasas de estabilidad y degradación apropiadas *in vivo* para diferentes aplicaciones de suministro controlado de medicamentos.

- En una realización de una composición como se describe en el presente documento que incluye uno o más de glucopirrolato, formoterol, budesonida y albuterol como un principio activo, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de 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 aproximadamente 5 y aproximadamente 50.

- En algunas realizaciones, las partículas en suspensión pueden prepararse formando una emulsión de aceite en agua, usando un aceite de fluorocarbono (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina) que puede emulsionarse usando un tensioactivo tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. La emulsión de perfluorocarbono en agua resultante puede procesarse después usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de las gotas de aceite. La emulsión de perfluorocarbono puede suministrarse a un secador por pulverización. Como es bien sabido, el secado por pulverización es un proceso de una sola etapa que convierte un suministro líquido en una forma particulada seca. El secado por pulverización se ha usado para proporcionar material farmacéutico en polvo para diversas vías administrativas, incluyendo la inhalación. En el contexto del secado por pulverización, un aceite de fluorocarbono tal como el descrito anteriormente puede funcionar como agente de soplado. Las condiciones de funcionamiento del secador por pulverización (tales como temperatura de entrada y salida, tasa de suministro, presión de atomización, caudal del aire de secado y configuración de la boquilla) pueden ajustarse para producir el tamaño de partícula deseado, produciendo un rendimiento de las microestructuras secas resultantes. Dichos métodos para producir microestructuras perforadas ilustrativas se describen en la Patente de EE.UU. N.º 8.815.258, la patente de EE.UU. n.º 9.463.161 y la Solicitud de Patente de EE.UU. 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 principio 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 principio activo combinadas con dos o más especies de partículas en suspensión.

Realizaciones de composiciones

- En una realización de una composición como se describe en el presente documento, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de 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 aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la proporción de los principios activos a las partículas en suspensión se basa en la forma libre (por ejemplo, forma de ácido libre o base libre) de los principios activos. En una realización, la composición se administra por inhalación oral. En una realización determinada, la composición descrita en el presente documento que incluye budesonida, glucopirrolato y formoterol, como principios activos pueden estar contenidos en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (MDI). En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir budesonida, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada diana 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 glucopirrolato, incluyendo

cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logre una dosis suministrada diana seleccionada de entre aproximadamente 5 µg a aproximadamente 10 µg y entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 15 µg de glucopirrolato por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logre una dosis suministrada diana seleccionada de entre aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5 µg y entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 4 µg de formoterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse como dos inhalaciones por dosis en dos dosis por día. La Tabla 1 muestra una composición ilustrativa que comprende una combinación de dos o más principios activos que contienen glucopirrolato, formoterol y budesonida como principios activos. La composición ilustrativa de la Tabla 1 puede proporcionar una dosis suministrada de aproximadamente 160 µg de budesonida, aproximadamente 9 µg de bromuro de glucopirronio y aproximadamente 4,8 µg de fumarato de formoterol por pulsación del inhalador de dosis medida.

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

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Budesonida, micronizada	API	31,05 mg	0,2986
Bromuro de glicopirronio, micronizado	API	1,40 mg	0,0134
Fumarato de formoterol, micronizado	API	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 que comprende una combinación de dos o más principios activos puede contener glucopirrolato y formoterol como principios activos. En una realización de una composición como se describe en el presente documento, eso incluye, glucopirrolato y formoterol como principios activos, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, 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 aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la proporción de los principios activos a las partículas en suspensión se basa en la forma de base libre de los principios activos. En una realización, la composición se administra por inhalación oral. En una realización determinada, la composición como se describe en el presente documento que incluye glucopirrolato y formoterol, como principios activos pueden estar contenidos en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (MDI). En algunas realizaciones, la composición como se describe en el presente documento puede incluir glucopirrolato, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logre una dosis suministrada diana seleccionada de entre aproximadamente 5 µg a aproximadamente 10 µg y entre aproximadamente 5 µg y aproximadamente 15 µg de glucopirrolato por inhalación. En algunas realizaciones, la composición como se describe en el presente documento puede incluir formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada diana seleccionada de entre aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5 µg de formoterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse como dos inhalaciones por dosis en dos dosis por día. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,011 % 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 0,411 % a aproximadamente el 0,617 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende 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 0,411 % a aproximadamente el 0,617 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende 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 0,488 % a aproximadamente el 0,540 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). La Tabla 2 muestra una realización ilustrativa de una composición que contiene glucopirrolato y formoterol como principios activos. En una realización, la composición ilustrativa de la Tabla 2 puede proporcionar una dosis administrada de aproximadamente 9 µg de bromuro de glicopirronio y aproximadamente 4,8 µg de fumarato de formoterol por pulsación del inhalador de dosis medida.

Tabla 2. Suspensión para inhalación presurizada de bromuro de glicopirronio y fumarato de formoterol con propulsor HFO-1234ze(E)

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Bromuro de glicopirronio, micronizado	API	1,40 mg	0,0135
Fumarato de formoterol, micronizado	API	0,93 mg	0,0090
Partículas porosas de DSPC	Partículas en suspensión	53,30 mg	0,5142
HFO-1234ze(E)	Propulsor	10,31 g	99,4633

5 En una realización, una composición descrita en el presente documento que comprende una combinación de dos o más principios activos puede contener budesonida y sulfato de albuterol como principios activos. En una realización de una composición como se describe en el presente documento, que incluye budesonida y sulfato de albuterol como principios activos, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, 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 aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la proporción de los principios activos a las partículas en suspensión se basa en la forma de base libre de los principios activos. En una realización, la composición se administra por inhalación oral. En una realización determinada, la composición como se describe en el presente documento que incluye budesonida y sulfato de albuterol, como principios activos, puede estar contenida en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (MDI). En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir budesonida, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada diaria seleccionada de entre aproximadamente 35 µg y aproximadamente 90 µg, y entre aproximadamente 40 µg y aproximadamente 85 µg, y entre aproximadamente 45 µg y aproximadamente 80 µg de budesonida por inhalación. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir sulfato de albuterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logre una dosis suministrada diaria seleccionada entre aproximadamente 75 µg y aproximadamente 95 µg y entre 80 µg y aproximadamente 90 µg de sulfato de albuterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse como dos inhalaciones por dosis en dos dosis por día. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,058 % a aproximadamente el 0,088 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,131 % a aproximadamente el 0,197 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,267 % a aproximadamente el 0,401 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,065 % a aproximadamente el 0,080 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,147 % a aproximadamente el 0,180 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,301 % a aproximadamente el 0,367 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,069 % a aproximadamente el 0,077 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,156 % a aproximadamente el 0,172 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,317 % a aproximadamente el 0,351 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,116 % a aproximadamente el 0,175 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,131 % a aproximadamente el 0,197 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,266 % a aproximadamente el 0,400 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,131 % a aproximadamente el 0,161 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,147 % a aproximadamente el 0,180 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,300 % a aproximadamente el 0,366 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,138 % a aproximadamente el 0,153 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,156 % a aproximadamente el 0,172 % en peso (p/p) de sulfato de albuterol, de aproximadamente el 0,316 % a aproximadamente el 0,350 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). Las Tablas 3A y 3B muestran dos realizaciones ilustrativas de una composición que contiene budesonida y sulfato de albuterol como principios activos. En una realización, la composición ilustrativa de la Tabla 3A puede proporcionar una dosis suministrada de aproximadamente 40 µg de budesonida y aproximadamente 90 µg de sulfato de albuterol por pulsación del inhalador de dosis medida. En una realización, la composición ilustrativa de la Tabla 3B puede proporcionar una dosis suministrada de aproximadamente 80 µg de budesonida y aproximadamente 90 µg de sulfato de albuterol por pulsación del inhalador de dosis medida.

Tabla 3A. Suspensión para inhalación presurizada de budesonida y sulfato de albuterol con propulsor HFO-1234ze(E)

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Budesonida, micronizada	API	7,60 mg	0,073
Sulfato de albuterol, micronizado	API	17,0 mg	0,164
Partículas porosas de DSPC	Partículas en suspensión	34,60 mg	0,334
HFO-1234ze(E)	Propulsor	10,31 g	99,429

Tabla 3B. Suspensión para inhalación presurizada de budesonida y sulfato de albuterol con propulsor HFO-1234ze(E), 80/90 µg por pulsación

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Budesonida, micronizada	API	15,1 mg	0,146
Sulfato de albuterol, micronizado	API	17,0 mg	0,164
Partículas porosas de DSPC	Partículas en suspensión	34,60 mg	0,333
HFO-1234ze(E)	Propulsor	10,31 g	99,357

En una realización, una composición descrita en el presente documento que comprende una combinación de dos o más principios activos puede contener budesonida y formoterol como principios activos. En una realización de una composición como se describe en el presente documento, que incluye budesonida y formoterol como principios activos, la relación entre la masa total de las partículas en suspensión y la masa total de las partículas del principio activo puede seleccionarse de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, 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 aproximadamente 5 y aproximadamente 50. En todas las realizaciones, la proporción de los principios activos a las partículas en suspensión se basa en la forma de base libre de los principios activos. En una realización, la composición se administra por inhalación oral. En una realización determinada, la composición como se describe en el presente documento que incluye budesonida y formoterol, como principios activos pueden estar contenidos en un depósito en un dispositivo de inhalación de dosis medida (MDI). En algunas realizaciones, la composición puede incluir budesonida, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logra una dosis suministrada diaria 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 puede incluir formoterol, incluyendo cualquier sal, éster, isómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, a una concentración que logre una dosis suministrada diaria seleccionada de entre aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5 µg y entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 4 µg de formoterol por inhalación. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse como dos inhalaciones por dosis en dos dosis por día. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,238 % a aproximadamente el 0,358 % en peso (p/p) de budesonida, 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 que comprende de aproximadamente el 0,268 % a aproximadamente el 0,329 % en peso (p/p) de budesonida, 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 que comprende de aproximadamente el 0,283 % a aproximadamente el 0,314 % en peso (p/p) de budesonida, 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). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,119 % a aproximadamente el 0,180 % en peso (p/p) de budesonida, 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 0,616 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,134 % a aproximadamente el 0,165 % en peso (p/p) de budesonida, de aproximadamente el 0,008 % a aproximadamente el 0,010 % en peso (p/p) de fumarato de formoterol, de aproximadamente el 0,462 % a aproximadamente el 0,565 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). En algunas

realizaciones, una composición descrita en el presente documento que comprende de aproximadamente el 0,142 % a aproximadamente el 0,157 % en peso (p/p) de budesonida, 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 0,539 % en peso (p/p) de partículas porosas de DSPC y HFO-1234ze(E). Las Tablas 4A y 4B muestran dos realizaciones ilustrativas de una composición que contiene budesonida y formoterol como principios activos. En una realización, la composición ilustrativa de la Tabla 4A puede proporcionar una dosis suministrada de aproximadamente 160 µg de budesonida y aproximadamente 4,8 µg de fumarato de formoterol por pulsación del inhalador de dosis medida. En una realización, la composición ilustrativa de la Tabla 4B puede proporcionar una dosis suministrada de aproximadamente 80 µg de budesonida y aproximadamente 4,8 µg de fumarato de formoterol por pulsación del inhalador de dosis medida.

Tabla 4A. Suspensión para inhalación presurizada de budesonida y fumarato de formoterol con propulsor HFO-1234ze(E)

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Budesonida, micronizada	API	31,05	0,2987
Fumarato de formoterol, micronizado	API	0,93 mg	0,0089
Partículas porosas de DSPC	Partículas en suspensión	53,30 mg	0,5127
HFO-1234ze(E)	Propulsor	10,31 g	99,1797

Tabla 4B. Suspensión para inhalación presurizada de budesonida y fumarato de formoterol con propulsor HFO-1234ze(E)

Componentes	Función	Cantidad (por cartucho)	% en peso
Budesonida, micronizada	API	15,525 mg	0,1496
Fumarato de formoterol, micronizado	API	0,93 mg	0,0090
Partículas porosas de DSPC	Partículas en suspensión	53,30 mg	0,5135
HFO-1234ze(E)	Propulsor	10,31 g	99,3279

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del principio activo incluido en las mismas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento inhiben una o más de floculación, agregación y transformación mediada por solución del material de principio activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para el suministro respiratorio a través de un MDI de una manera que logra una uniformidad de dosis administrada ("DDU") deseable de cada principio activo incluido en una combinación de dos o más principios activos, incluso con combinaciones que incluyan activos potentes y muy potentes. Como se ilustra en detalle en los Ejemplos incluidos en el presente documento, incluso cuando se administran dosis muy bajas de dos o más principios activos, las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, para cada principio activo durante el vaciado de un cartucho de MDI. En una realización tal, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada principio activo durante el vaciado de un cartucho de MDI. En otra realización tal, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU para el principio activo de $\pm 20\%$, o mejor, para cada principio activo durante el vaciado de un cartucho de MDI. En realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU para el principio activo de $\pm 15\%$, o mejor, para cada principio activo durante el vaciado de un cartucho de MDI. En otras realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU para el principio activo de $\pm 10\%$, o mejor, para cada principio activo durante el vaciado de un cartucho de MDI.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también sirven para preservar sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de haber sido sometidos a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o más, del rendimiento original de FPF y FPD durante el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de haber sido sometidos a condiciones de degradación acelerada. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho rendimiento mientras se formulan usando propulsores sin CFC y sin HFA y eliminando o evitando sustancialmente los efectos combinados que a menudo se experimentan con composiciones que incorporan múltiples principios activos. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran uno o todos los rendimientos diana de DDU, FPF y FPD mientras están formulados con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores HFO y sin la necesidad de modificar las características del propulsor HFO, tal como mediante la adición

de, por ejemplo, uno o más de codisolvente, antidisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

Métodos

5

Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del principio activo incluido en las mismas. Por ejemplo, en realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento inhiben una o más de floculación, agregación y maduración de Ostwald del principio o principios activos en las composiciones. La estabilidad proporcionada por las composiciones descritas en el presente documento permite que las composiciones se dispensen de una manera que logre la uniformidad de dosis administrada deseable durante el vaciado de un cartucho de MDI ("DDU"), incluso cuando el principio activo que se va a administrar es muy potente y la dosis administrada del principio activo se selecciona de, por ejemplo, menos de uno de 100 µg, 80 µg, 40 µg, 20 µg, 10 µg, 9 µg, 8 µg, 7 µg, 6 µg, 5 µg, 4 µg, 3 µg, 2 µg, 1 µg, 0,5 µg y 0,1 µg por pulsación del MDI. Como se describe en detalle en los Ejemplos incluidos en el presente documento, incluso en dosis bajas de principios activos muy potentes, las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$, o mejor, para cada uno de los principios 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 principios activos incluidos en la composición. En aún 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 principios activos incluidos en la composición.

Por otro lado, las composiciones de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar sustancialmente el rendimiento de FPF y FPD durante el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de haber sido sometidos a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o más, del rendimiento original de FPF y FPD, incluso cuando incorporan múltiples principios activos. Las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el beneficio adicional de lograr dicho rendimiento mientras se formulan usando propulsores sin CFC ni HFA. En realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran uno o todos los rendimientos diana deseados de DDU, FPF y FPD mientras están formulados con un medio de suspensión que incluye solo uno o más propulsores HFO y sin la necesidad de modificar las características del propulsor HFO, tal como mediante la adición de, por ejemplo, uno o más de codisolvente, antidisolvente, agente solubilizante, adyuvante u otro material modificador del propulsor.

La estabilidad y las características físicas de las composiciones descritas en el presente documento respaldan varios métodos. Por ejemplo, en una realización, en el presente documento se proporciona un método para formular una composición farmacéutica para el suministro respiratorio de un principio activo. El método implica las etapas de proporcionar un medio de suspensión que comprende un propulsor HFO, una o más especies de partículas de principio activo y una o más especies de partículas en suspensión, como se describe en el presente documento, y combinar dichos constituyentes para formar una composición en la que las partículas de principio activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que se forme una cosuspensión como se describe en el presente documento. En una realización tal, la asociación de las partículas de principio 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 para formular una composición farmacéutica como se describe en el presente documento puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de principio 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 principio activo.

En realizaciones adicionales las composiciones descritas en el presente documento apoyan, por ejemplo, métodos para formar formulaciones estabilizadas de principios activos para suministro pulmonar, métodos para preservar el FPF y/o FPD durante el vaciado de un cartucho de MDI, métodos para el suministro pulmonar de principios 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 a través de suministro pulmonar.

En métodos que implican suministro pulmonar de principios activos usando composiciones descritas en el presente documento, las composiciones pueden suministrarse mediante un MDI. Por lo tanto, en realizaciones particulares de dichos métodos, se obtiene un MDI cargado con una composición descrita en el presente documento, y el principio activo deseado se administra a un paciente mediante suministro pulmonar mediante la pulsación del MDI. Por ejemplo, en una realización, después de agitar el dispositivo MDI, la boquilla se inserta en la boca del paciente entre los labios y los dientes. Normalmente el paciente exhala profundamente para vaciar los pulmones y luego respira lenta y profundamente mientras pulsa el cartucho del MDI. Cuando se pulsa, el volumen especificado de formulación viaja a la cámara de expansión, sale por la boquilla del accionador y entra en un rocío de alta velocidad que ingresa a los pulmones del paciente. En algunas realizaciones la dosis de principio activo suministrada durante el vaciado de un cartucho de MDI no es más de un 20 % mayor que la dosis media suministrada y no es menos de un 20 % menor que la dosis media administrada. En algunas realizaciones, la dosis de principio activo suministrada durante el vaciado de un cartucho de MDI no es más de un 15 % mayor o menor que la dosis media suministrada. En algunas realizaciones,

la dosis de principio activo suministrada durante el vaciado de un cartucho de MDI no es más de un 10 % mayor o menor que la dosis media suministrada.

En realizaciones específicas de métodos para proporcionar una formulación estabilizada de principio activo para suministro pulmonar, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por solución de un principio activo en una formulación farmacéutica para suministro pulmonar. En una realización, un medio de suspensión como se describe en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor HFO, se obtiene. Las partículas en suspensión también se obtienen o se preparan como se describe en el presente documento. También se obtienen una o más especies de partículas de principio activo como se describen en el presente documento, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de principio activo se combinan para formar una cosuspensión en donde las partículas de principio activo se asocian con partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. En comparación con el principio activo contenido en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha descubierto que las cosuspensiones de acuerdo con la presente descripción exhiben una mayor tolerancia a la transformación mediada por solución y a la agregación cristalina irreversible y, por lo tanto, pueden conducir a una estabilidad y uniformidad de dosificación mejoradas, permitiendo la formulación de principios activos que son algo físicamente inestables en el medio de suspensión solo.

En realizaciones específicas de métodos para conservar la FPF y/o la FPD proporcionada por una formulación farmacéutica para el suministro pulmonar de una cosuspensión respirable como se describe en el presente documento se proporciona, que es capaz 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 FPF inicial, respectivamente, durante el vaciado de un cartucho de MDI. Un rendimiento tal puede lograrse incluso después de que la cosuspensión se someta a condiciones de degradación acelerada. En una realización, un medio de suspensión como se describe en el presente documento, tal como un medio de suspensión formado por un propulsor HFO, se obtiene. Las partículas en suspensión también se obtienen o se preparan como se describe en el presente documento. También se obtienen una o más especies de partículas de principio activo como se describen en el presente documento, y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de principio activo se combinan para formar una cosuspensión en donde las partículas de principio activo se asocian con partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Incluso después de la exposición de dicha composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura, la cosuspensión mantiene una FPD o FPF dentro de $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, o incluso $\pm 5\%$ de los valores respectivos medidos antes de la exposición de la composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura.

Los métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección inflamatoria o pulmonar obstructiva se desvelan en el presente documento. En ejemplos específicos, dichos métodos incluyen el suministro pulmonar de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, y en ciertos ejemplos de este tipo, la administración pulmonar de la composición farmacéutica se logra administrando la composición usando un MDI. En determinados ejemplos, las composiciones, los métodos y los sistemas descritos en el presente documento pueden usarse para tratar pacientes que padecen una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otros tratamientos farmacológicos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, respiración impedida, 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, un LAMA, LABA, SABA, ICS, agente antiinflamatorio no corticosteroide u otro principio activo como se describe en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otras terapias. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar la inflamación y la obstrucción pulmonar asociadas a fibrosis quística. En ejemplos específicos de métodos para tratar pacientes que padecen una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva, la enfermedad pulmonar o afección se selecciona de las descritas específicamente en el presente documento, y el método incluye el suministro pulmonar de una composición de acuerdo con la presente descripción al paciente a través de un MDI, en donde el suministro pulmonar de dicha composición incluye el suministro de uno o más principios activos en una dosis o intervalo de dosis como se describe en asociación con las composiciones desveladas en el presente documento.

Sistemas inhaladores de dosis medidas

Como se describe en relación con los métodos proporcionados en este documento, las composiciones desveladas en el presente documento pueden usarse en un sistema MDI. Los MDI están configurados para suministrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una realización, un sistema MDI incluye un cartucho presurizado, lleno de formulación en fase líquida dispuesto en un accionador formado con una boquilla. El sistema MDI puede incluir las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un medio de suspensión que comprende un propulsor HFO, al menos una especie de partículas de principio activo y al menos una especie de partículas en suspensión. El cartucho usado en el MDI puede tener cualquier configuración adecuada y, en una realización ilustrativa, el cartucho puede tener un volumen que varía de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 25 ml, tal como, por ejemplo, un cartucho que tiene un volumen de 19 ml. Después de agitar el dispositivo, la boquilla se inserta en la boca del paciente entre los labios y los dientes. Normalmente el paciente exhala profundamente para vaciar los pulmones y luego respira lenta y profundamente mientras pulsa 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 µl o cualquier otro volumen adecuado disponible en válvulas dosificadoras disponibles en el mercado), que se libera a una cámara de expansión en el extremo distal del tallo de la válvula cuando se pulsa. El accionador retiene el recipiente y también puede incluir un puerto con una boquilla pulsadora para recibir el tallo de la válvula dosificadora. Cuando se pulsa, el volumen especificado de formulación viaja a la cámara de expansión, sale por la boquilla del accionador y entra en un rocío de alta velocidad que ingresa a los pulmones del paciente.

En la Publicación de Solicitud Internacional N.º WO 2019/074799 se muestran y se describen ejemplos de MDI adecuados. Un MDI adecuado puede incluir, por ejemplo, la unidad de suministro de aerosol 100 para suministrar selectivamente una dosis de materia en aerosol mostrada en las **FIG 1-3B**, que incluye estructuras y funcionalidad asociada para exponer un conducto de descarga del inhalador a un material desecante al menos durante el almacenamiento del inhalador.

Con referencia a la **FIG 1 a 3B**, la unidad de suministro de aerosol 100 incluye un alojamiento base 104 y un cartucho 110 recibido en el alojamiento base 104, siendo el cartucho 110 desplazable desde una posición inicial I, como se muestra en la **FIG. 3A**, a una posición de descarga D, como se muestra en la **FIG. 3B**, para descargar selectivamente una dosis de materia en aerosol para inhalación por parte de un usuario. El cartucho 110 comprende un cuerpo de cartucho 116, que contiene la materia a descargar, y una válvula de salida 112, que incluye un tallo de válvula móvil 114 que se extiende desde el cuerpo del cartucho 116. El tallo de válvula 114 define una porción de un pasaje de descarga 120 que se extiende desde el cuerpo del cartucho 116 hasta un orificio de descarga 122 provisto dentro de la unidad de suministro de aerosol 100, que a su vez conduce a un conducto 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 conducto de descarga 120 y el conducto de inhalación 126 pueden denominarse colectivamente tracto de suministro de fármaco. Como apreciarán los expertos habituales en la materia relevante, cuando el tallo de válvula 114 se desplaza con respecto al cuerpo del cartucho 116, como se muestra en la **FIG. 3B**, se descargará una dosis medida de la materia contenida en el cuerpo del cartucho 116 a través del orificio de descarga 122 para que un usuario la inhale a través del conducto de inhalación 126.

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

Con referencia a las **FIG 3A y 3B**, la unidad de suministro de aerosol 100 incluye además una cámara desecante 150 que contiene un material desecante 152 que está en comunicación fluida con el conducto de descarga 120 al menos cuando la unidad de suministro de aerosol 100 está en una configuración de almacenamiento y no descarga activamente materia aerosolizada. Por ejemplo, de acuerdo con la realización de ejemplo mostrada en las **FIG. 3A y 3B**, la cámara desecante 150 está proporcionada en un extremo del cartucho 110 entre un extremo inferior del cuerpo del cartucho 116 y una carcasa desecante separada 154 y un sello de tallo 156 que están acoplados al extremo del cartucho 110. El material desecante 152 puede proporcionarse en forma semianular (como se muestra en la **FIG. 2**) y puede incluir un paso central 153 a través del cual se extiende el tallo de válvula 114 del cartucho 110. El sello de tallo 156 puede ser un sello anular formado integralmente con la carcasa desecante 154, tal como, por ejemplo, mediante un proceso de moldeo por inyección de múltiples disparos, o puede proporcionarse de otro modo como un componente de sellado separado acoplado a la carcasa desecante 154. En algunos casos, el sello del tallo 156 puede proporcionarse como un sello de tipo fuelle que está asegurado entre el tallo de la válvula 114 y el alojamiento desecante 154 para proporcionar una cámara desecante 150 que tiene un volumen que varía a medida que el sello del tallo 156 se deforma cuando el cartucho 110 se desplaza durante un evento de inhalación. En otros casos, tal como la realización de ejemplo mostrada en las **FIG. 3A y 3B**, la cámara desecante 150 puede tener un volumen fijo.

Como puede apreciarse de la **FIG. 3A**, el material desecante 152 dentro de la cámara desecante 150 está en comunicación fluida con el conducto de descarga 120 a través de una abertura 124 en el costado del tallo de válvula 114 que de otro modo se usa para pasar la materia contenida en el cuerpo del cartucho 116 hacia el orificio de descarga 122 cuando el tallo de válvula 114 se desplaza durante un evento de inhalación. De esta manera, el conducto de descarga 120 permanece expuesto al material desecante 152 cuando el cartucho 110 está en la posición inicial I, como cuando se guarda la unidad 100. En algunos casos, el material desecante puede ser suficiente para mantener seco el conducto de descarga (por ejemplo, < 25 % de HR) entre usos durante sustancialmente toda la vida útil del recipiente de material que se va a descargar.

Ventajosamente, la carcasa desecante 154 puede acoplarse al extremo o collar del cartucho 110 para formar un cartucho 160 (**FIG. 2**) que puede retirarse fácilmente del alojamiento base 104. De esta manera, la carcasa desecante 154 y el cartucho 110 pueden retirarse fácilmente de la carcasa base 104 para reemplazar el cartucho 110 cuando se

agote y/o para reemplazar el material desecante 152 según se desee. La carcasa desecante 154 puede acoplarse al extremo o collar del cartucho 110 a través de una banda elástica, pinzas, retenes u otros dispositivos o técnicas de sujeción, incluyendo disposiciones de ajuste por fricción o ajuste por interferencia. Aunque la cámara desecante 150 se muestra en la realización de ejemplo de las **FIG. 3A y 3B** acoplado a un extremo inferior o collar del cartucho 110, se aprecia que en otras realizaciones se puede proporcionar una cámara desecante en un alojamiento desecante separado que está acoplado al alojamiento base 104 separado del cartucho 110, la cámara desecante puede formarse integralmente en la propia carcasa de base, o la cámara desecante puede proporcionarse en un componente separado que está unido a la carcasa de base 104. Además, el material desecante puede proporcionarse en una diversidad de formas diferentes, tales como forma de gel, forma de polvo, forma granular o forma moldeada, y puede consistir en o comprender diferentes materiales, tales como sílice, carbón activado, sulfato cálcico o cloruro cálcico.

De acuerdo con la realización de ejemplo de la **FIG. 1 a 3B**, el alojamiento desecante 154 puede acoplarse al extremo o collar del cartucho 110 para formar un cartucho 160 que puede instalarse en el alojamiento base 104 para acoplarse a un asiento de tallo/bloque de boquilla 132 proporcionado en el mismo. Pueden verse más detalles de los componentes del cartucho 160 y el asiento del tallo/bloque de boquilla 132 en la vista explosionada de la **FIG. 2**. Como se muestra en la **FIG. 2**, la carcasa desecante 154 puede formar una estructura en forma de copa con una pared lateral generalmente cilíndrica que tiene el tamaño y la forma para recibir un extremo inferior del cartucho 110. El material desecante 152 puede proporcionarse en forma moldeada. El material desecante 152 puede configurarse para colocarse en un extremo inferior de la carcasa desecante 154. La carcasa desecante 154 puede incluir una o más características de ubicación o acoplamiento para ayudar a unir o posicionar de otro modo el material desecante 152 dentro de la carcasa desecante 154. El material desecante 152 puede tener forma para no obstruir una abertura del tallo de la válvula del sello 156 del tallo proporcionado en el alojamiento 154 del desecante para recibir el tallo 114 de la válvula del cartucho 110. Por ejemplo, el material desecante 152 puede tener una forma semianular con un paso central 153 u otra holgura para el tallo de válvula 114. En algunos casos, tal como en la realización de ejemplo mostrada en la **FIG. 1 a 3B**, el material desecante 152 puede tener forma para rodear parcialmente el tallo de válvula 114 y puede extenderse más allá de un extremo terminal del tallo de válvula 114. La carcasa desecante 154 y el material desecante 152 también pueden tener la forma correspondiente y cada uno puede extenderse más allá de un extremo terminal del tallo de válvula 114. De esta manera, el material desecante 152 puede llenar sustancialmente la cámara desecante 150 y proporcionar un volumen relativamente grande de material desecante adecuado para eliminar continuamente la humedad al menos del paso del tallo de válvula 114 durante toda la vida útil del material (por ejemplo, formulación de fármaco) contenida en el cartucho 110.

Con referencia a las **FIG 3A y 3B**, puede colocarse un sello de recipiente 117 alrededor del cuerpo de cartucho 116, tal como alrededor de una porción inferior del cuello del mismo, para proporcionar un miembro elástico entre el cuerpo del cartucho 116 y la carcasa desecante 154 que pueda comprimirse cuando el cartucho 110 y la carcasa desecante 154 se acoplan entre sí. El sello del recipiente 117 puede proporcionar una ubicación de sello para ayudar a aislar la cámara desecante 150 cuando la unidad de suministro de aerosol 100 está completamente ensamblada y a evitar la entrada de humedad en dicha cámara desecante 150 de otra manera que no sea a través del conducto de descarga 120. De forma similar, el sello 156 del tallo puede proporcionar una ubicación de sello para ayudar a aislar la cámara 150 desecante cuando la unidad 100 de suministro de aerosol está completamente ensamblada y a evitar la entrada de humedad en dicha cámara 150 desecante. De esta manera, la cámara desecante 150 está efectivamente aislada del entorno externo aparte del conducto de descarga 120, que puede quedar expuesto al entorno externo a través del conducto de inhalación 126 cuando la tapa de la boquilla 105 se retira del alojamiento de base 104.

Como puede apreciarse desde una revisión de las **FIG. 3A y 3B**, cuando el tallo de válvula 114 está en una posición expandida, la porción del conducto de descarga 120 definida por el tallo de válvula 114 está en comunicación fluida con la cámara desecante 152 a través de la abertura 124 en el costado del tallo de válvula 114. A la inversa, cuando el tallo de válvula 114 del cartucho 110 está completamente presionado, la cámara desecante 152 está temporalmente aislada del conducto de descarga 120 definido por el tallo de válvula 114.

De nuevo, con el recipiente 100 cargado en la carcasa desecante 154, el tallo de válvula 114 sobresale de un extremo inferior del mismo para ser recibido posteriormente en el asiento del tallo/bloque de boquilla 132 proporcionado en la carcasa de base 104. De acuerdo con la realización de ejemplo de la **FIG. 2**, el bloque de asiento de tallo/boquilla 132 puede proporcionarse en una unidad de boquilla 131 que puede acoplarse al alojamiento de base 104 e incluye el conducto de inhalación 126 y la abertura de boquilla 128 para suministrar materia aerosolizada al usuario. 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 tallo/boquilla 132 hasta una ubicación debajo del orificio de descarga 122, y puede llenar sustancialmente la cámara desecante 150 dentro de la carcasa desecante 154 para proporcionar un volumen relativamente grande de material desecante adecuado para eliminar continuamente la humedad al menos del paso del tallo de válvula 114 durante toda la vida útil del material (por ejemplo, formulación de fármaco) contenida en el cartucho 110. De esta manera, las realizaciones pueden ser particularmente adecuadas para eliminar, reducir o minimizar la presencia de humedad en el conducto de descarga 120 y para eliminar, reducir o minimizar cualquier incrustación asociada con el mismo incluso cuando no se aisle completamente el conducto de descarga 120 del entorno externo después de descargar el material durante el evento de inhalación.

De acuerdo con algunas realizaciones, se proporciona un MDI, tal como la unidad de suministro de aerosol 100

mostrada en las **FIG. 1-3B**, en donde uno o más componentes internos de la válvula de salida 112 están compuestos al menos parcialmente por material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo).

Por ejemplo, la **FIG. 4** ilustra una válvula de salida 200 de un cartucho 201 de un MDI que contiene una formulación 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 interior 202 y un tallo de válvula 204 que se pueden desplazar de forma móvil con respecto a un cuerpo de válvula 206 y a una cámara dosificadora 208 para dispensar una cantidad medida de una formulación a través de un conducto de descarga 205 de la válvula de salida 200 durante el funcionamiento del dispositivo MDI. El núcleo interno 202 y el tallo de válvula 204 están desviados hacia una posición extendida mediante un elemento de resorte 207 y pueden presionarse selectivamente para dispensar una dosis medida de formulación.

Para ayudar a establecer una dosis medida constante de formulación que se descargará, la válvula de salida 200 comprende además una pluralidad de juntas para sellar y aislar una cavidad interna de la cámara dosificadora 208 con respecto al cuerpo de válvula 206 y el cartucho 201 y para sellar y aislar una cavidad de formulación interna del cartucho 201 de un entorno externo. Más particularmente, se proporcionan juntas de asiento superior e inferior 212a,b que se acoplan de manera deslizante con el núcleo interior 202 y el tallo de válvula 204 para sellar y aislar la cavidad interna de la cámara dosificadora 208 con respecto al cuerpo de válvula 206 y el cartucho 201. Como se muestra en la **FIG. 4**, la junta de asiento superior 212a se proporciona entre la cámara dosificadora 208 y el cuerpo de válvula 206 y rodea y sella contra una porción del núcleo interior desplazable 202. La junta de asiento inferior 212b se proporciona entre la cámara dosificadora 208 y el cartucho 201 y rodea y sella contra una porción del tallo de válvula desplazable 204, que se proyecta desde el cartucho 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). Además, como se muestra además en la **FIG. 4**, se proporciona una junta de cuello 214 entre el cuerpo de válvula 206 y el cartucho 201 para ayudar aún más 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, que comprende o consiste en un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo), la válvula de salida 200 es particularmente efectiva para descargar y mantener una dosis medida consistente de la formulación durante toda la operación a lo largo del tiempo y para evitar la obstrucción u obstrucción de un orificio de descarga del dispositivo MDI. Además, la válvula de salida 200 es particularmente eficaz para evitar la pérdida de peso de la formulación con el tiempo en comparación con otros materiales de junta adecuados. En consecuencia, un MDI configurado de este tipo es particularmente adecuado para suministrar formulación a un usuario.

Como un ejemplo, la **FIG. 5** muestra una tomografía computarizada de un conducto de descarga de un MDI que tiene un recipiente de formulación con una válvula de salida que incluye juntas internas de asiento y cuello compuestas por un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo), en donde el MDI se usó para descargar repetidamente una formulación bajo condiciones ambientales controladas (25 °C/60 % de HR). De forma notable, la **FIG. 5** muestra un orificio de descarga del MDI sustancialmente libre de materia depositada o acumulada a pesar del uso repetido del MDI para dispensar las formulaciones descritas en el presente documento.

La **FIG. 6** proporciona una comparación de la pérdida de peso de la formulación a lo largo del tiempo para diferentes materiales de juntas de asiento de válvula y juntas de cuello de válvula. Como puede apreciarse de la **FIG. 6**, las configuraciones en las cuales la junta del cuello de la válvula estaba compuesta de un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo) mostraron consistentemente reducciones significativas en la pérdida de peso con el tiempo en comparación con una configuración de control (columna más a la izquierda del gráfico). Además, cuando las juntas del asiento de la válvula también componían un material de bromobutilo, por ejemplo, caucho de bromobutilo, (columnas situadas más a la derecha del gráfico), la pérdida de peso con el tiempo se acercó al 0 %. Como tal, proporcionar juntas internas compuestas por un material de bromobutilo (por ejemplo, caucho de bromobutilo) mostró un rendimiento inesperado.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la presente divulgación incluyendo los Dibujos y los Ejemplos:

- AB: Albuterol
- AS: Sulfato de albuterol
- BD: Budesonida
- FF: Fumarato de formoterol
- GP: Glucopirrolato
- RF: Roflumilast
- BDA: budesonida/albuterol (combo)
- BGF: budesonida/glucopirrolato/formoterol (combo)
- GFF: glicopirrolato/fumarato de formoterol (combo)
- BFF: budesonida/fumarato de formoterol (combo)
- GFR: budesonida/glucopirrolato/fumarato de formoterol/roflumilast (combo)

- DA-1234ze: budesonida/albuterol (combo) en formulación HFO-1234ze(E)
- BDA-134a: budesonida/albuterol (combo) en formulación HFA-134a
- BFF-1234ze: fumarato de budesonida/formoterol (combo) en formulación HFO-1234ze(E)
- BFF-134a: budesonida/fumarato de formoterol (combo) en formulación HFA-134a
- 5 • 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
- HFA-227ea: 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano
- 10 • 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
- 15 • HFO-1234yf: 2,3,3,3-Tetrafluoropropeno
- HFO-1234ze(Z): *cis*-1,3,3,3-Tetrafluoroprop-1-eno
- PP: Partículas porosas de fosfolípidos

20 Todos los principios activos y reactivos usados en los siguientes ejemplos están disponibles en el mercado o, con el beneficio de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, los expertos en la materia pueden prepararlo de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía.

Ejemplos

25 *Ejemplo 1*

Las partículas en suspensión se fabricaron secando por pulverización una emulsión de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) y agua estabilizada con DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina). Los procedimientos de preparación detallados pueden encontrarse en el documento WO 2010/138862, el documento WO 2010/138868 y el documento WO 2010/138884. La distribución del tamaño de las partículas en suspensión se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas en suspensión tenían un tamaño inferior a 2,9 µm, la desviación estándar geométrica de la distribución fue 1,8.

35 Partículas de principio activo formadas de glucopirrolato (pirrolidinio, 3-((ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi)-1,1-dimetil-, bromuro) se formaron micronizando glucopirrolato usando un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas del glucopirrolato (GP) micronizado se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico inferior a 2,1 µm, el 90 % del volumen eran menores de 5 µm.

40 Fumarato de formoterol, fumarato de (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]formanilida, también conocido como fumarato de (±)-2'-hidroxi-5-[(RS)-1-hidroxi-2-[(RS)-p-metoxi-α-metilfenetil]-amina]etil]formanilida, dihidrato se recibió micronizado por el fabricante (Inke) y se usó como partículas de principio activo. La distribución del tamaño de partículas del fumarato de formoterol (FF) micronizado se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor que 1,6 µm y el 90 % en volumen exhibió un diámetro óptico menor que 3,9 µm.

45 Las partículas de principio activo formadas por budesonida, 16,17-(butilidenbis(oxi))-11,21-dihidroxi-(11-β,16-α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, se formaron micronizando budesonida usando un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas de budesonida (BD) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico inferior a 1,9 µm, el 90 % en volumen presentaba un diámetro óptico inferior a 4,3 µm.

50 Las partículas de principio activo formadas por albuterol se formaron micronizando sulfato de albuterol usando un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas del sulfato de albuterol (AS) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico inferior a 1,5 µm, el 90 % en volumen presentaba un diámetro óptico inferior a 3,3 µm.

55 Las partículas de principio activo formadas por roflumilast se formaron micronizando roflumilast usando un molino de chorro. La distribución del tamaño de partículas del roflumilast (RF) se determinó mediante difracción láser. El 50 % en volumen de las partículas micronizadas presentaba un diámetro óptico inferior a 1,0 µm, el 90 % en volumen presentaba un diámetro óptico inferior a 2,4 µm.

60 Los inhaladores de dosis medidas se prepararon dispensando primero las cantidades apropiadas de partículas en suspensión y partículas de principio activo en un recipiente de adición (AV) y añadiendo una cantidad apropiada de propulsor HFO-1234ze(E) (1,3,3,3-tetrafluoropropeno). La mezcla se agita para facilitar la humectación del polvo y después se transfiere a un recipiente a presión donde se mezcla la suspensión. Las válvulas compuestas por cámaras dosificadoras de 50 µl (BK357, Bepak, King's Lynn, RU) se engarzan sobre latas de aluminio recubiertas de polímero

de etileno fluorado (FEP) (Presspart, Blackburn, RU) y después la suspensión se llena a presión a través de la válvula. Los recipientes estaban equipados con accionadores de polipropileno con un orificio de 0,32 mm (n.º 10024269, Bepak, King's Lynn, RU).

5 Ejemplo 2

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión triple que comprende partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), ya sea con o sin partículas de fosfolípidos. En la formulación que contiene partículas de fosfolípidos, los tres tipos de partículas de principio activo mostraron distribuciones de deposición uniformes como se muestra en la **FIG. 7**. Los tres tipos de partículas de principio activo mostraron distribuciones de deposición individuales en la formulación sin partículas de fosfolípidos.

15 Ejemplo 3

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión triple que comprende partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFA-134a o en propulsor HFO-1234ze(E), sin partículas de fosfolípidos. La distribución de la deposición de budesonida en cada formulación se probó al 0 % y al 50 % de humedad relativa. La formulación del propulsor HFA-134a mostró un mayor impacto de la humedad relativa sobre la distribución de la deposición que el propulsor HFO-1234ze(E).

25 Ejemplo 4

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión doble que comprende partículas de principio activo de budesonida y formoterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), ya sea con o sin partículas de fosfolípidos. Como se muestra en la **FIG. 15**, los dos tipos de partículas de principio activo y las partículas en suspensión mostraron una distribución de deposición uniforme. La Tabla 6 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en las **FIG 16 y 17**, budesonida y fumarato de formoterol, respectivamente, produjeron unas aPSD (distribuciones aerodinámicas de tamaño de partículas) similares mediante NGI en HFO-1234ze (E) como en HFA-134a. La Tabla 7 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en las **FIG 18, 19 y 20**, la aPSD de budesonida, fumarato de formoterol y la partícula en suspensión representada como DSPC, respectivamente, se mantuvo estable durante doce meses cuando se almacenó con la válvula cerrada y protegido a 25 °C/60 % de HR. La Tabla 8 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en la **FIG. 21**, budesonida y fumarato de formoterol demostraron una dosis administrada constante representada como %LC (porcentaje de lo indicado en la etiqueta) y se mantuvieron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula cerrada y protegidos a 25 °C/60 % de HR.

Tabla 6. Fracción de partículas finas (FPF) de BD, FF y DSPC, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y deposición en la garganta de BFF-1234ze

Principio activo	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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

Tabla 7. Fracción de partículas finas (FPF) de BD y FF, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y deposición en la garganta de las formulaciones BFF-1234ze y BFF-134a según se caracteriza por NGI

Principio activo	Formulación	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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

(continuación)

Principio activo	Formulación	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	MMAD (µm)	Deposición en la garganta (%)
FF	BFF-134a	53	2,5	3,38	2,0
	BFF-1234ze	51	2,4	3,73	1,9

Tabla 8. Fracción de partículas finas (FPF) de BD, FF y DSPC, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y Datos de estabilidad de deposición en la garganta para BFF-1234ze

Principio activo	Almacenamiento	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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

5

En la formulación sin partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de principio activo mostraron distribuciones de deposición individuales, mientras que en la formulación que contiene partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de principio activo mostraron distribuciones de deposición uniformes.

10 Ejemplo 5

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión doble que comprende partículas de principio activo de budesonida y albuterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), ya sea con o sin partículas de fosfolípidos. Como se muestra en la FIG. 22, los dos tipos de partículas de principio activo y las partículas en suspensión mostraron una distribución de deposición uniforme. La Tabla 9 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en las FIG 23 y 24, budesonida y albuterol, respectivamente, produjeron unas aPSD (distribuciones aerodinámicas de tamaño de partículas) similares mediante NGI en HFO-1234ze (E) como en HFA-134a. La Tabla 10 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en las FIG 25 y 26, la aPSD de budesonida y albuterol, respectivamente, se mantuvo estable durante doce meses cuando se almacenó con la válvula cerrada y protegido a 25 °C/60 % de HR. La Tabla 11 proporciona la FPF (fracción de partículas finas), FPD (dosis de partículas finas), MMAD (diámetro aerodinámico medio de masa) y deposición de garganta según lo caracterizado por NGI (impactador de última generación). Como se muestra en la FIG. 27, budesonida y albuterol demostraron una dosis administrada constante representada como %LC (porcentaje de lo indicado en la etiqueta) y se mantuvieron estables durante doce meses cuando se almacenaron con la válvula cerrada y protegidos a 25 °C/60 % de HR.

30

Tabla 9. Fracción de partículas finas (FPF) de BD, AB y DSPC, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y deposición en la garganta de BDA-1234ze

Principio activo	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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 finas (FPF) de BD y AB, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y deposición en la garganta de las formulaciones BDA-1234ze y BDA-134a según se caracteriza por NGI

Principio activo	Formulación	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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

Tabla 11. Fracción de partículas finas (FPF) de BD y AB, Dosis de partículas finas (FPD), Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y Datos de estabilidad de deposición en la garganta para BDA-1234ze

Principio activo	Almacenamiento	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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 principio activo mostraron distribuciones de deposición individuales, mientras que en la formulación que contiene partículas de fosfolípidos, los dos tipos de partículas de principio activo mostraron distribuciones de deposición uniformes.

Ejemplo 6

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contenían una composición de cosuspensión dual que comprendía glucopirrolato y partículas de principio activo de formoterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E), ya sea con o sin partículas de fosfolípidos. Como se muestra en la FIG. 28, los dos tipos de partículas de principio activo y las partículas en suspensión mostraron una distribución de deposición uniforme en la formulación que contenía partículas de fosfolípidos.

Ejemplo 7

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión triple que comprende partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida y formoterol, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio 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 del principio activo formoterol se probó en varios niveles diferentes de

humedad ambiental (HR), variando del 0 % al 100 %. Las partículas de principio activo de formoterol en las formulaciones sin partículas de fosfolípidos mostraron una mayor deposición en la garganta y en la fase 3 en HFO-1234ze(E) en comparación con HFA-134a. Esta diferencia no se observó, sin embargo, en las formulaciones que incluían partículas de fosfolípidos, que mostraron distribuciones de deposición de formoterol similares en HFO-1234ze (E) (**FIG. 8**, panel inferior) y en HFA-134a (**FIG. 8**, panel superior).

La distribución de deposición de las partículas del principio activo budesonida se probó en varios niveles diferentes de humedad ambiental (HR), variando del 0 % al 100 %. La distribución de la 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 mostraron cambios similares en la distribución de la deposición según los niveles de HR (**FIG. 9**).

La distribución de deposición de las partículas del principio activo glucopirrolato se probó en varios niveles diferentes de humedad ambiental (HR), variando 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 mostraron cambios similares en la distribución de la deposición según los niveles de HR.

Ejemplo 8

La fracción de partículas finas (FPF) presente en la dosis administrada tras la activación de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida, formoterol o glucopirrolato y las partículas de fosfolípidos se midieron después del almacenamiento del MDI en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante períodos de tiempo variados. (**FIG. 10A, 10B, 10C**)

La masa de partículas finas (FPM) presente en la dosis administrada tras la activación de un MDI que contiene budesonida y las partículas de fosfolípidos se midieron después del almacenamiento del MDI en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante períodos de tiempo variados. (**FIG. 11A, 11B, 11C**)

Ejemplo 9

La degradación de partículas de principio activo de budesonida (**FIG. 12A, 12B, 12C**) y glucopirrolato (**FIG. 13A, 13B, 13C**) en un cartucho de MDI que contenía partículas de principio activo y partículas de fosfolípidos se midió después del almacenamiento del MDI en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante períodos de tiempo variados.

Ejemplo 10

La uniformidad de la dosis administrada tras el accionamiento de un MDI que contiene partículas de principio activo de budesonida y partículas de fosfolípidos se midió después del almacenamiento del MDI en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa durante distintos períodos de tiempo. (**FIG. 14A, 14B, 14C**)

Ejemplo 11

Se prepararon inhaladores de dosis medidas que contienen una composición de cosuspensión cuádruple que comprende partículas de principio activo de glucopirrolato, budesonida, formoterol y roflumilast, proporcionándose cada tipo de partícula de principio activo como un material API micronizado, cristalino. Las partículas de principio activo se suspendieron en propulsor HFO-1234ze(E) y se formularon con partículas de fosfolípidos. La distribución de deposición de cada tipo de partículas de principio activo se probó para un MDI 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 principio activo, y esta distribución es consistente después de tres meses de almacenamiento a las temperaturas y niveles de humedad relativa probados.

Ejemplo 12

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, simple ciego, de 3 períodos, de 3 tratamientos, de dosis única, cruzado para evaluar la biodisponibilidad relativa de BGF MDI HFO-1234ze(E) y BGF MDI HFC-152a en comparación con BGF MDI HFA-134a en sujetos sanos.

Los productos médicos en investigación incluyen (1) Producto de prueba de inhalador de dosis medidas (MDI) de budesonida/glicopirronio/formoterol (BGF) formulado con propulsor HFO-1234ze(E) y (2) Producto de referencia de budesonida/glicopirronio/formoterol (BGF) medido inhalador de dosis (MDI) formulado con propulsor HFA-134a. La indicación estudiada es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fase de desarrollo es la Fase 1.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo principal:

Evaluar las biodisponibilidades relativas entre las formulaciones de prueba y la formulación de referencia para combinaciones de dosis fijas (FDC) de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administran como inhalador de dosis medidas (MDI) de budesonida, glicopirronio y formoterol (BGF) con 3 propulsores diferentes.

Objetivos secundarios:

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

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Este estudio fue un estudio aleatorio, simple ciego, de 3 períodos, de 3 tratamientos, de dosis única, de un solo centro, cruzado. El estudio incluyó la evaluación de las propiedades PK de BGF MDI formulado con 3 propulsores diferentes: hidrofluoroolefina (HFO-1234ze(E)) - Tratamiento A (prueba), hidrofluorocarbono (HFC-152a) - Tratamiento B (prueba), e hidrofluoroalcano (HFA-134a) - Tratamiento C (referencia).

El estudio estuvo compuesto por:

- Período de selección: hasta 28 días antes de la primera dosis.
- Tres períodos de tratamiento de un máximo de 3 días cada uno: los sujetos residieron desde la mañana del día anterior a la primera dosis de BGF MDI (Día -1) en el Período de tratamiento 1, durante todos los períodos de tratamiento y lavado hasta el alta el día 2 del período de tratamiento 3.
- Seguimiento: en los 3 a 7 días posteriores a la última administración de BGF MDI. Hubo un período de lavado de 3 a 7 días entre cada dosis. Cada sujeto recibió 3 tratamientos de dosis única de BGF MDI (1 dosis de HFO-1234ze(E) [Tratamiento A]; 1 dosis de HFC-152a [Tratamiento B] y 1 dosis de HFA-134a [Tratamiento C]), después un ayuno nocturno de al menos 8 horas.

PRINCIPALES CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Sujetos sanos, masculinos no fumadores de 18 a 60 años con venas adecuadas para canulación o venopunción repetida. Los sujetos debían tener un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/m², inclusive y pesar al menos 50 kg y no más de 100 kg, inclusive. Los sujetos debían tener un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) ≥ 80 % del valor previsto con respecto a la edad, la altura y el origen étnico en la visita de selección.

MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN:

Tratamiento A (prueba): BGF MDI HFO-1234ze(E) con fuerza/concentraciones de 160/7,2/4,8 µg por pulsación.

Tratamiento B (prueba): BGF MDI HFC-152a con fuerza/concentraciones de 160/7,2/4,8 µg por pulsación.

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

DURACIÓN DE ESTUDIO:

Cada sujeto debía participar en el estudio durante hasta 53 días.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO:

La dosificación se llevó a cabo en la Unidad Clínica de Fase Temprana de Parexel en Los Ángeles. La administración de todos los medicamentos 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 la administración del IMP.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Parámetros farmacocinéticos:

- Parámetros PK primarios: C_{máx}, AUC_{inf} y AUC_{last} para tratamiento de prueba y referencia.
- Parámetros PK secundarios: t_{máx}, t_{1/2λz}, MRT, λ_z, CL/F, Vz/F, TRC_{máx}, TRAUC_{inf} y TRAUC_{last}.

Variables de seguridad:

- Eventos adversos (AE)/Eventos adversos graves (SAE).
- Signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria).
- Electrocardiogramas (ECG) digitales y de seguridad de doce derivaciones, así como telemetría cardíaca
- Examen físico.
- Evaluaciones de laboratorio (hematología, química clínica y análisis de orina)
- Espirometría.
- Valoración del gusto.

10 MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Determinación del tamaño de la muestra:

15 Este fue un estudio PK piloto para determinar la biodisponibilidad relativa entre 2 formulaciones de prueba de BGF MDI en comparación con la formulación convencional. Por lo tanto, no se realizó ningún cálculo del tamaño de la muestra.

20 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 dosis que involucró a los primeros 23 sujetos) fueran asignados al azar a un diseño de Williams de 6 secuencias para 3 periodos y 3 tratamientos: ABC, BCA, CAB, ACB, BAC y CBA, para asegurar al menos 20 sujetos evaluables al final del último periodo de tratamiento.

25 Los sujetos se consideraron evaluables si tenían un perfil farmacocinético evaluable, es decir, (1) recibieron tratamiento activo, (2) no violaron significativamente los criterios de inclusión o exclusión del protocolo, ni se desviaron significativamente del protocolo, y (3) no tenían datos no disponibles o incompletos que pudieran haber influido en el análisis PK, Presentación y análisis de datos farmacocinéticos:

30 Todas las concentraciones PK, los resúmenes de parámetros y los análisis estadísticos se presentaron para el conjunto de análisis PK, a menos que se especifique lo contrario. Las listas de parámetros y concentraciones de PK se presentaron para el conjunto de análisis de seguridad e incluyeron todos los resultados de PK individuales informables. Los datos de parámetros y concentraciones de PK individuales para cualquier sujeto no incluido en el conjunto de análisis de PK o excluido de las tablas de resumen descriptivas, figuras y/o análisis estadísticos inferenciales se incluyeron en los listados y se marcaron con una nota a pie de página apropiada.

35 Los tratamientos de prueba, Tratamientos A y B (BGF MDI HFO y BGF MDI HFC, respectivamente), se compararon por separado con el tratamiento de referencia, Tratamiento C (BGF MDI HFA), para cada analito. Los análisis estadísticos se realizaron usando un modelo de análisis de varianza de efectos mixtos lineal, usando el logaritmo natural de C_{max} , AUCinf y AUClast como variables de respuesta, con secuencia y periodo de tratamiento como efectos fijos y sujeto anidado dentro de la secuencia como efecto aleatorio. Transformadas desde la escala logarítmica, las medias geométricas junto con el coeficiente de variación intrasujeto de los intervalos de confianza (IC) (95 % de 2

40 lados) para C_{max} , AUCinf y AUClast se estimaron y se presentaron. Además, se estimaron y presentaron las proporciones de medias geométricas junto con los IC (90 % de 2 lados).

45 Adicionalmente, la diferencia mediana en t_{max} no transformada entre los tratamientos de prueba y el tratamiento de referencia para cada analito y los IC del 90 % correspondientes para las diferencias medianas, para cada analito se calcularon usando el método no paramétrico de Hodges Lehmann.

Presentación y análisis de datos de seguridad y elegibilidad:

50 Los datos de seguridad (programados y no programados) se presentaron en los listados de datos. Las variables continuas se resumieron mediante estadística descriptiva (n, media, desviación estándar [SD], mínimo, mediana, máximo) por tratamiento. Las variables categóricas se resumieron en tablas de frecuencia (frecuencia y proporción) por tratamiento, si es aplicable. El análisis de las variables de seguridad se basó en el Safety Analysis Set.

55 Los eventos adversos se resumieron por término preferido (PT) y clasificación de órganos del sistema (SOC) usando el vocabulario del Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA). Adicionalmente, se hicieron listados de EAG y EA que llevaron a la retirada y el número de sujetos que tuvieron algún AE, SAE, AE que provocaron la retirada y AE de intensidad grave se resumieron. Los eventos adversos que se produjeron antes de la dosificación se informaron por separado.

60 Las tabulaciones y los listados de datos de signos vitales, las pruebas de laboratorio clínico, ECG digitales y ECG de seguridad de 12 derivaciones (solo listados), telemetría (solo listados) y espirometría se presentaron. Los resultados de la valoración del gusto se presentaron por separado únicamente en listados. Cualquier descubrimiento anormal en el examen físico médico clínicamente relevante, nuevo o agravado, en comparación con la evaluación inicial, se informó como un AE. Los datos se resumieron para los valores observados en cada evaluación programada, junto con los cambios correspondientes desde el valor inicial cuando se definió el valor inicial. Los datos de laboratorio clínico se informaron en las unidades proporcionadas por el laboratorio clínico para la reunión del Safety Review Committee

65

(SRC) y en las unidades de Systeme International (SI) en el Clinical Study Report (CSR).

Los valores fuera de intervalo para las evaluaciones de seguridad de laboratorio se señalaron en listados individuales y se resumieron de forma descriptiva usando intervalos de referencia estándar acordados y/o intervalos de referencia ampliados (por ejemplo, AstraZeneca, programa o intervalos de laboratorio).

DESVIACIONES DEL PROTOCOLO:

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

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

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 dosis que implicó a los primeros 23 sujetos.

Se excluyeron 23 sujetos del conjunto de análisis farmacocinético debido a desviaciones del protocolo informadas. Durante el estudio no se informaron desviaciones importantes del protocolo relacionadas con COVID-19.

RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS:

- La exposición sistémica a budesonida de BGF MDI HFO fue comparable a la de BGF MDI HFA, con GMR e IC del 90 % del 111,7 % (el 91,01 %, el 137,1 %), el 104,7 % (el 91,95 %, el 119,2 %) y el 107,2 % (el 94,53 %, el 121,9 %) para C_{máx}, AUC_{inf} y AUC_{last}, respectivamente
- La exposición sistémica a glucopirronio de BGF MDI HFO fue comparable a la de BGF MDI HFA, con GMR e IC del 90 % del 108,3 % (el 85,50 %, el 137,3 %) y el 106,1 % (el 86,18 %, el 130,6 %) para C_{máx} y AUC_{last}, respectivamente.
- La exposición sistémica a formoterol de BGF MDI HFO fue comparable a la de BGF MDI HFA, con GMR e IC del 90 % del 109,1 % (el 97,02 %, el 122,7 %), el 96,00 % (el 70,33 %, el 131,0 %) y el 98,13 % (el 86,44 %, el 111,4 %) para C_{máx}, AUC_{inf} y AUC_{last}, respectivamente.

RESULTADOS DE SEGURIDAD:

- No hubo muertes, SAE o AE que llevaran a la discontinuación del IMP informados durante este estudio.
- No se observaron nuevas señales de seguridad, no se observaron tendencias clínicamente relevantes para los signos vitales, examen físico, resultados de laboratorio, espirometría y valoración del gusto, y ninguna anomalía clínicamente significativa de seguridad de 12 derivaciones y ECG digital, así como también descubrimientos de telemetría cardíaca se informaron.
- La combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administraron en dosis únicas en 3 formulaciones de propulsor diferentes demostraron un perfil de seguridad aceptable y fueron bien tolerados en la población estudiada.

A la vista de este estudio clínico, la exposición sistémica a budesonida, glicopirronio y formoterol fue similar para BGF MDI HFO-1234ze(E) en comparación con el producto de referencia, BGF MDI HFA-134a. No hubo indicios de diferencias significativas entre los productos en esta valoración del gusto. La combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol cuando se administraron en dosis únicas en formulaciones HFO-1234ze(E) y HFA-134a demostraron un perfil de seguridad aceptable y fueron bien tolerados en la población estudiada.

Ejemplo 13

La **FIG. 34** representa la distribución del tamaño de partículas de aerosol (aPSD) medida por un impactador de última generación (NGI), expresado como porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de principio activo de budesonida (BD) y fumarato de formoterol (FF) accionadas desde un MDI que contiene una cosuspensión combinada de dosis fija doble de partículas de principio 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 suspendidas de fosfolípidos. Los perfiles demuestran una distribución de aerosol similar entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para ambas partículas de principio activo.

La **FIG. 35** representa la aPSD medida por NGI, expresado como porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de principio activo de budesonida (BD) y fumarato de formoterol (FF) accionadas desde un MDI que contiene una cosuspensión combinada de dosis fija triple de partículas de principio activo de budesonida y fumarato de formoterol suspendidas en propulsor HFA-134a (formulación denominada BFF cristal-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BFF cristal-1234ze) sin partículas suspendidas de fosfolípidos. Los perfiles demuestran distribuciones de aerosol únicas entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para ambas partículas de principio activo.

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

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

Formulación	Principio activo	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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

Ejemplo 14

La **FIG. 36** representa la distribución del tamaño de partículas de aerosol (aPSD) medida por un impactador de última generación (NGI), expresado como porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de principio activo de budesonida (BD), glicopirronio (GP) y fumarato de formoterol (FF) accionadas desde un MDI que contiene una cosuspensión de combinación de dosis fija triple de budesonida, partículas de principio activo de glicopirronio y fumarato de formoterol suspendidas en propulsor HFA-134a (formulación denominada BGF-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BGF-1234ze) con partículas de suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran una distribución de aerosol similar entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para todas las partículas de principio activo.

La **FIG. 37** representa la aPSD medida por NGI, expresado como porcentaje de la masa total recuperada, para partículas de principio activo de budesonida (BD), glicopirronio (GP) y fumarato de formoterol (FF) accionadas desde un MDI que contiene una cosuspensión de combinación de dosis fija triple de budesonida, partículas de principio activo de glicopirronio y fumarato de formoterol suspendidas en propulsor HFA-134a (formulación denominada BGF cristal-134a) o HFO-1234ze(E) (formulación denominada BGF cristal-1234ze) sin partículas de suspensión de fosfolípidos. Los perfiles demuestran distribuciones de aerosol únicas entre HFA-134a y HFO-1234ze(E) para todas las partículas de principio activo.

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

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

Formulación	Principio activo	FPF, <6,4 µm (%)	FPD, <6,4 µm (µg/act)	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 suministrable mediante un inhalador de dosis medida, comprendiendo la composición farmacéutica:

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 %;
una pluralidad de una o más especies de partículas de principio activo; y una pluralidad de partículas de fosfolípidos que comprenden microestructuras perforadas;
en donde el uno o más principios activos se seleccionan de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), agonistas β_2 de acción prolongada (LABA), beta-agonistas de acción corta (SABA), un corticosteroide inhalado (ICS) y un agente antiinflamatorio no corticosteroide, en donde la composición farmacéutica comprende:

- (i) una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de albuterol;
- (ii) una pluralidad de partículas de glucopirrolato y una pluralidad de partículas de formoterol; o
- (iii) una pluralidad de partículas de budesonida y una pluralidad de partículas de formoterol.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i) el SABA está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml, (ii) el LABA está presente en una concentración en el intervalo de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml, (iii) el ICS está presente en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml y/o (iv) el LAMA está presente en una concentración en el intervalo de 0,04 mg/ml a 2,25 mg/ml.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde las microestructuras perforadas comprenden 1,2-diésteroail-sn-glicerol-3-fosfolina (DSPC) y cloruro cálcico.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las partículas de fosfolípidos están presentes en una concentración en el intervalo de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de albuterol están en el propulsor a una concentración suficiente para proporcionar una dosis suministrada de glucopirrolato por pulsación del inhalador de dosis medida seleccionada de entre 5 μ g y 50 μ g por pulsación, entre 2 μ g y 25 μ g por pulsación y entre 6 μ g y 15 μ g por actuación.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de albuterol comprenden sulfato de albuterol, por ejemplo, sulfato de albuterol micronizado y cristalino.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de formoterol están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis suministrada de formoterol seleccionada de entre 1 μ g y 30 μ g, entre 0,5 μ g y 10 μ g, entre 2 μ g y 5 μ g, entre 3 μ g y 0 μ g, entre 5 μ g y 10 μ g y entre 3 μ g y 30 μ g por accionamiento del inhalador de dosis medida.

8. 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.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de budesonida están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis suministrada de budesonida seleccionada de entre 50 μ g y 400 μ g, entre 20 μ g y 600 μ g, entre 30 μ g y 100 μ g, entre 50 μ g y 200 μ g y entre 150 μ g y 350 μ g por accionamiento del inhalador de dosis medida.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de budesonida comprenden budesonida micronizada.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas de fosfolípido están incluidas en la composición a una concentración suficiente para proporcionar una dosis suministrada de las partículas de fosfolípido seleccionada de entre 50 μ g y 400 μ g.

12. Un inhalador de dosis medida que comprende un cartucho 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 1 a 11, en donde el cartucho contiene la composición farmacéutica.

13. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 12, 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

por material de bromobutilo.

5 14. El inhalador de dosis medida de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, exhibiendo menos del 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 % o el 5 % de peso de disparo reducido por pulsación durante el vaciado del cartucho y/o exhibiendo menos del 1,0 %, el 0,5 %, el 0,4 %, el 0,3 %, el 0,2 % o el 0,1 % de pérdida de peso a 25 °C/60 % de HR por año.

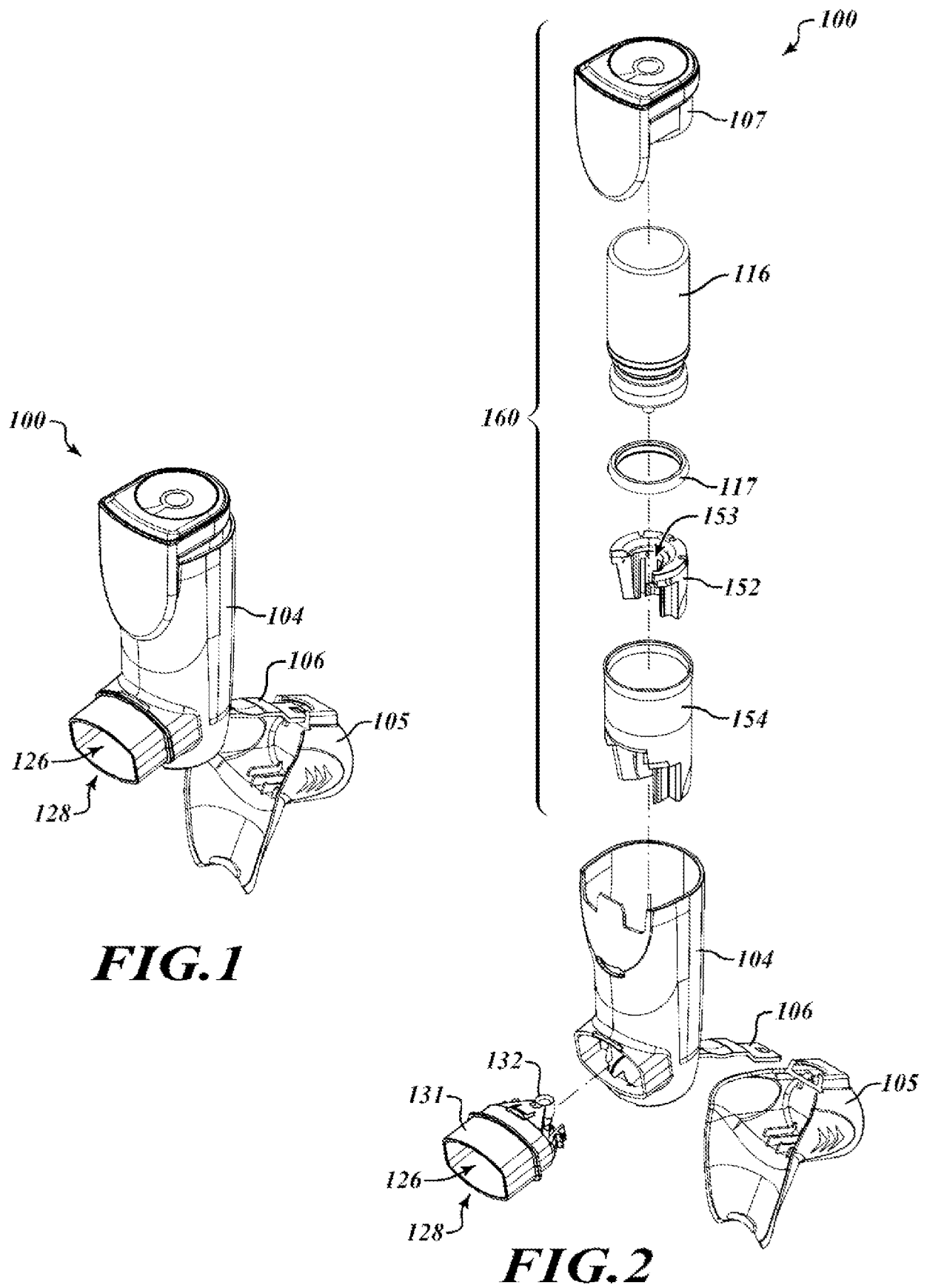
10 15. El inhalador de dosis medida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que exhibe una uniformidad de dosis administrada (DDU) para la formulación farmacéutica seleccionada de una DDU de ± 20 %, o mejor, una DDU de ± 15 %, o mejor, y una DDU de ± 10 %, o mejor, durante el vaciado del cartucho.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar.

15 17. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, 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 pulsando un inhalador de dosis medida; en donde el inhalador de dosis medida contiene la composición farmacéutica.

20 18. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde la enfermedad o el trastorno pulmonar es asma o EPOC.

19. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde el inhalador de dosis medida se describe de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15.



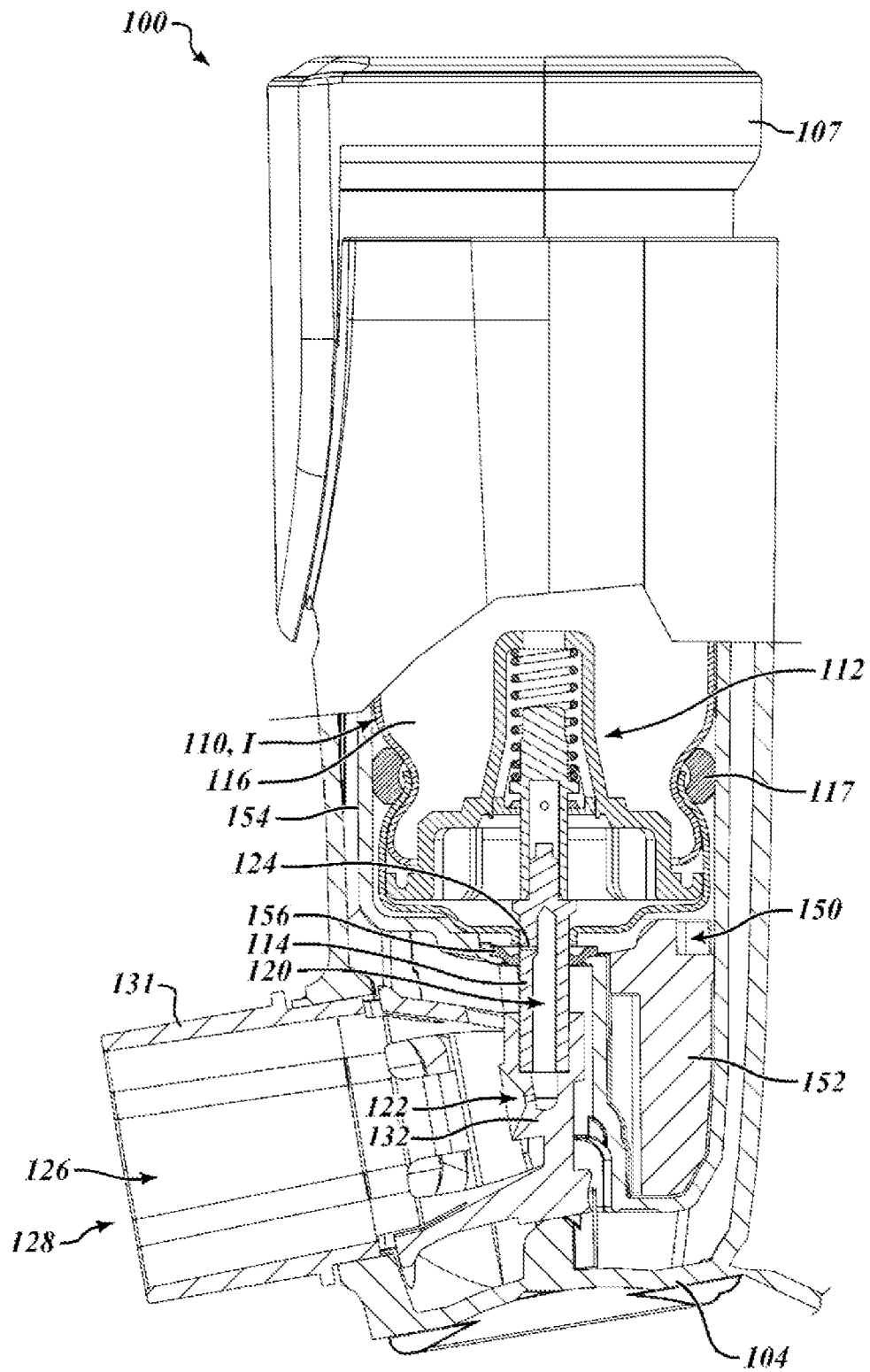


FIG. 3A

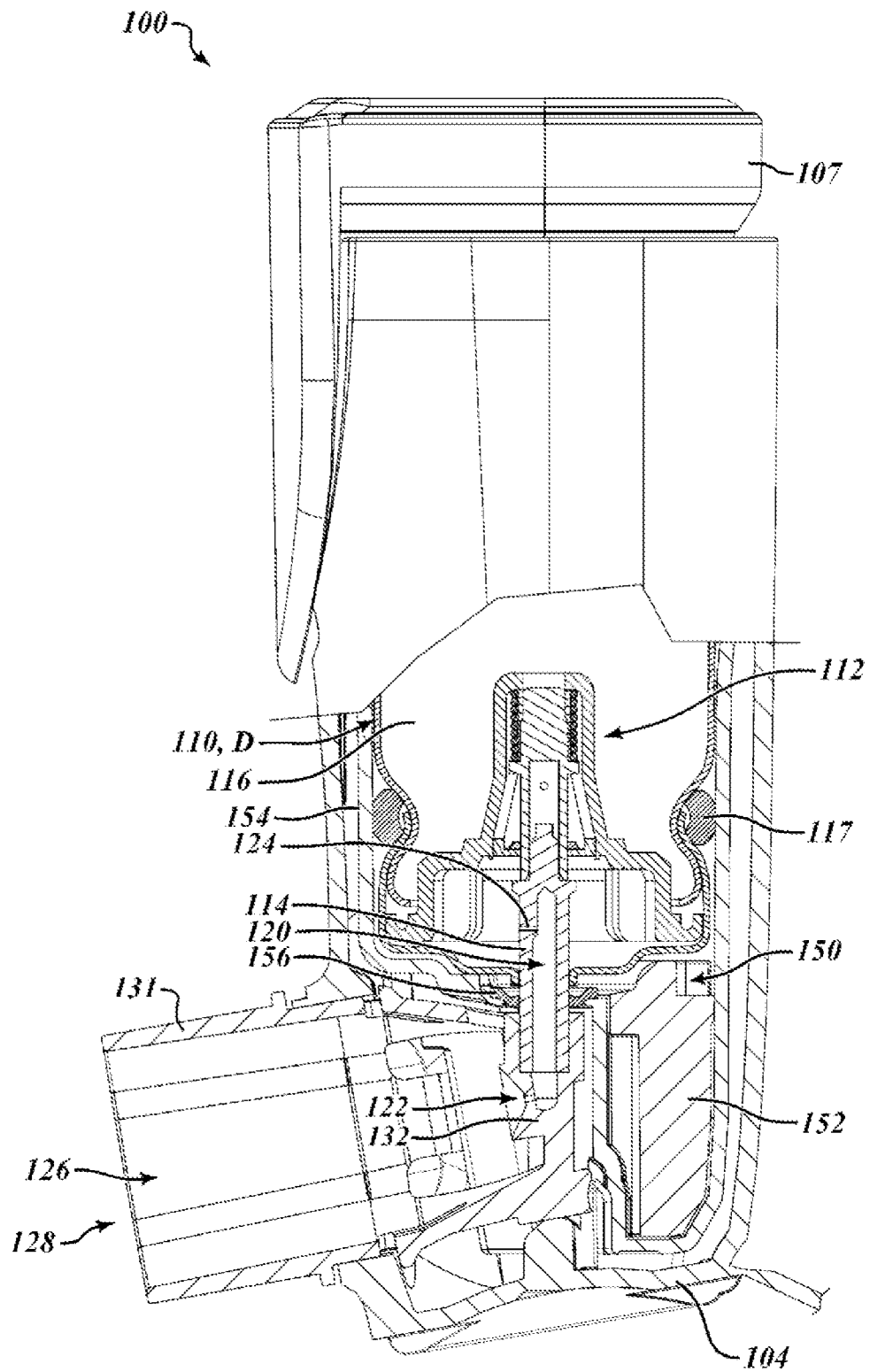


FIG. 3B

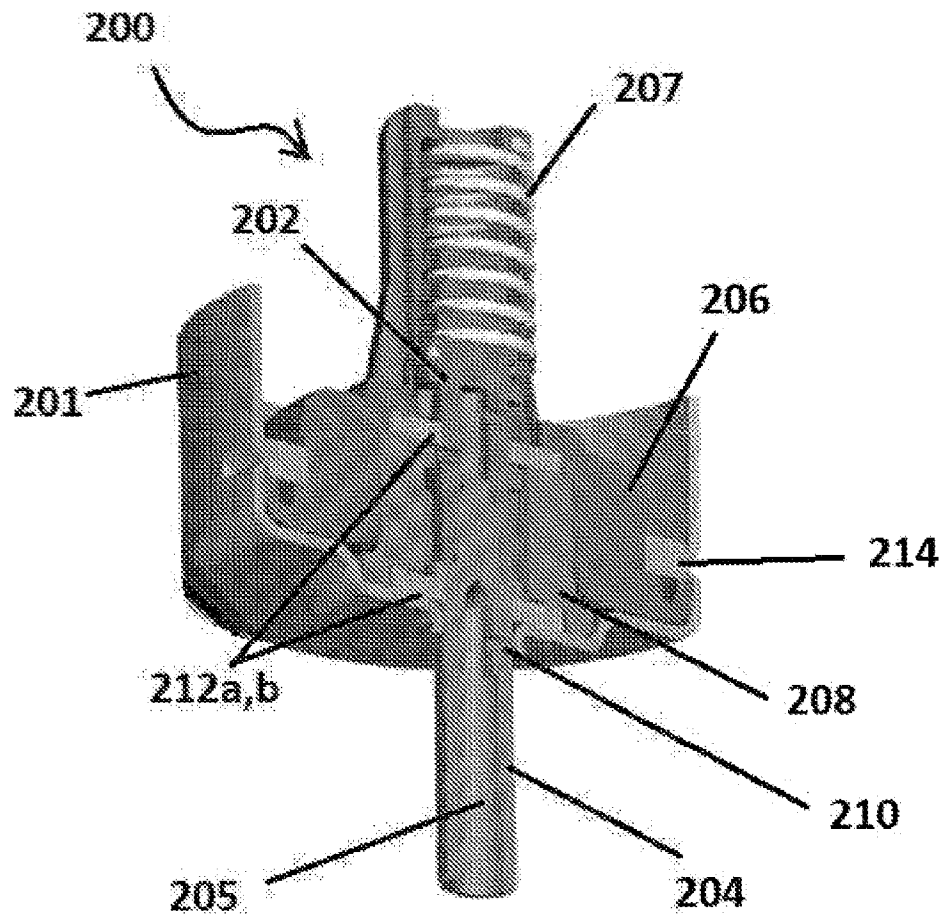


FIG. 4



FIG. 5

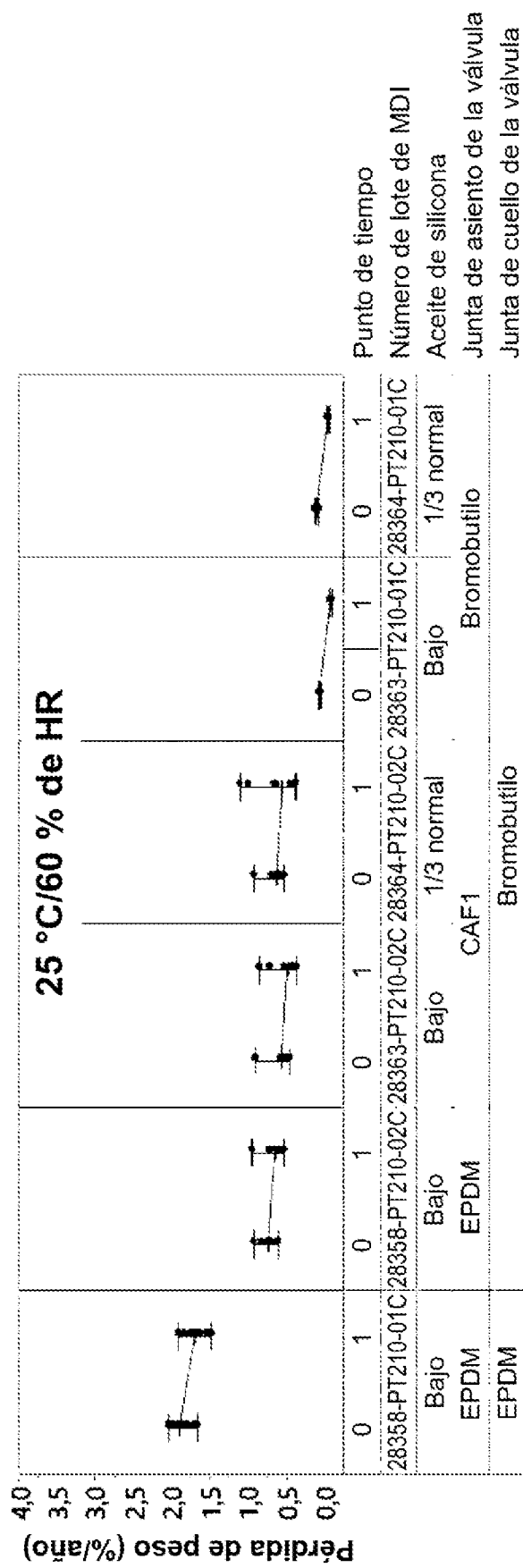


FIG. 6

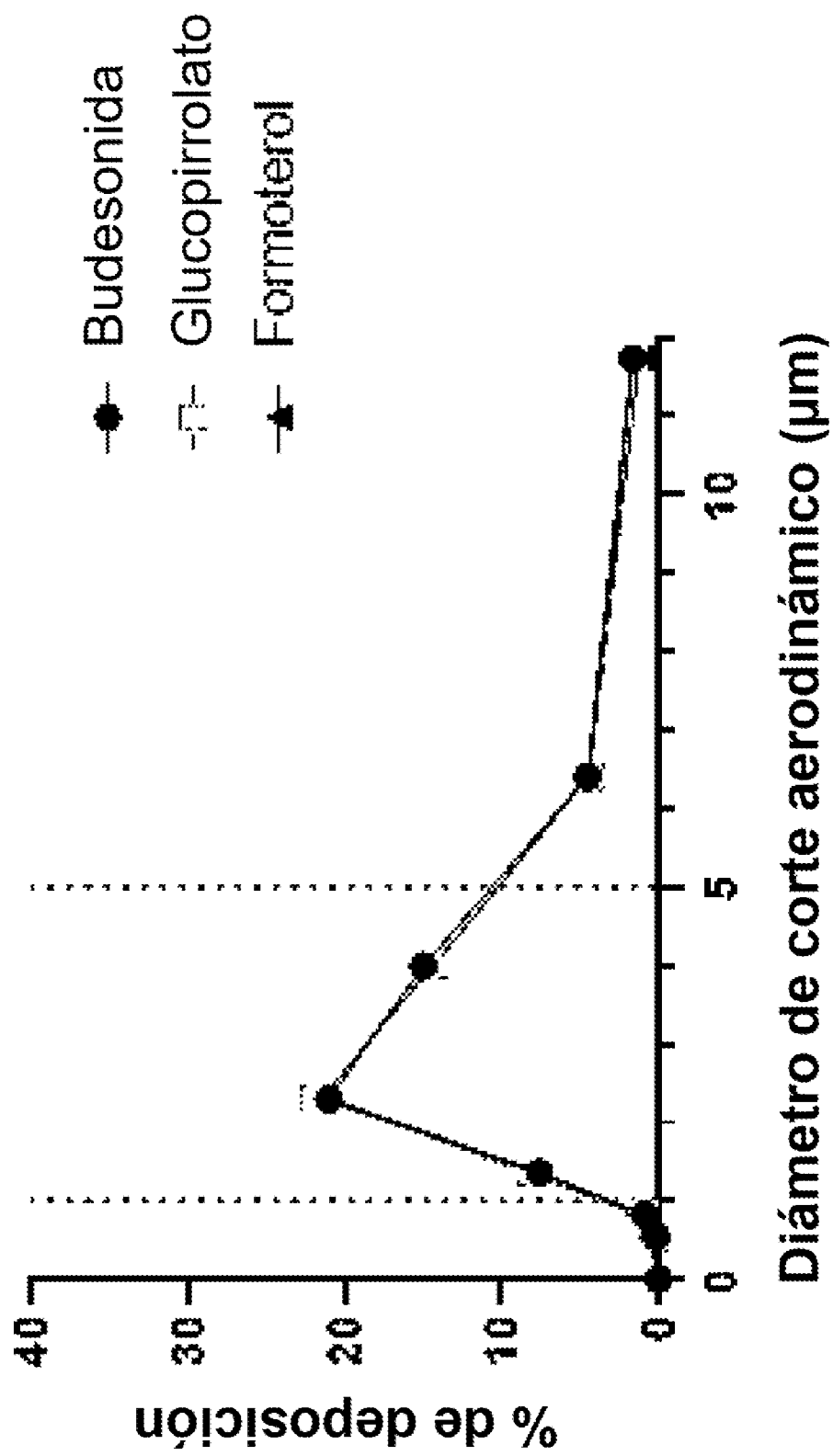


FIG.7

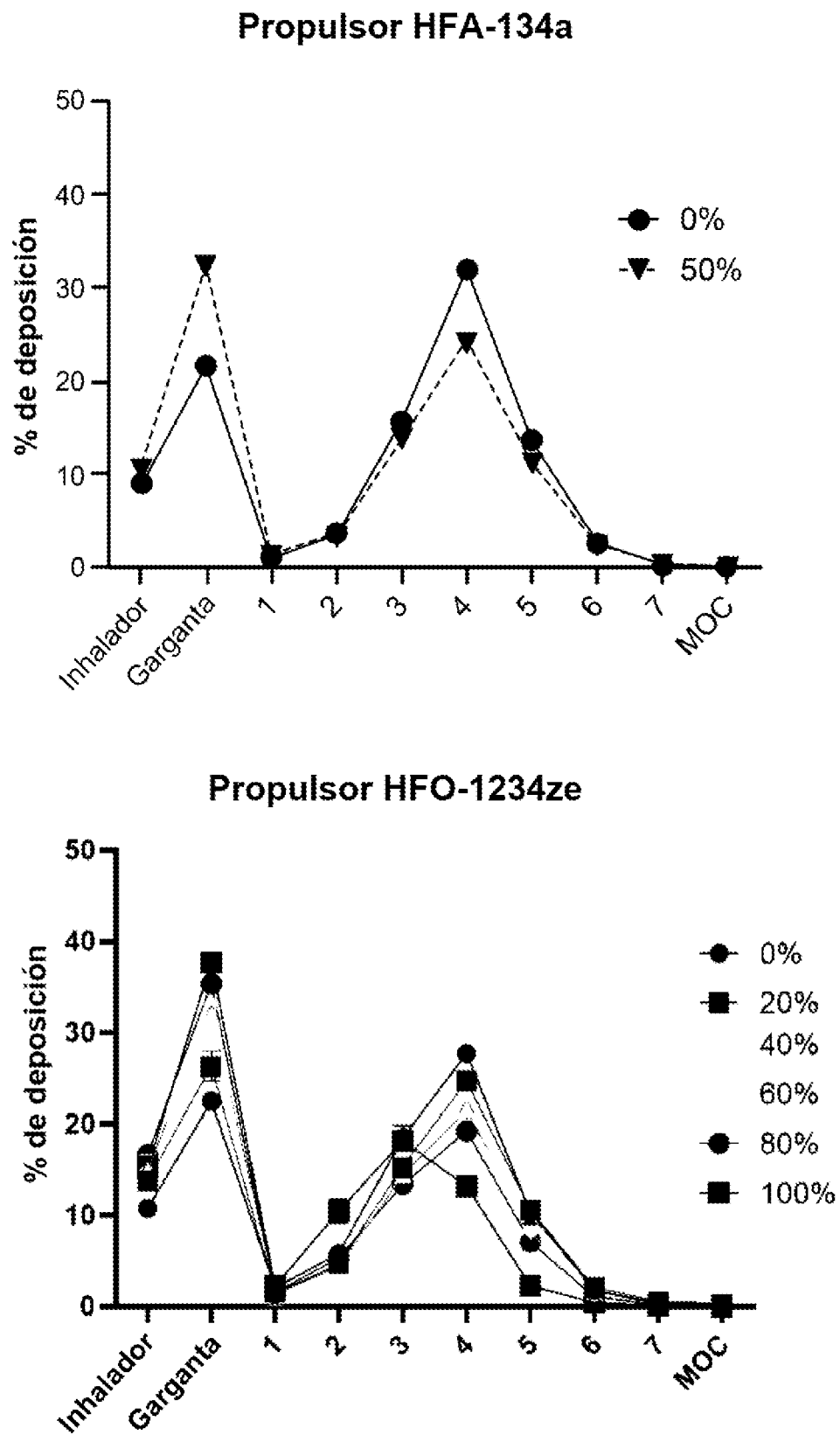


FIG. 8

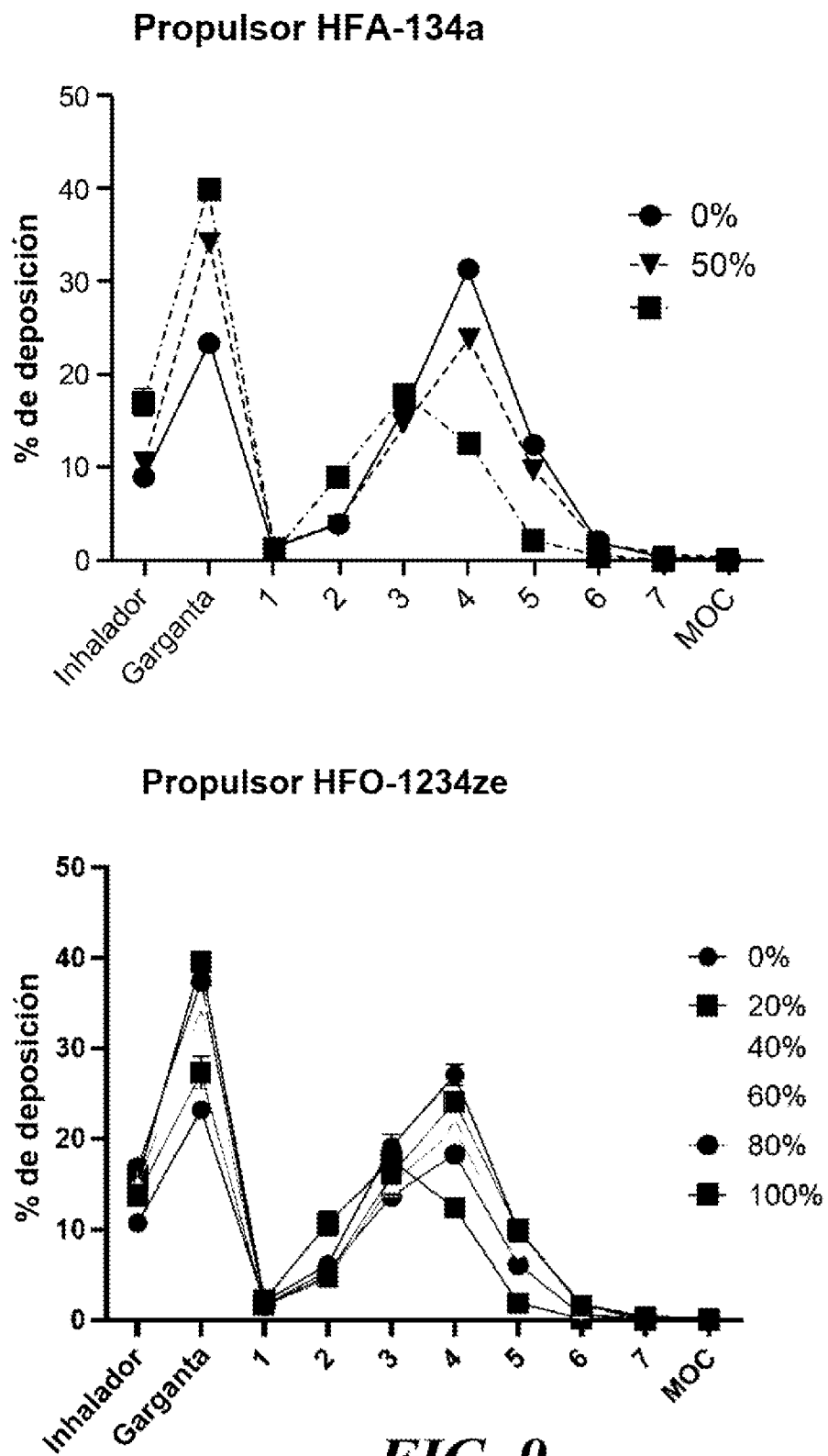


FIG. 9

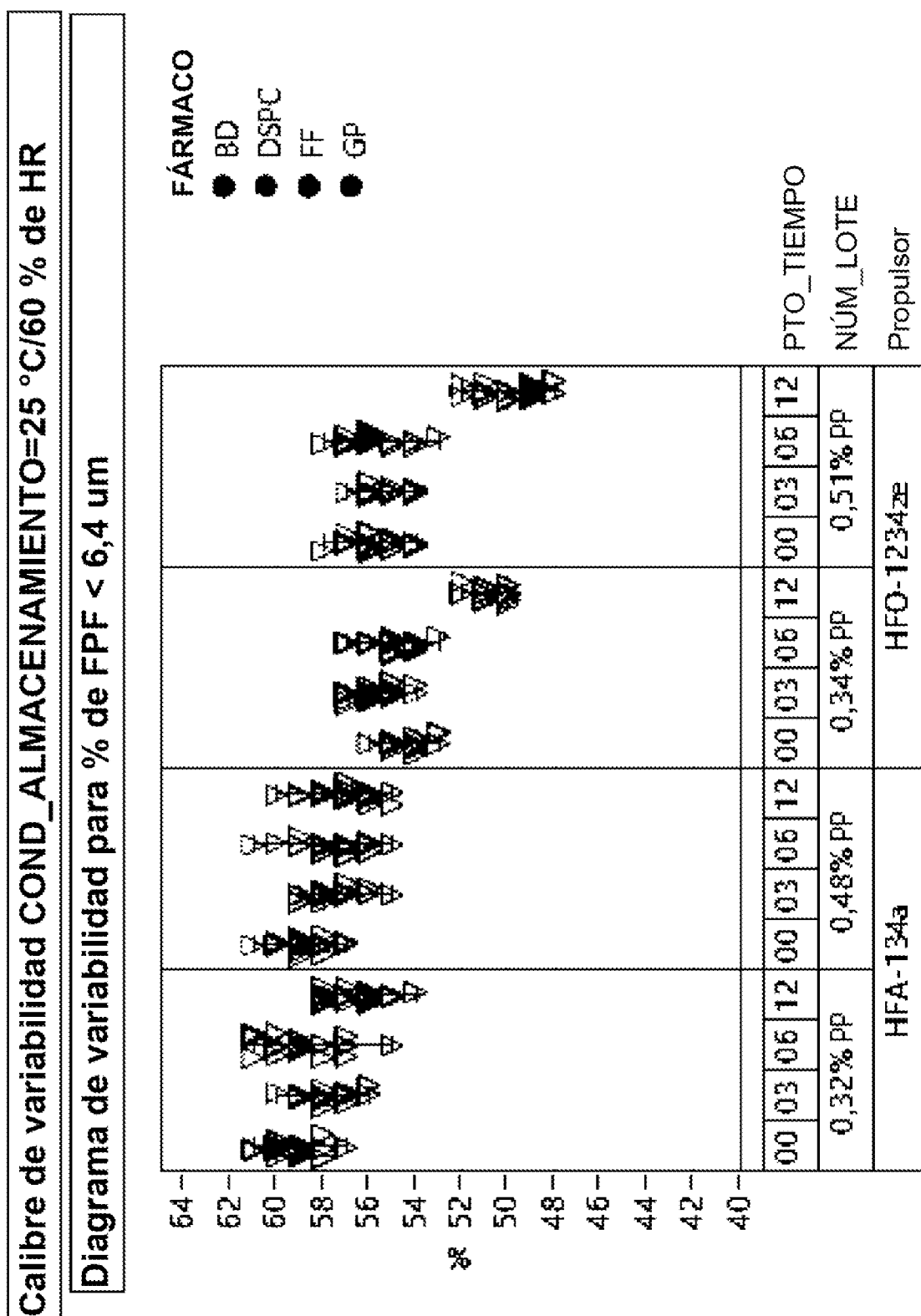


FIG. 10A

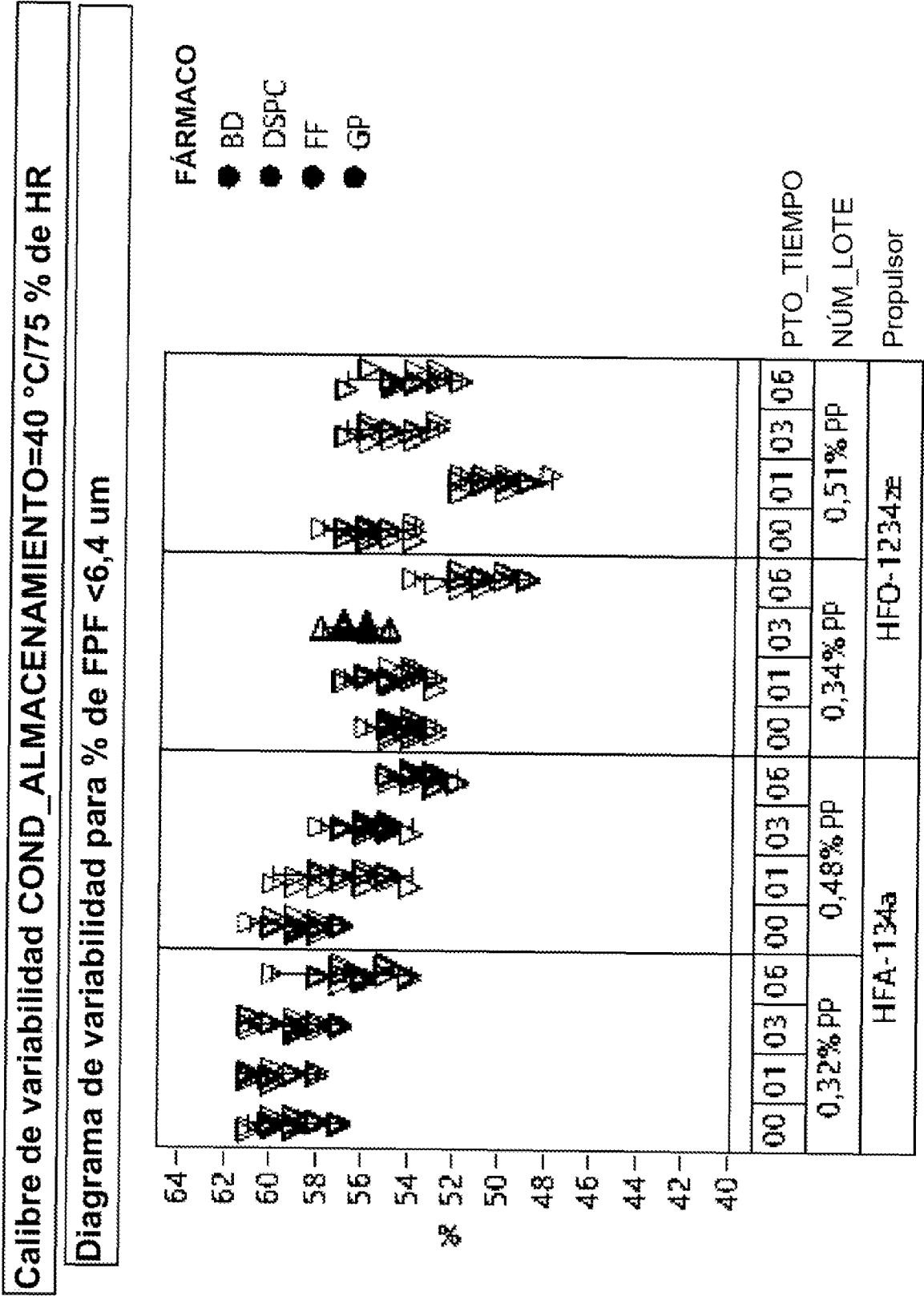


FIG. 10B

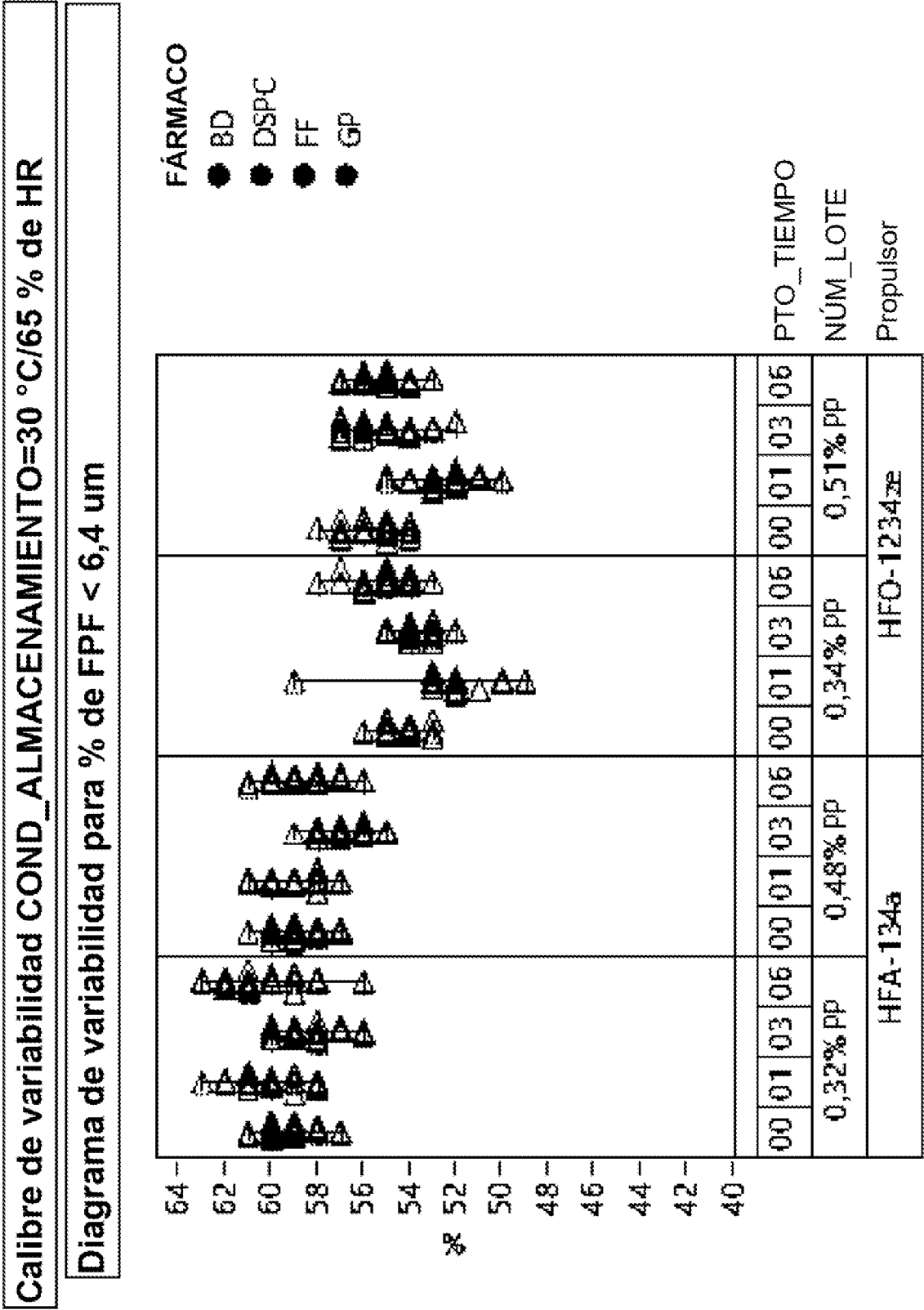


FIG. 10C

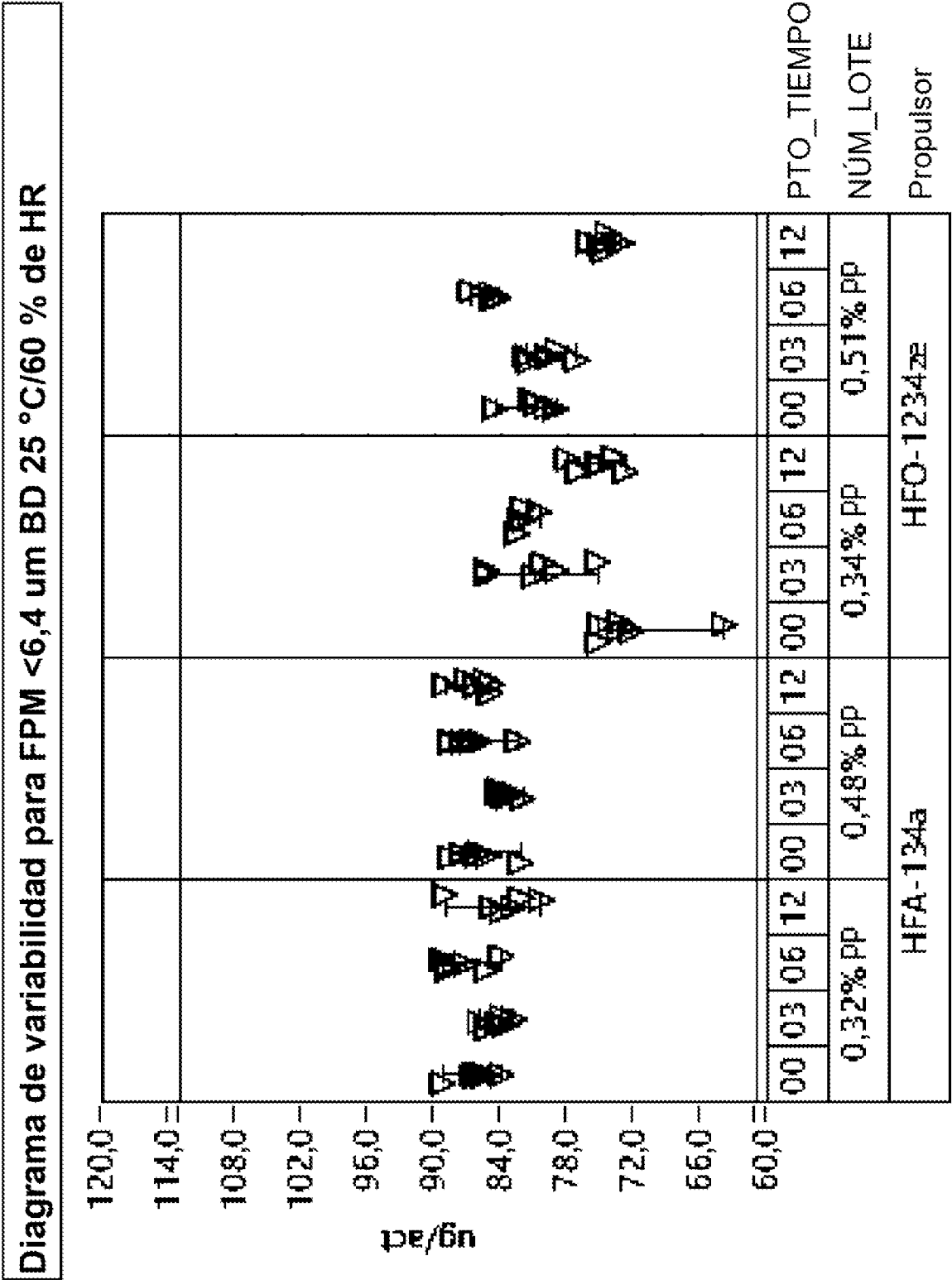


FIG. 11A

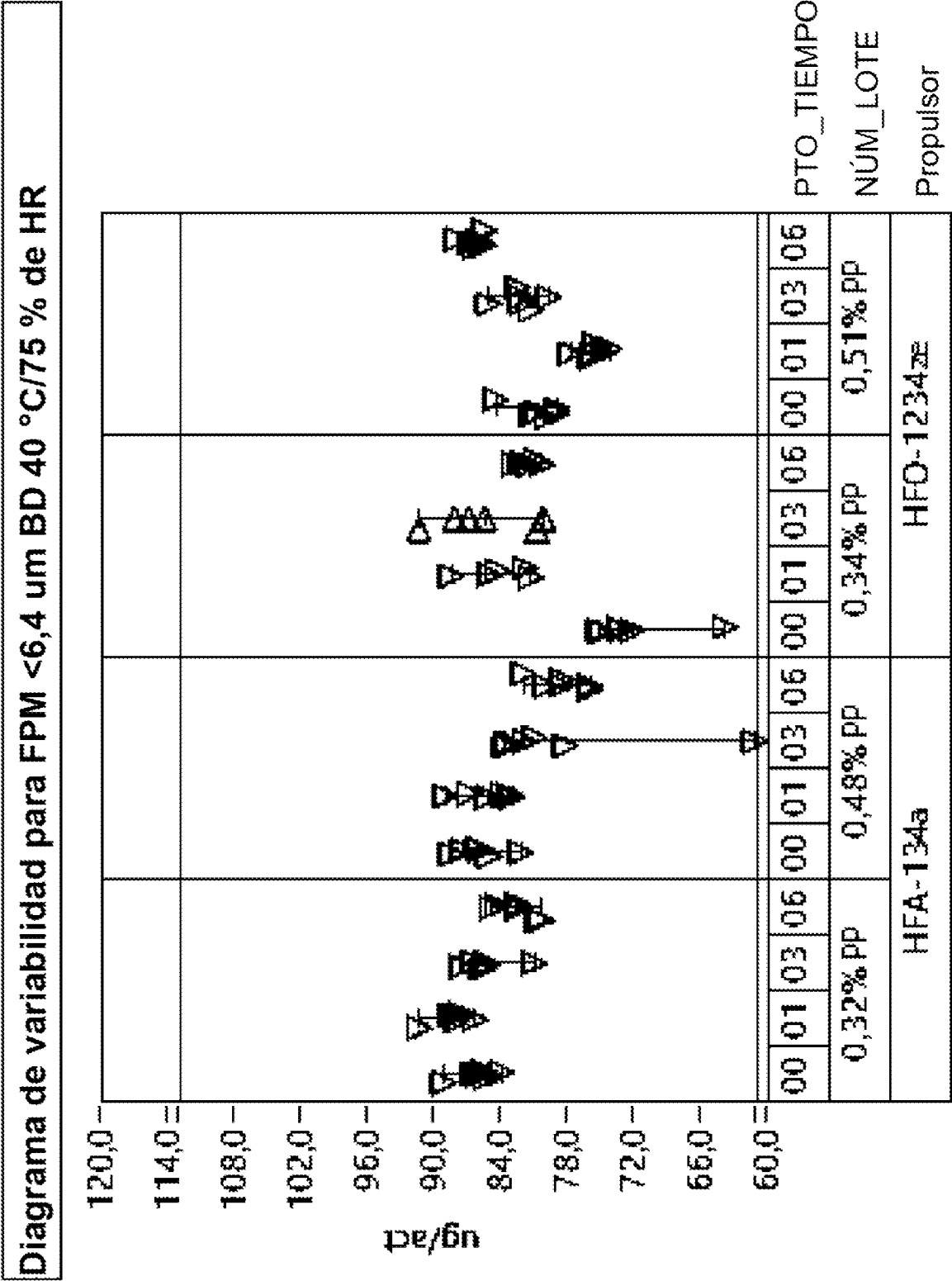


FIG. 11B

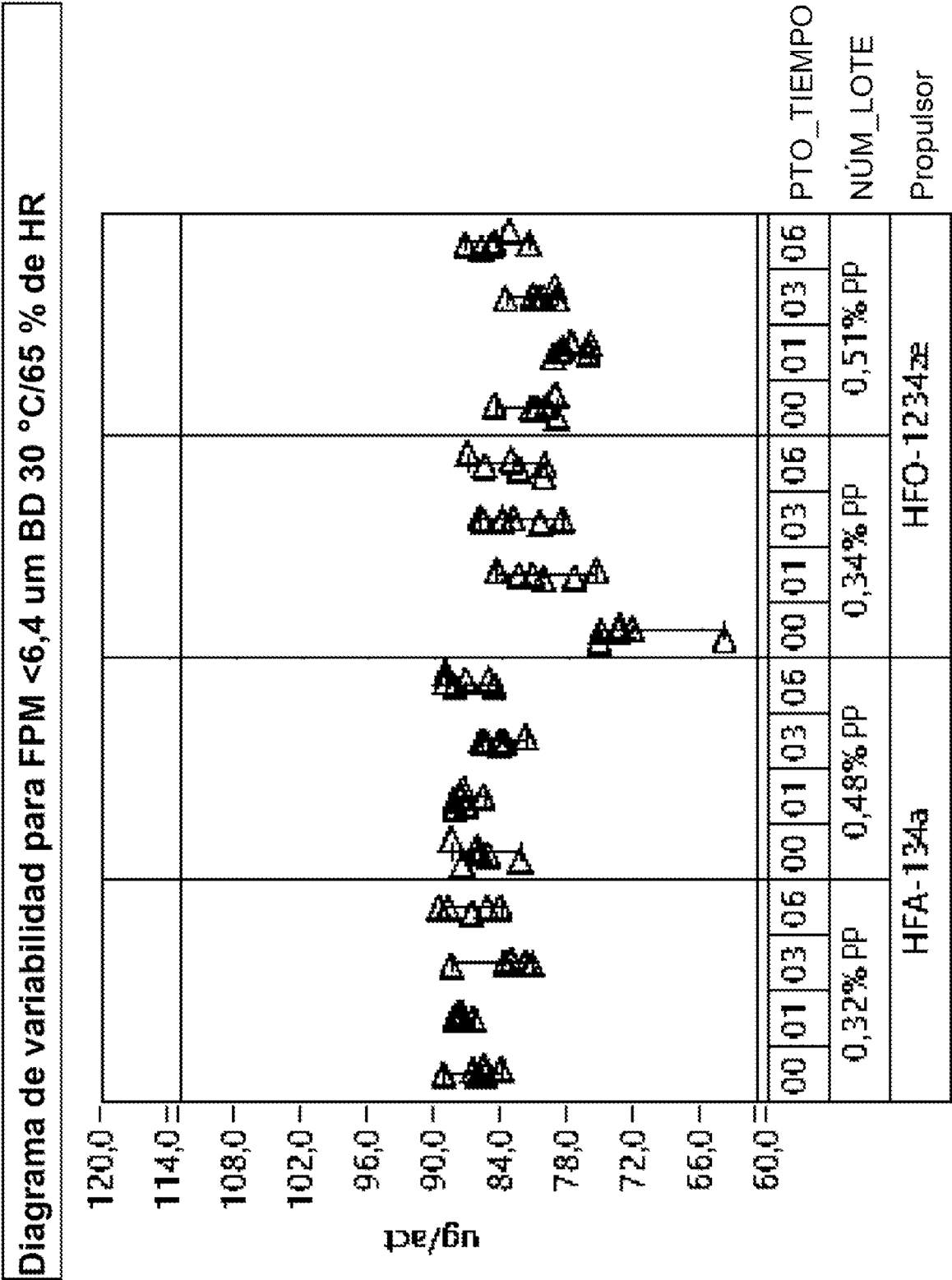


FIG. 11C

Diagrama de variabilidad para BD 25 °C/60 % de HR

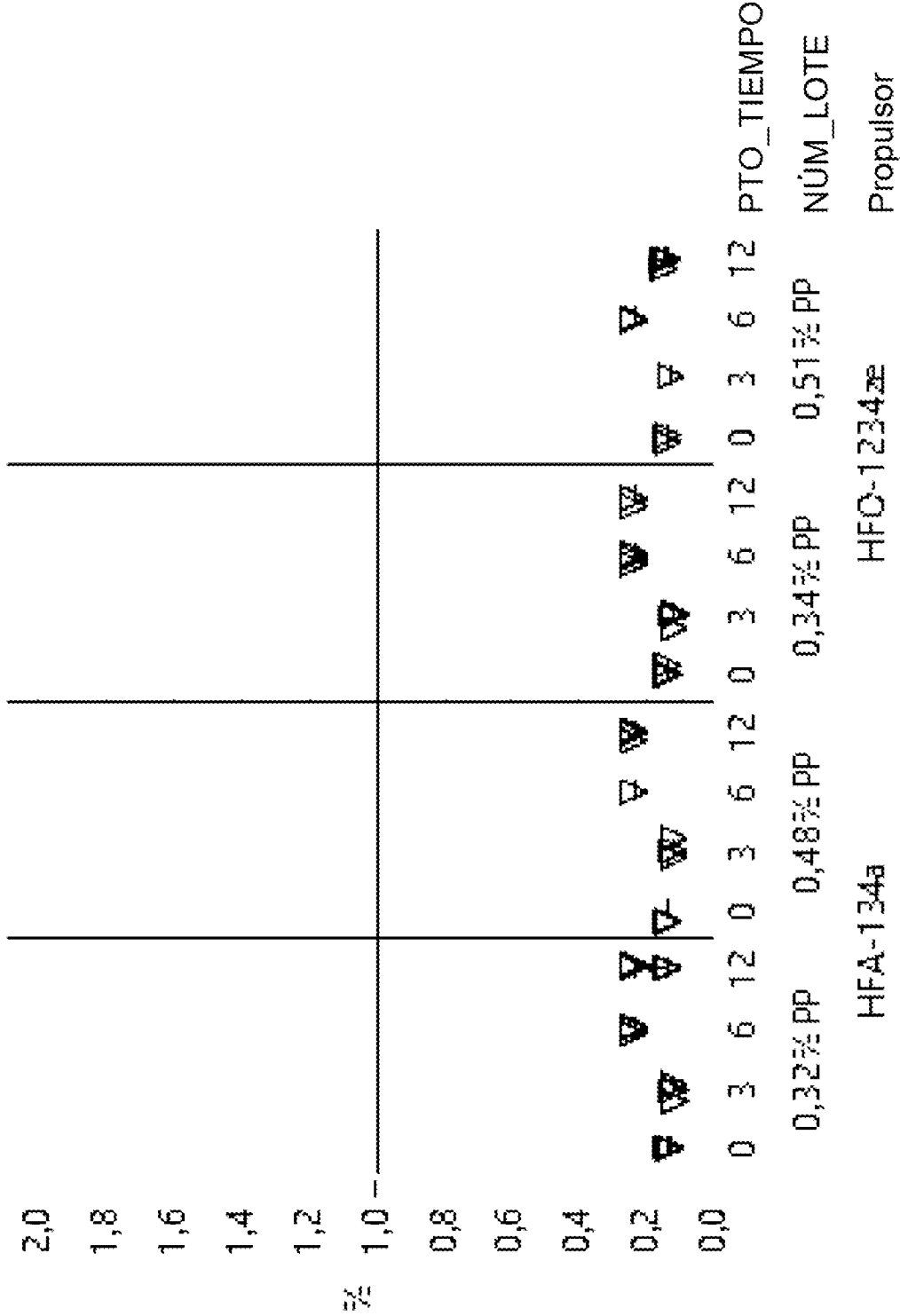


FIG. 12A

Diagrama de variabilidad para BD 40 °C/75 % de HR

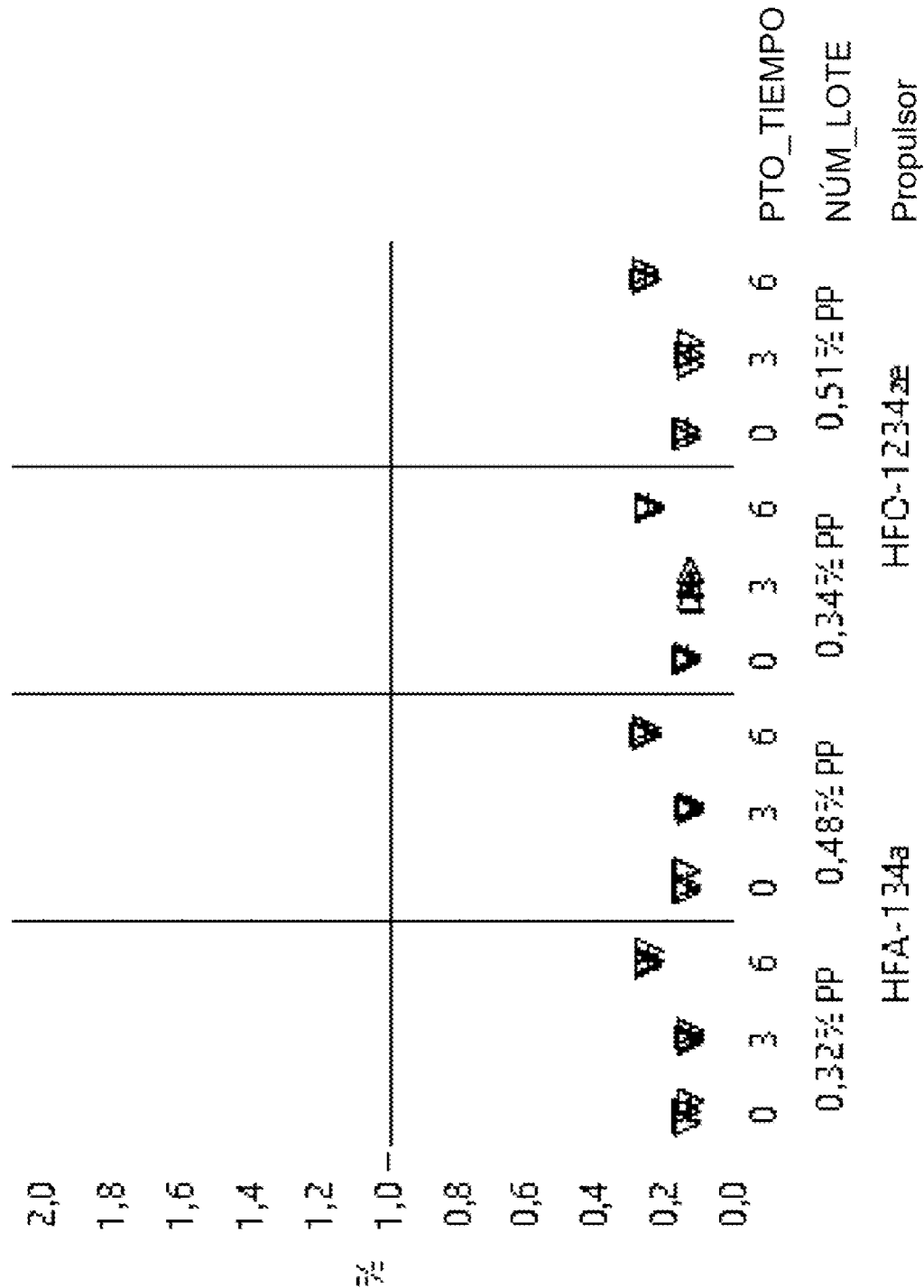


FIG. 12B

Diagrama de variabilidad para BD 30 °C/65 % de HR

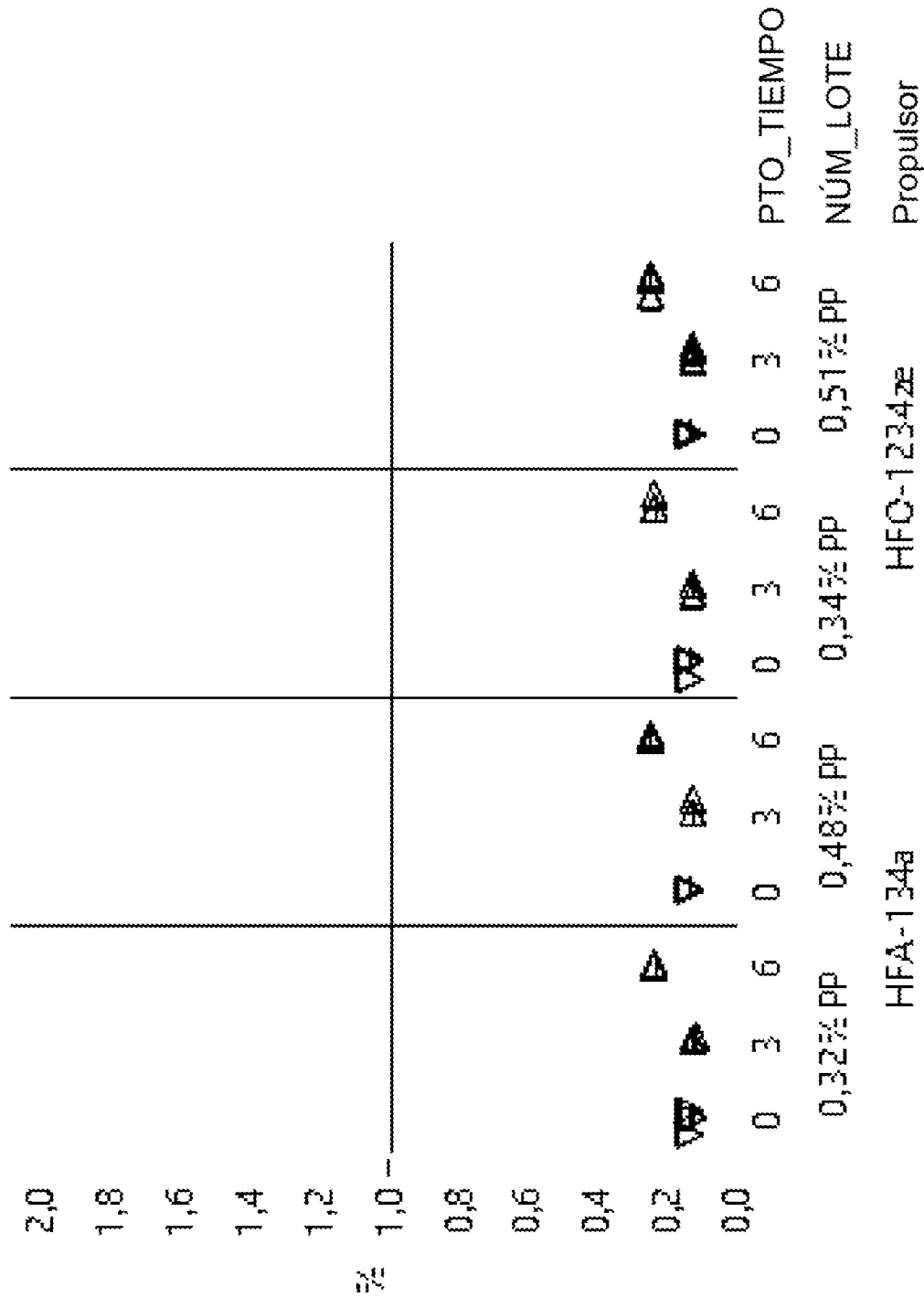


FIG. 12C

Diagrama de variabilidad para GP 25 °C/60 % de HR

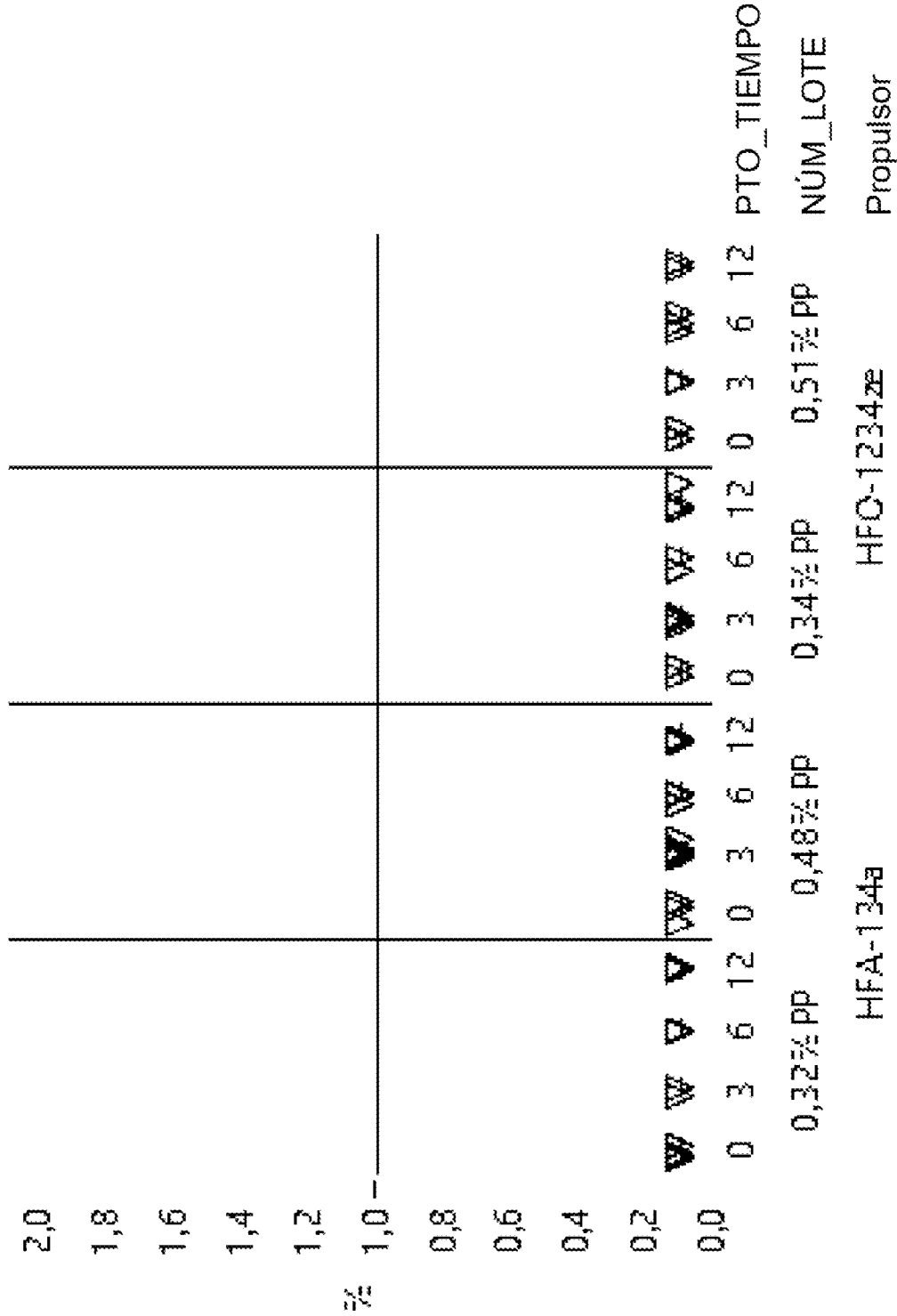


FIG. 13A

Diagrama de variabilidad para GP 40 °C/75 % de HR

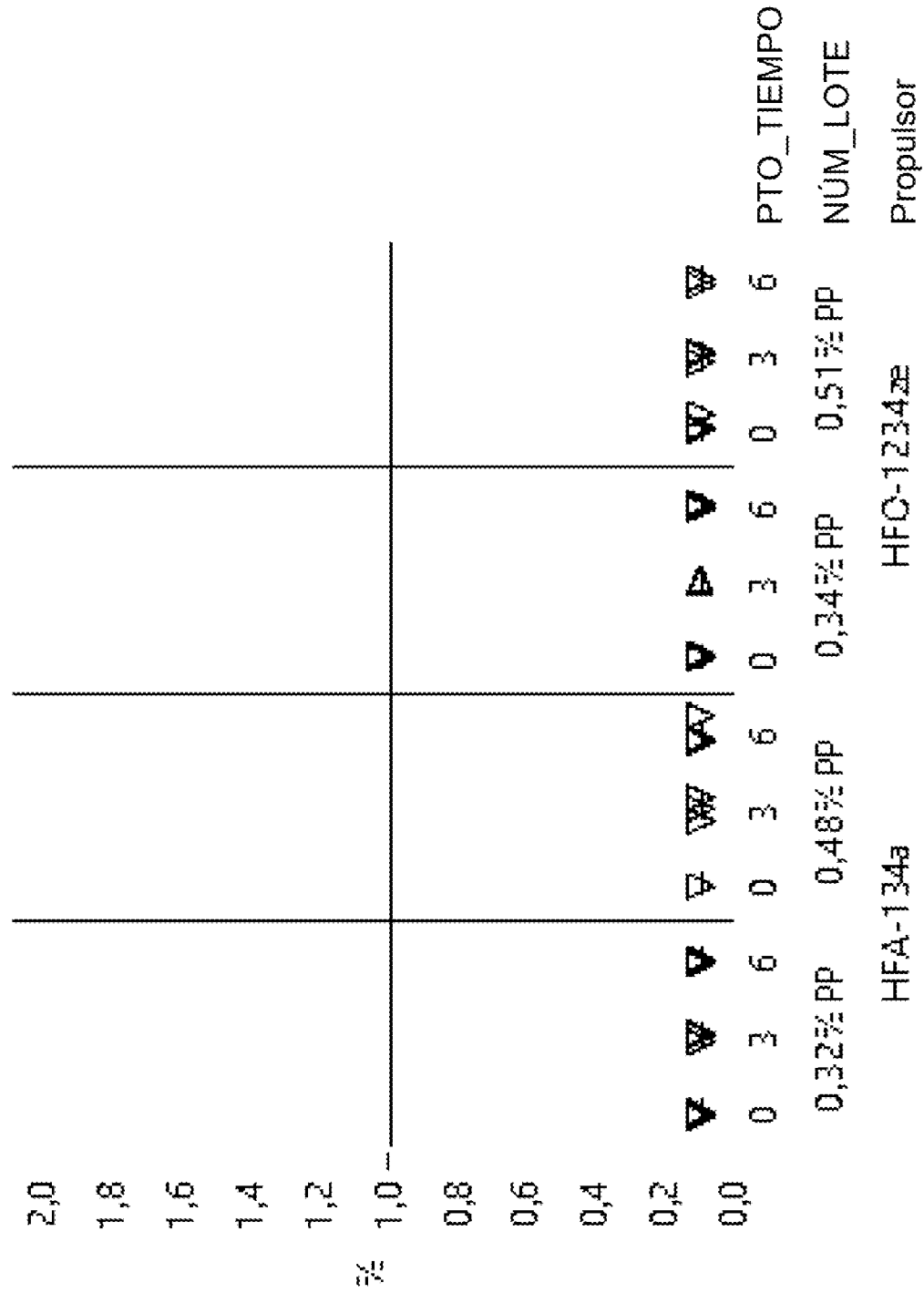


FIG. 13B

Diagrama de variabilidad para GP 30 °C/65 % de HR

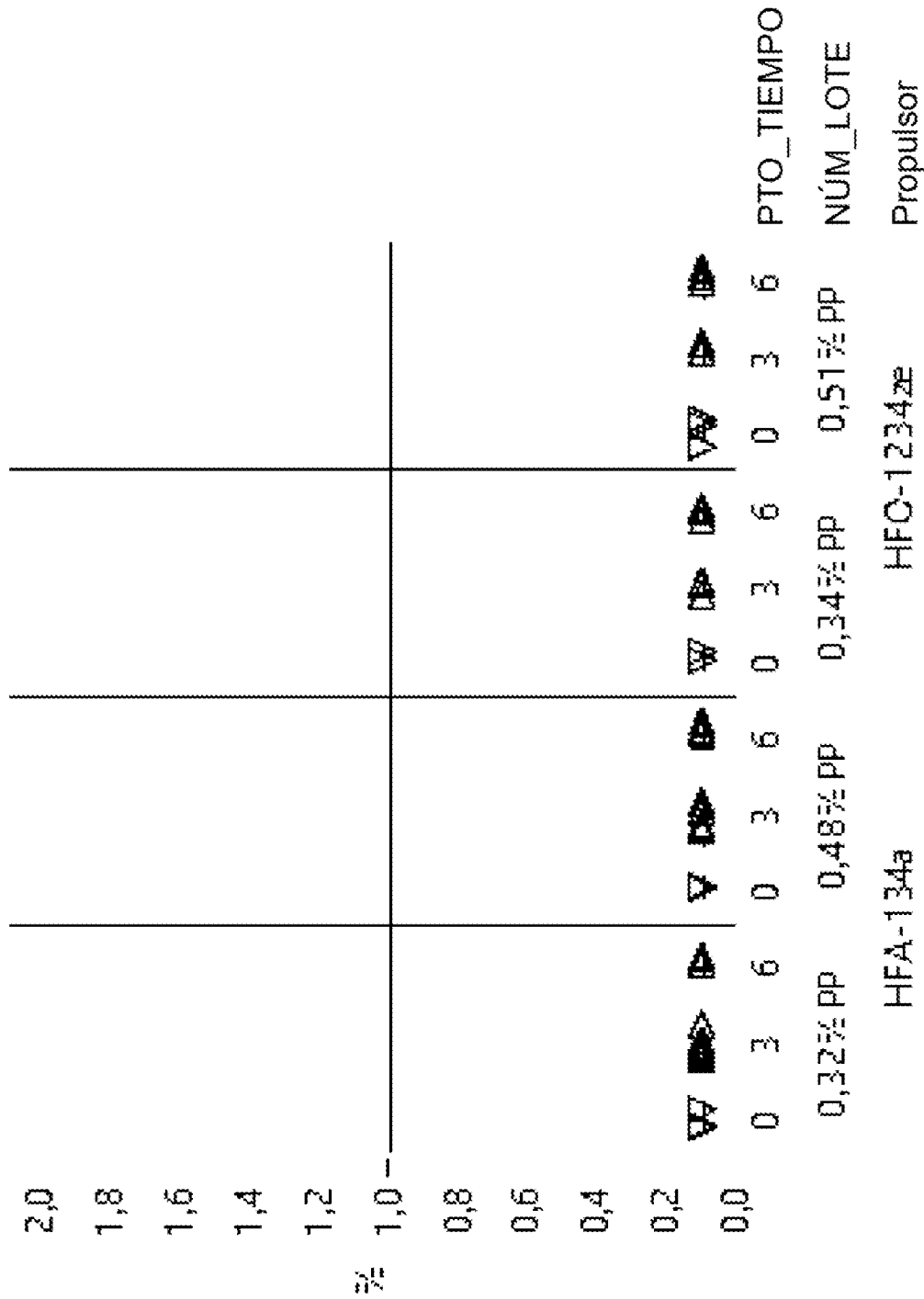


FIG. 13C

Calibre de variabilidad FÁRMACO = BD CONDALMAC=25 °C/60 % de HR

Diagrama de variabilidad para Resultado

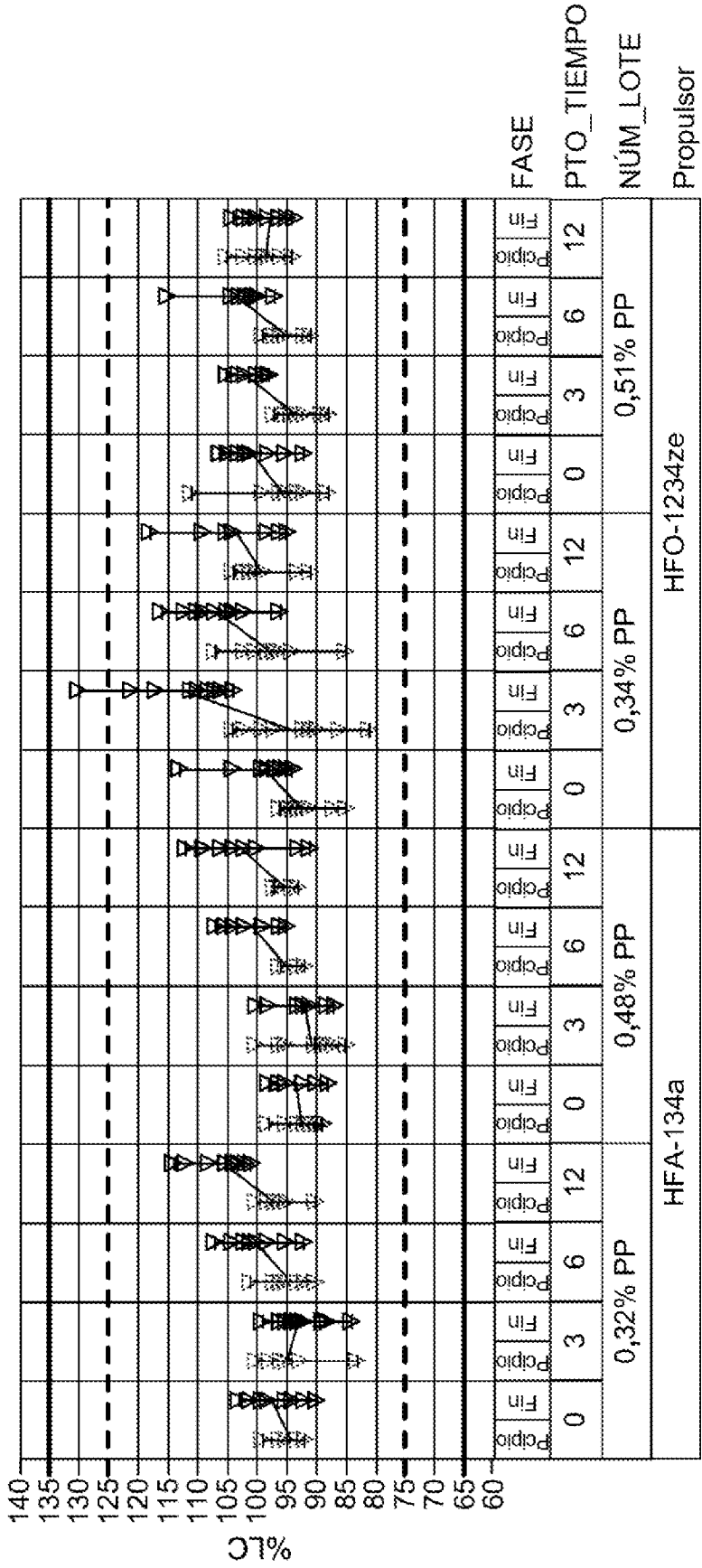


FIG. 14A

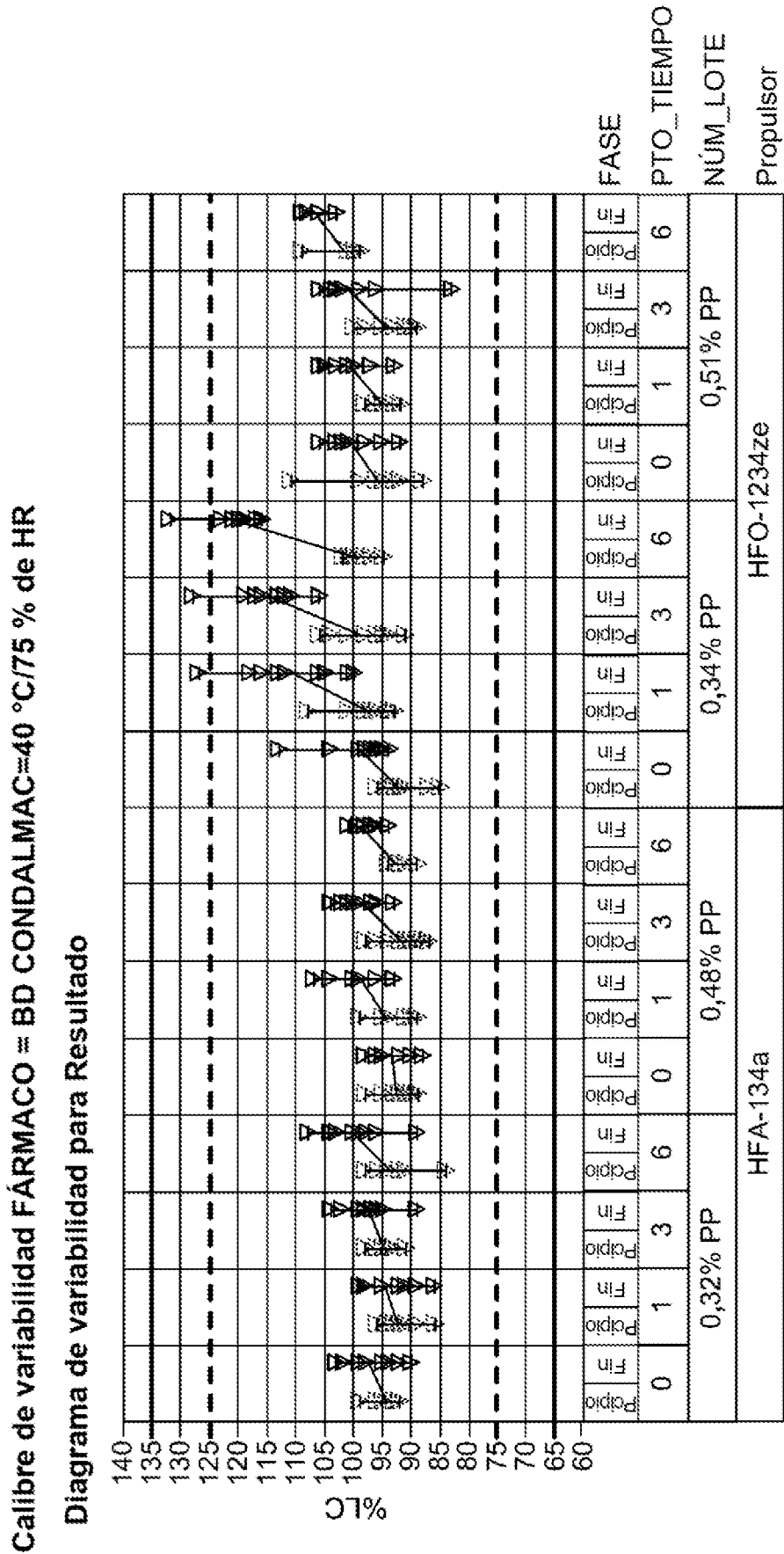


FIG. 14B

Calibre de variabilidad FÁRMACO = BD CONDALMAC=30 °C/65 % de HR

Diagrama de variabilidad para Resultado

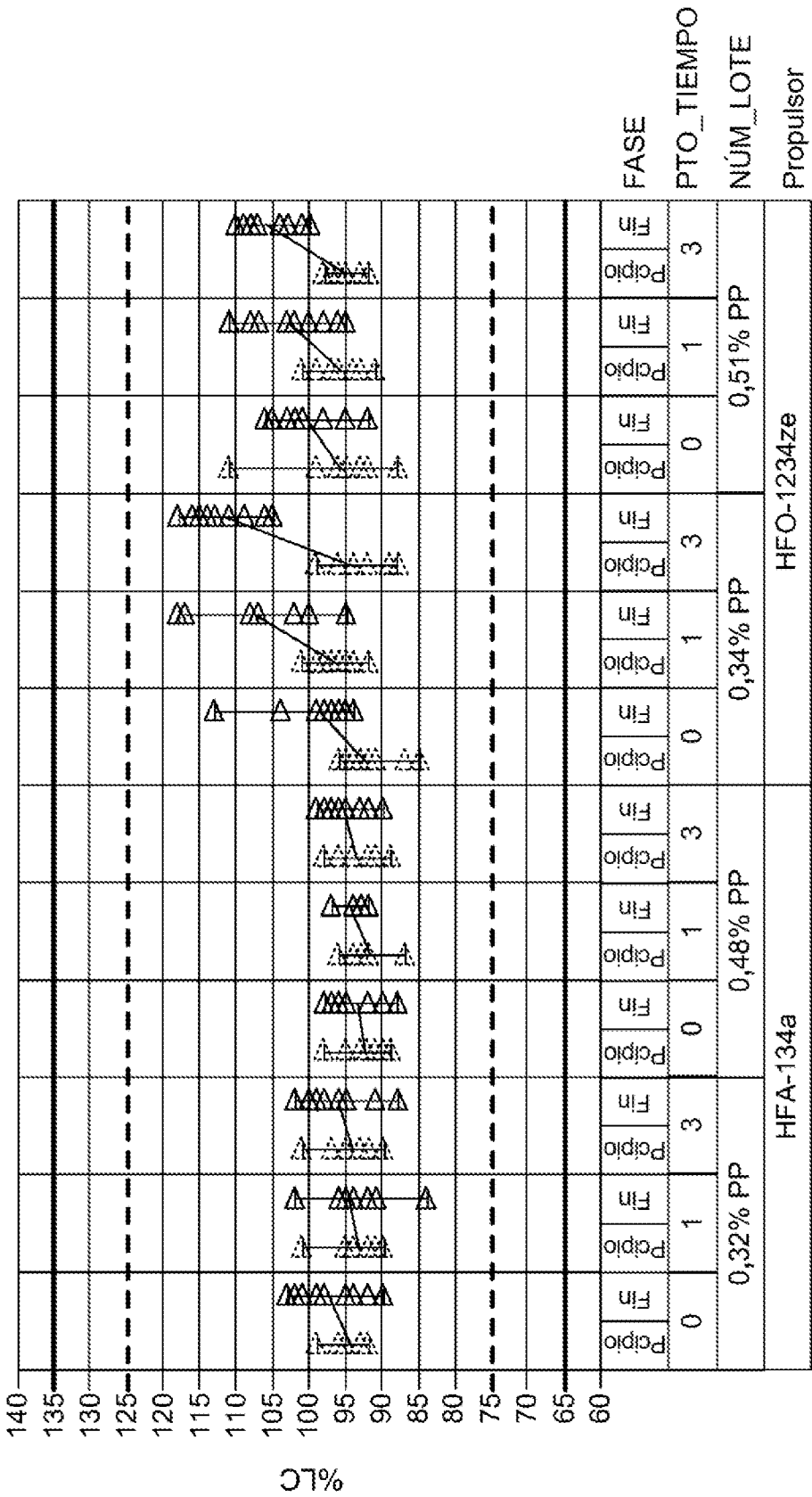
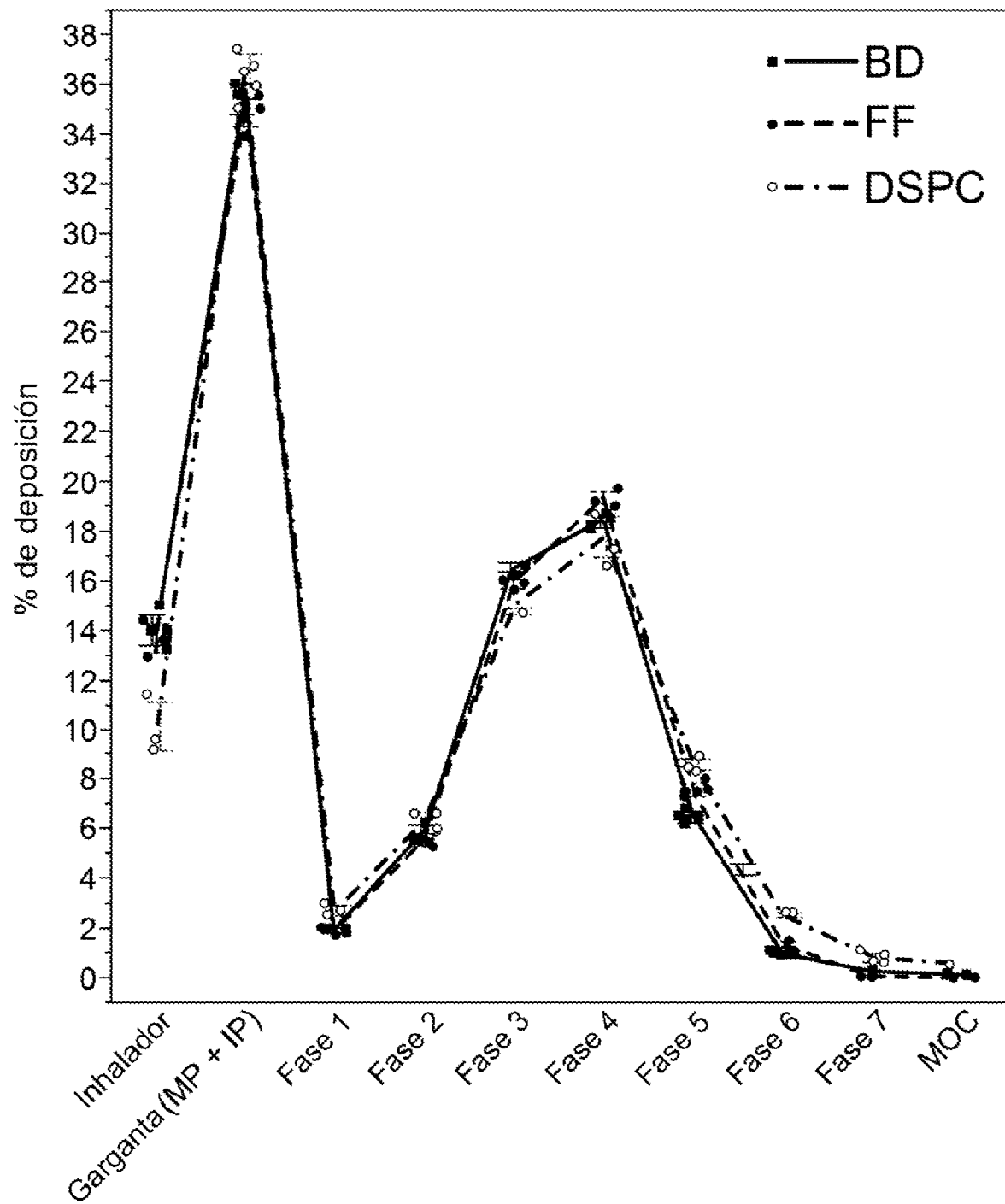
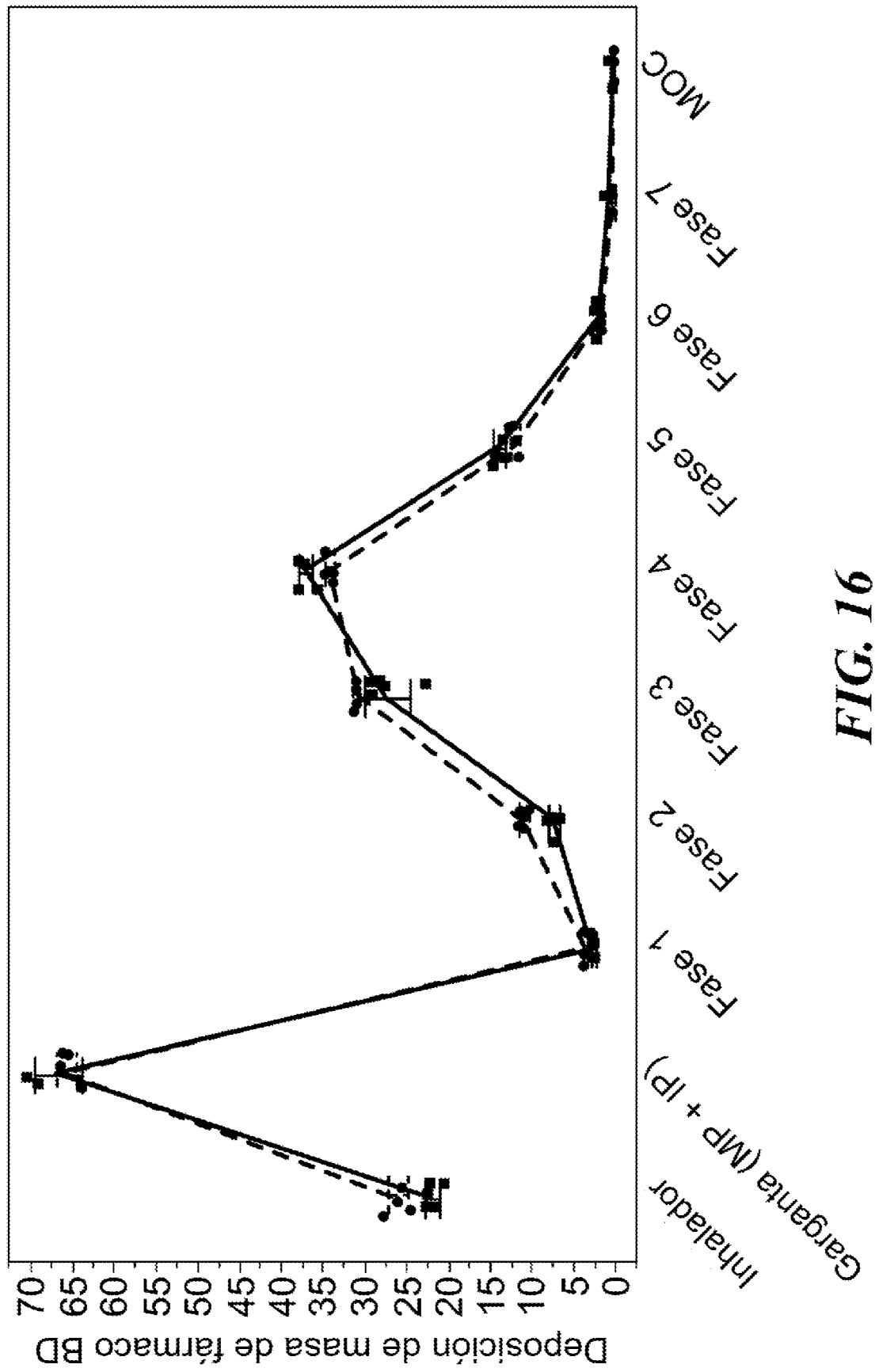
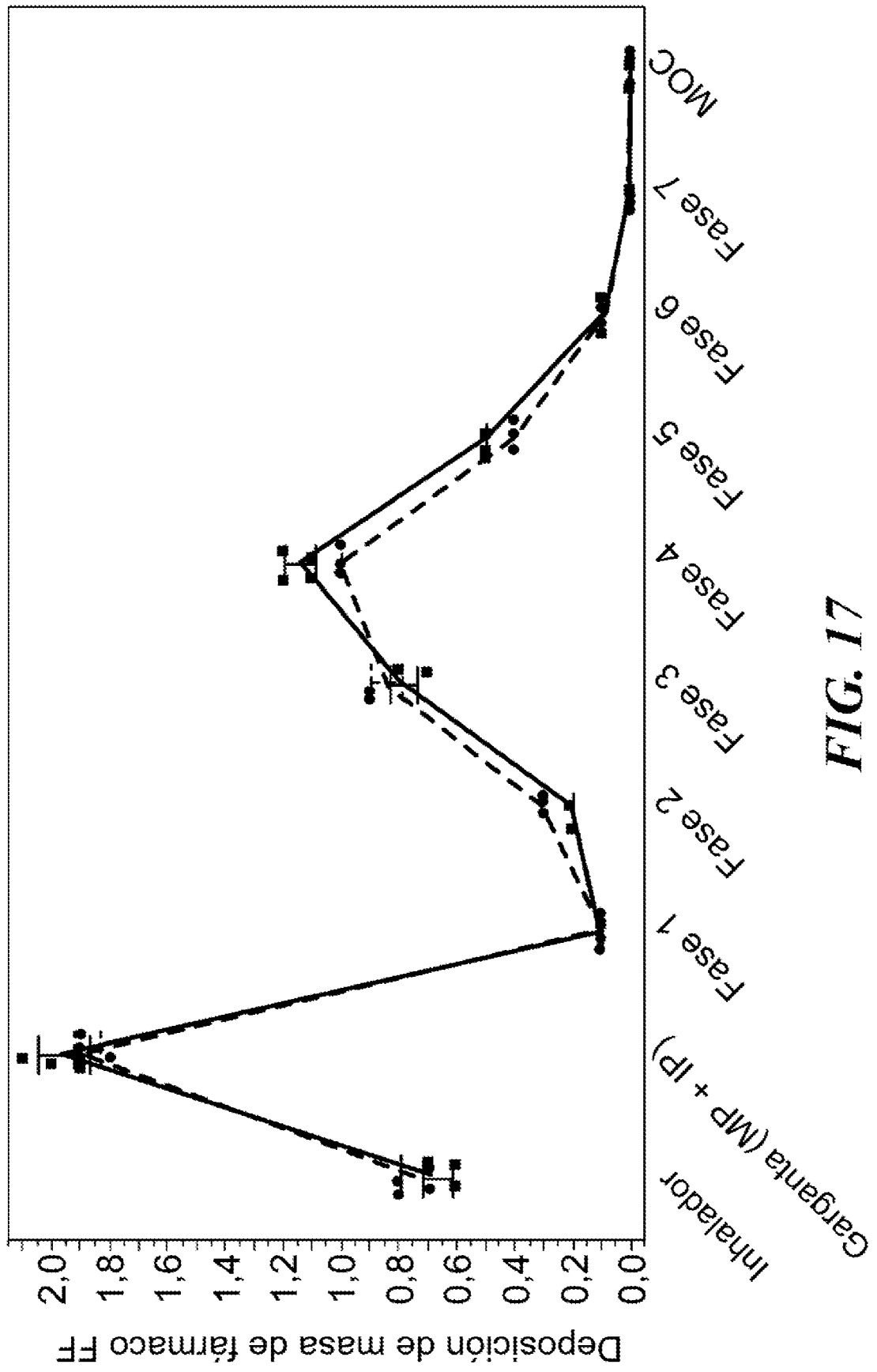
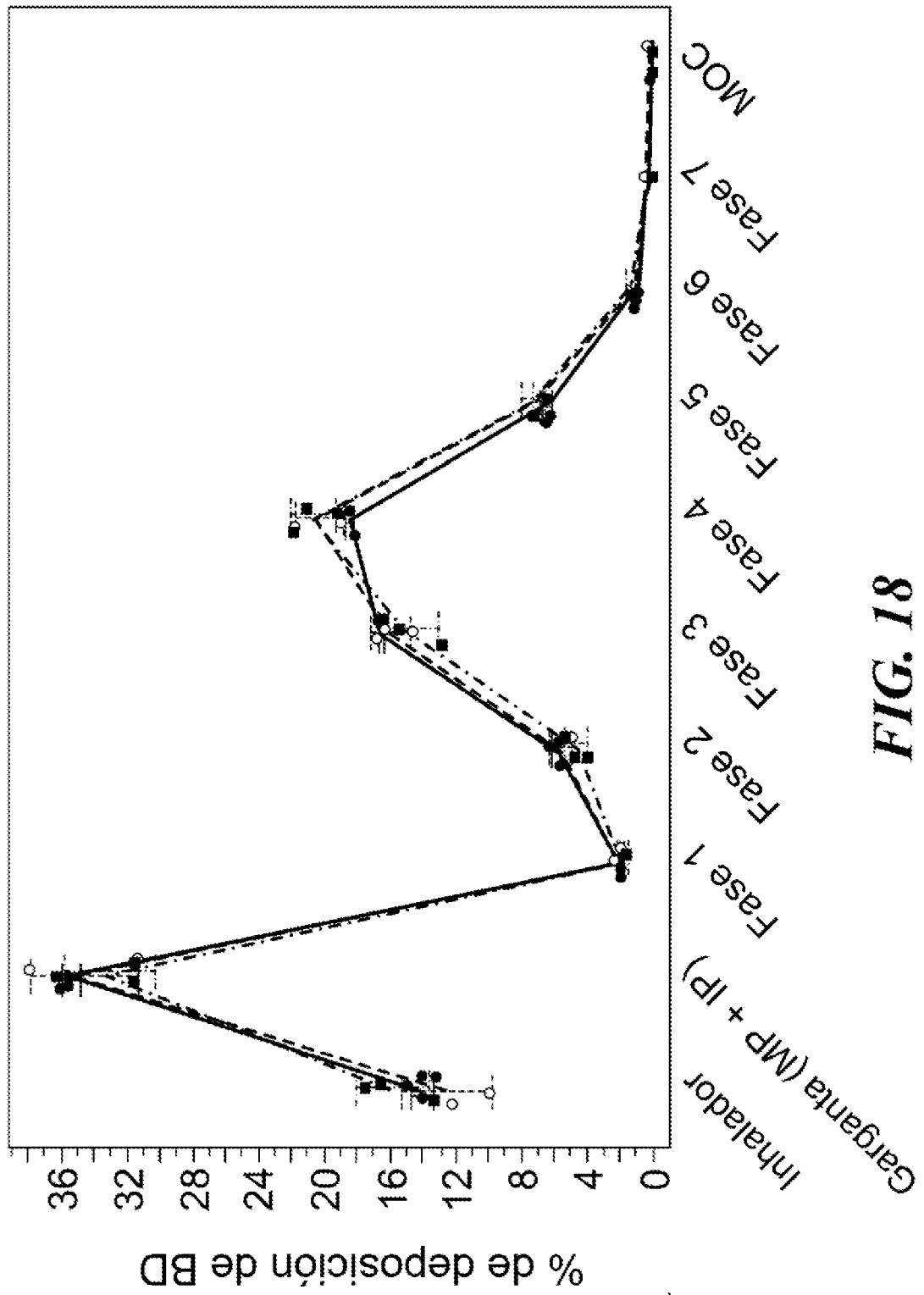


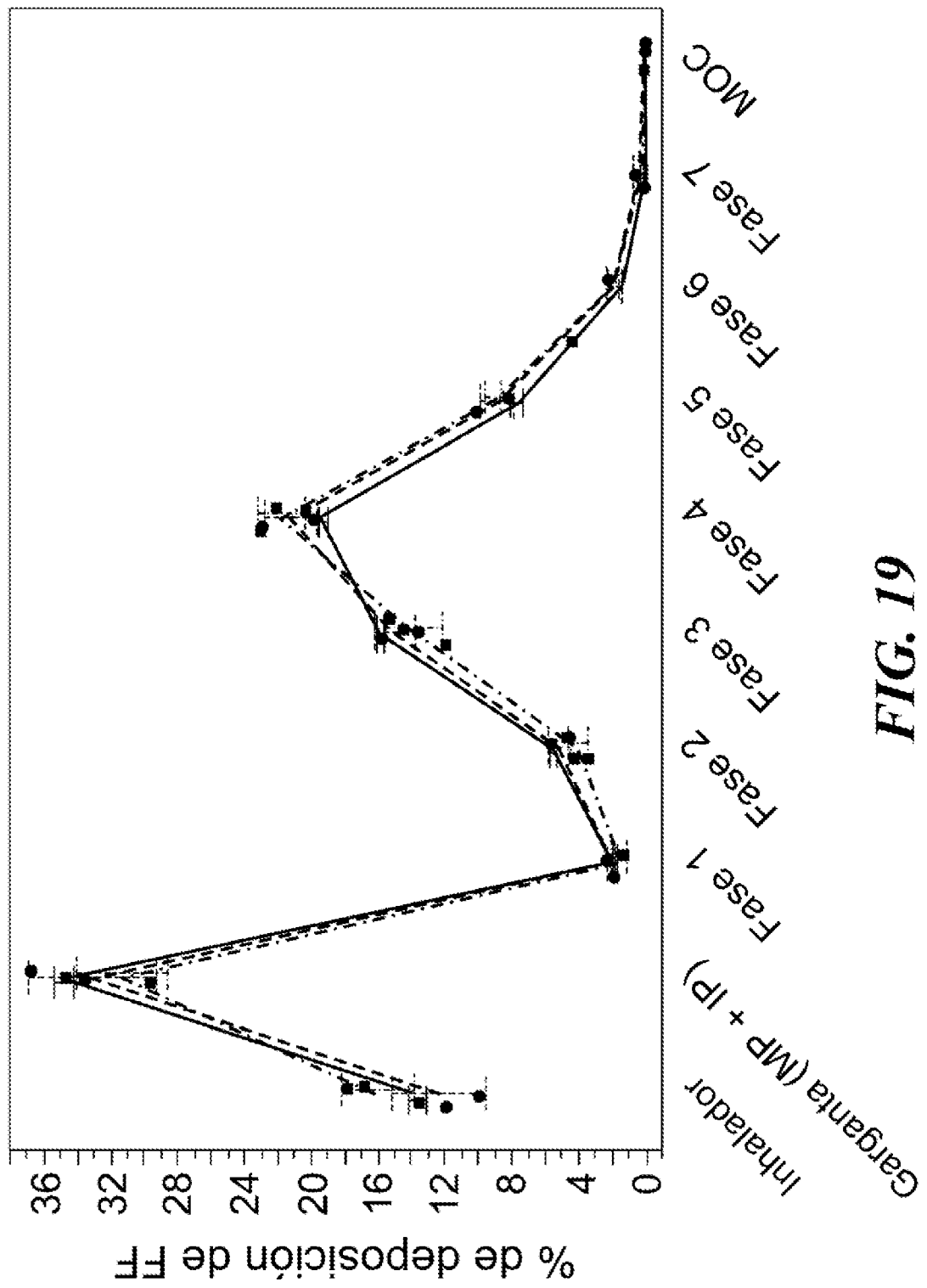
FIG. 14C

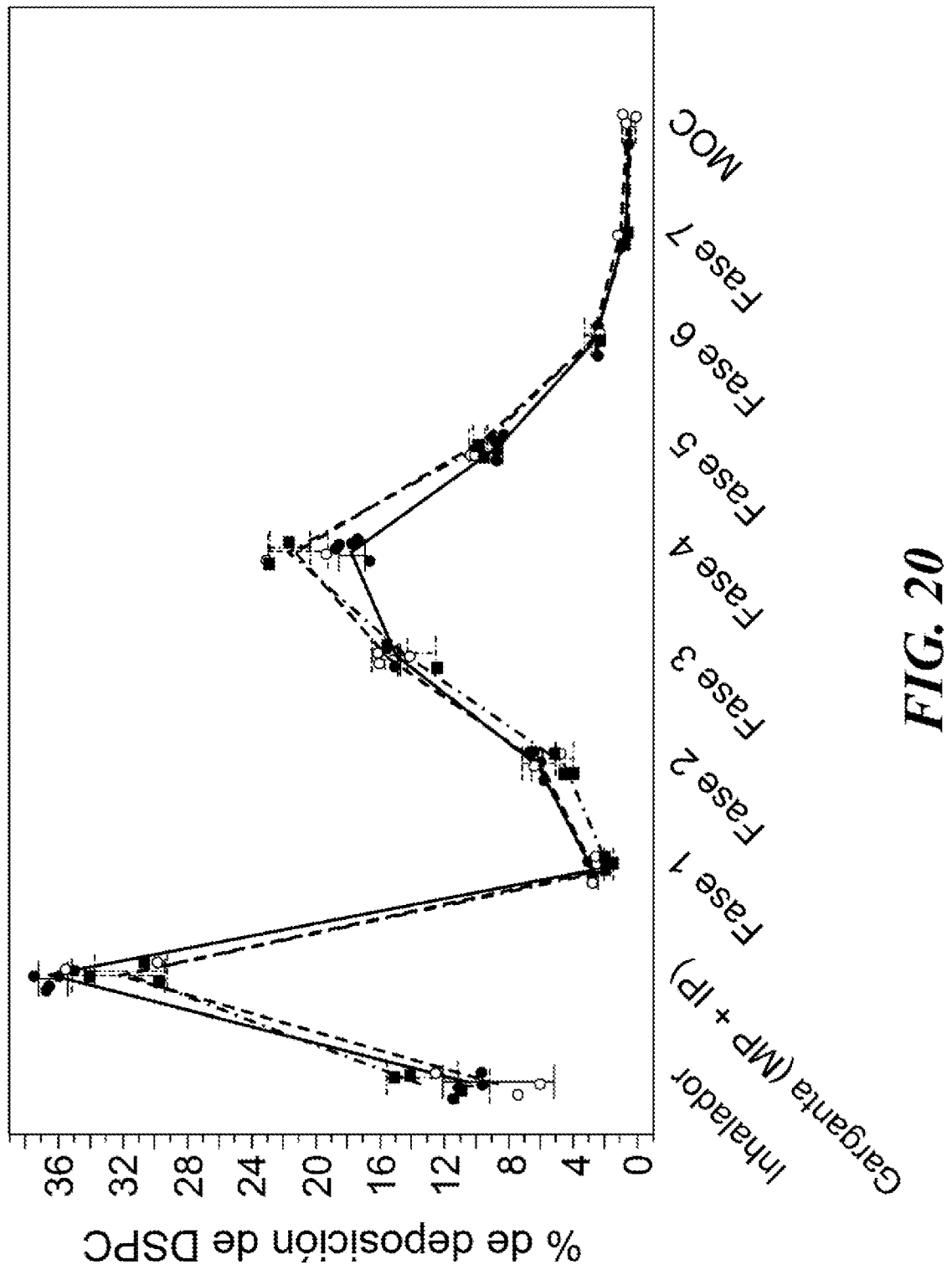
**FIG. 15**

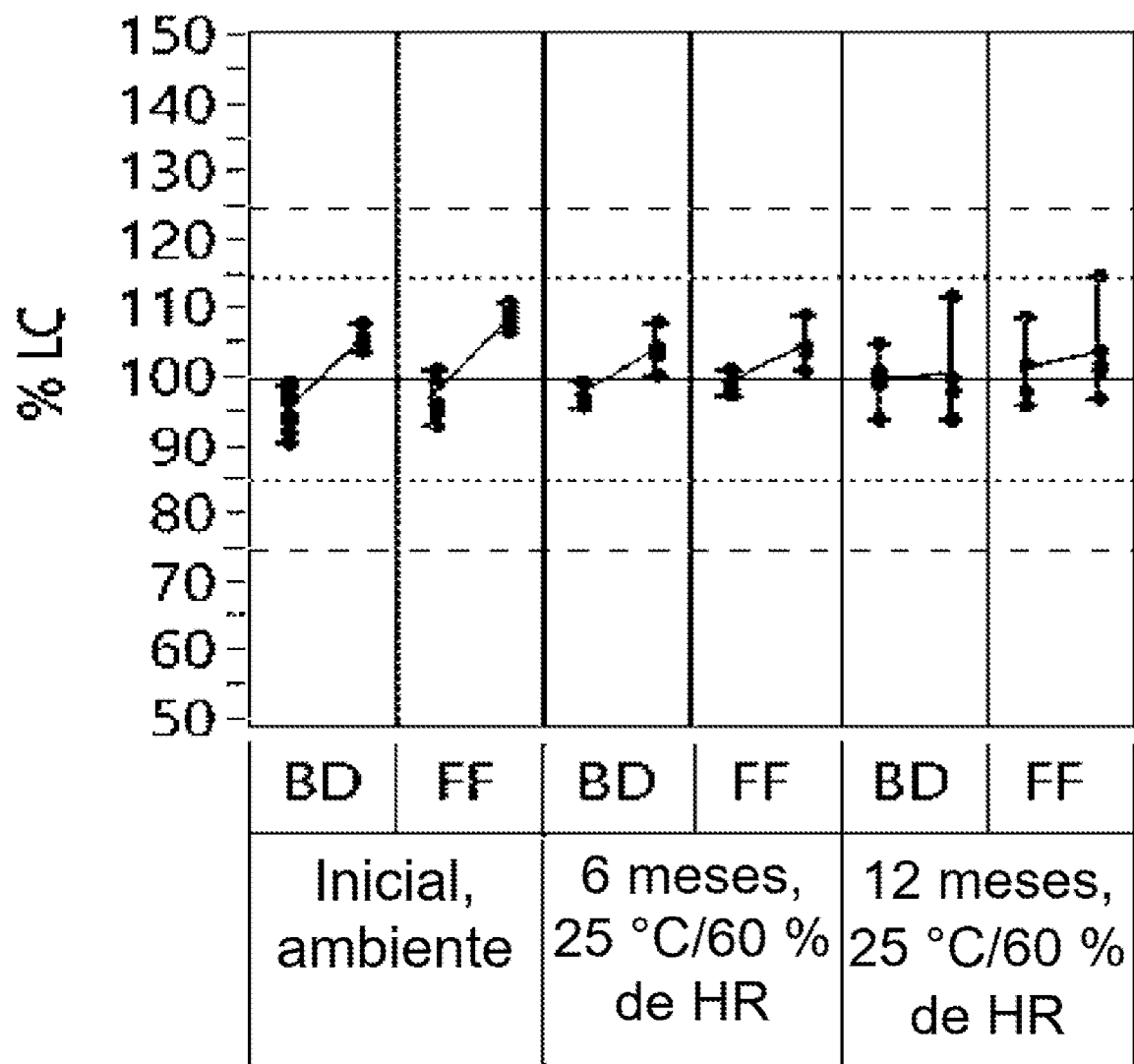


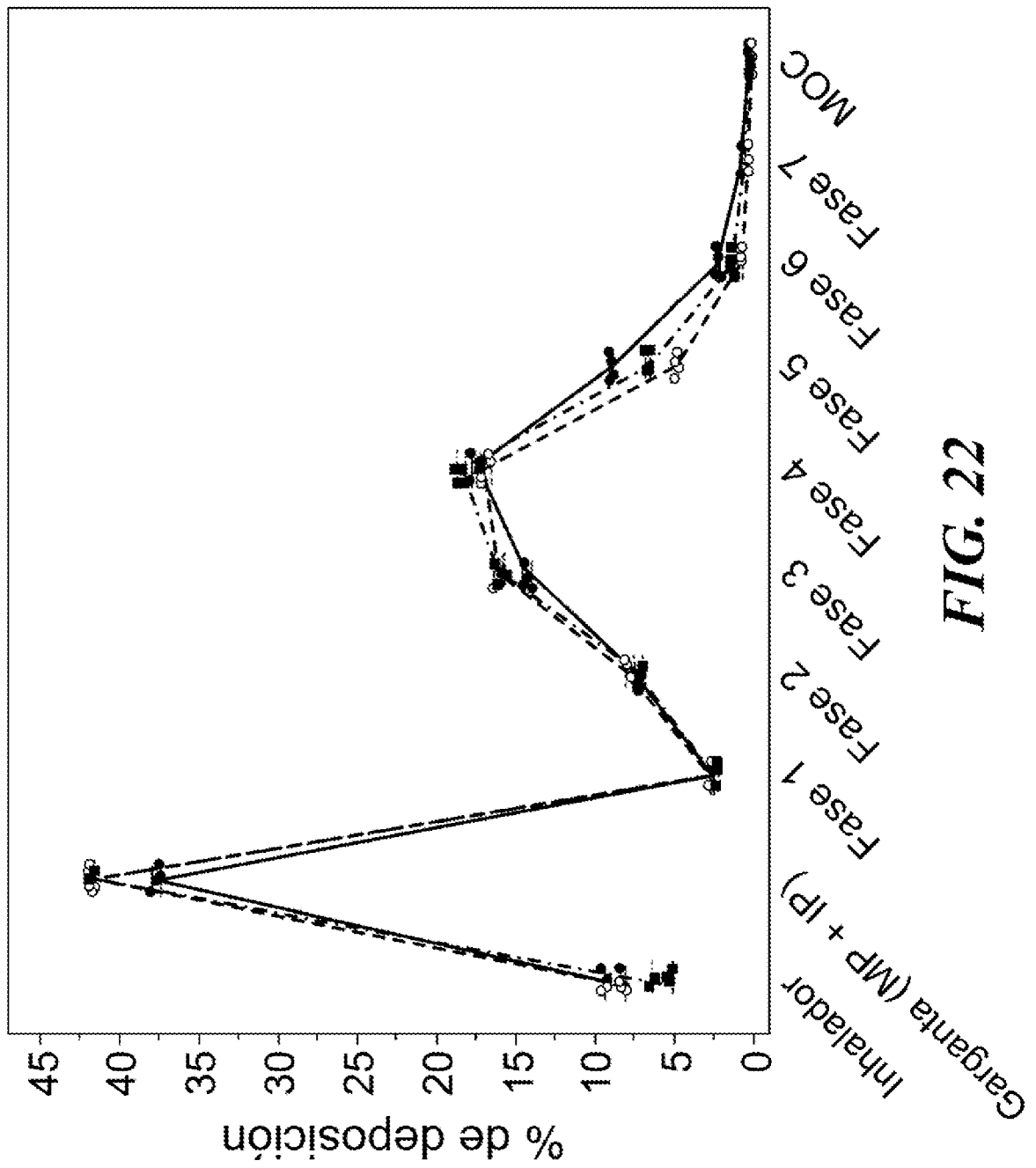


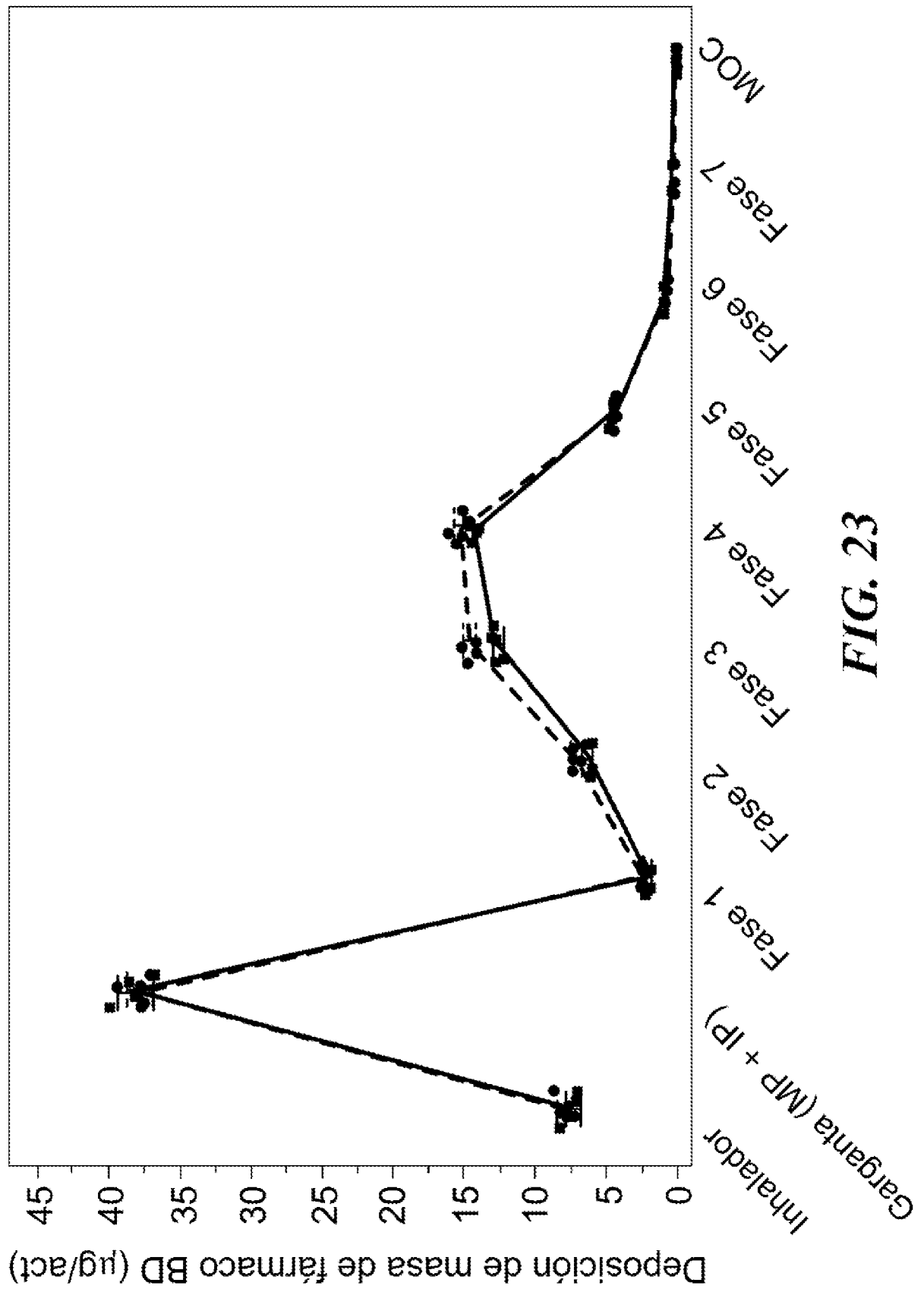


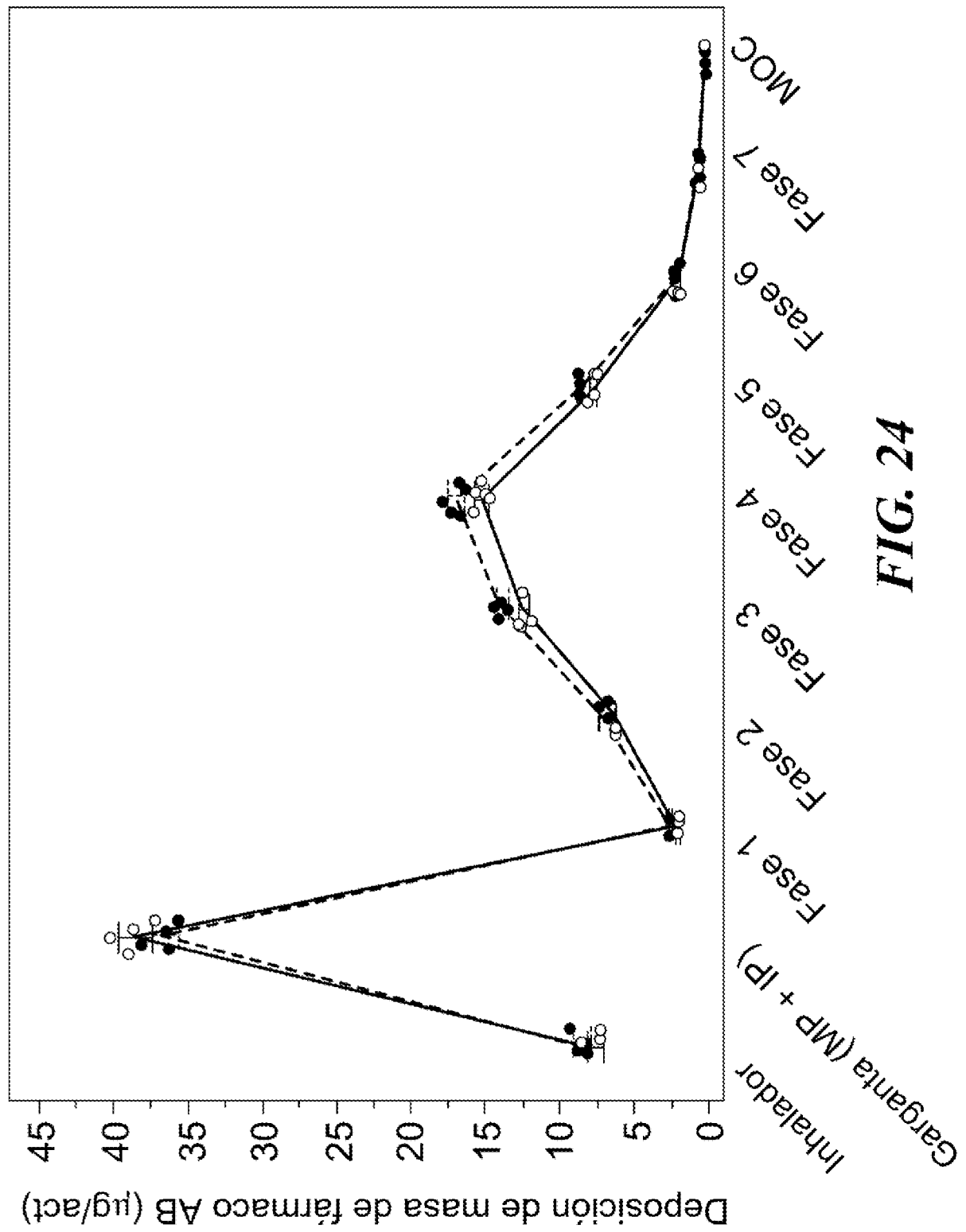


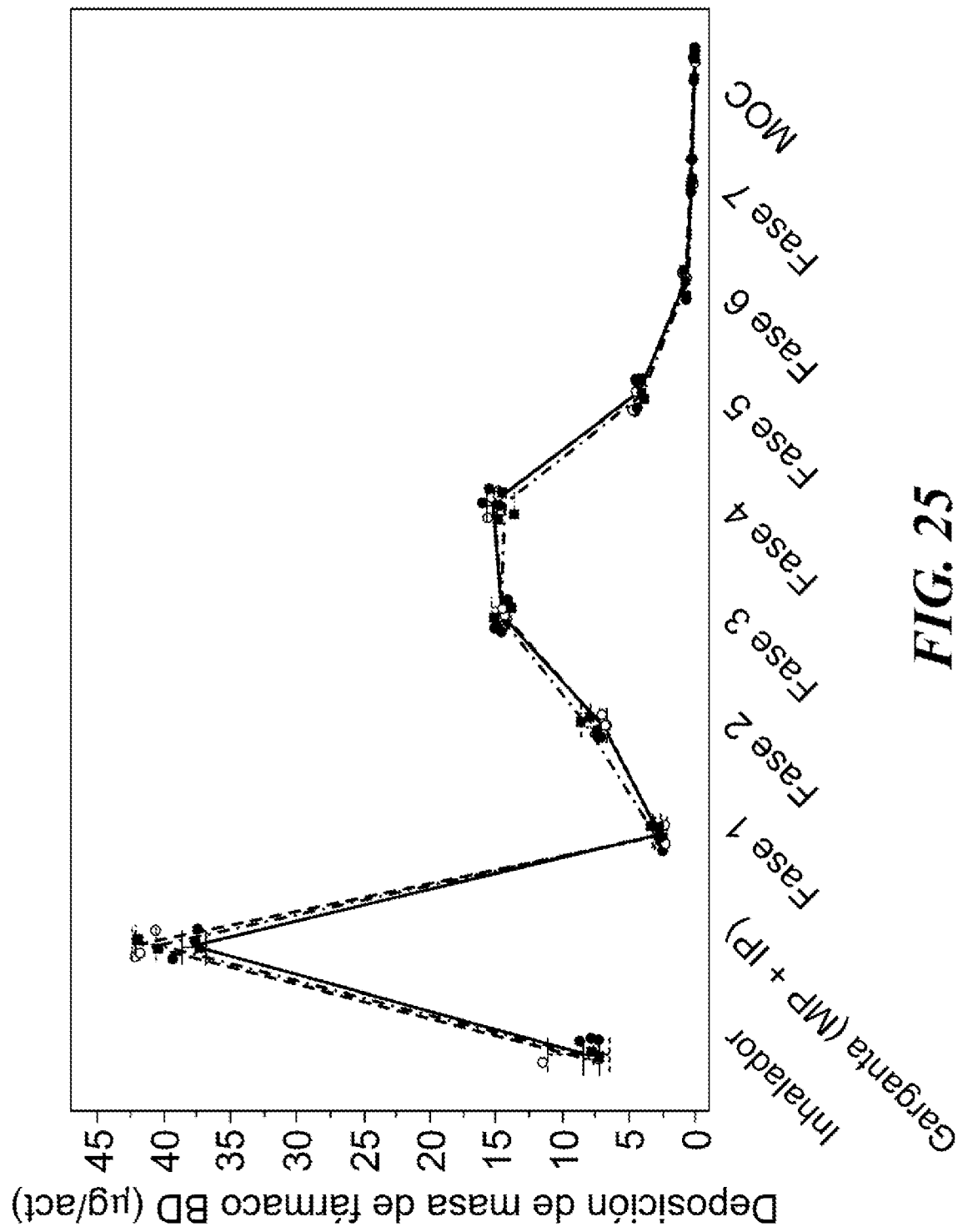


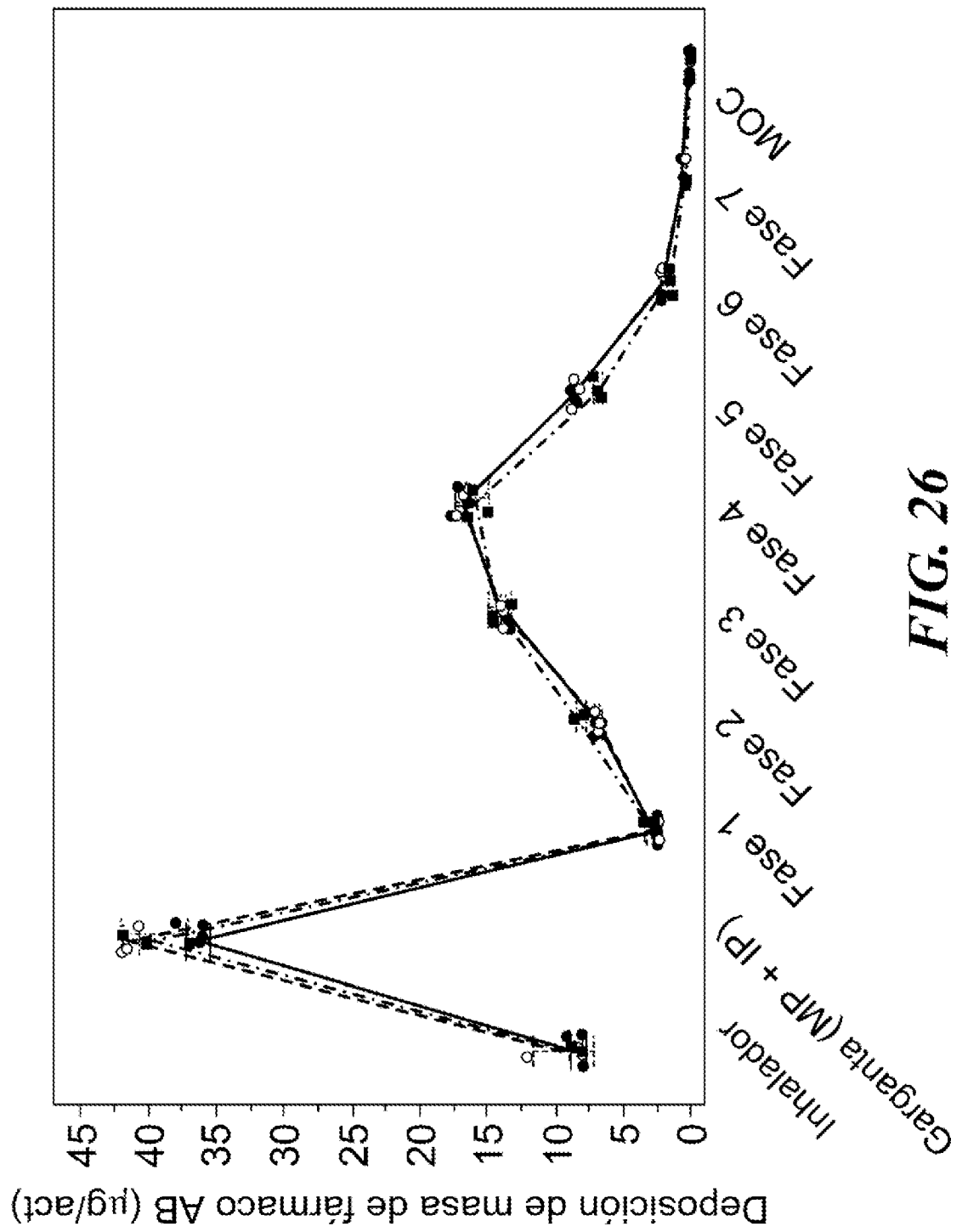
**FIG. 21**

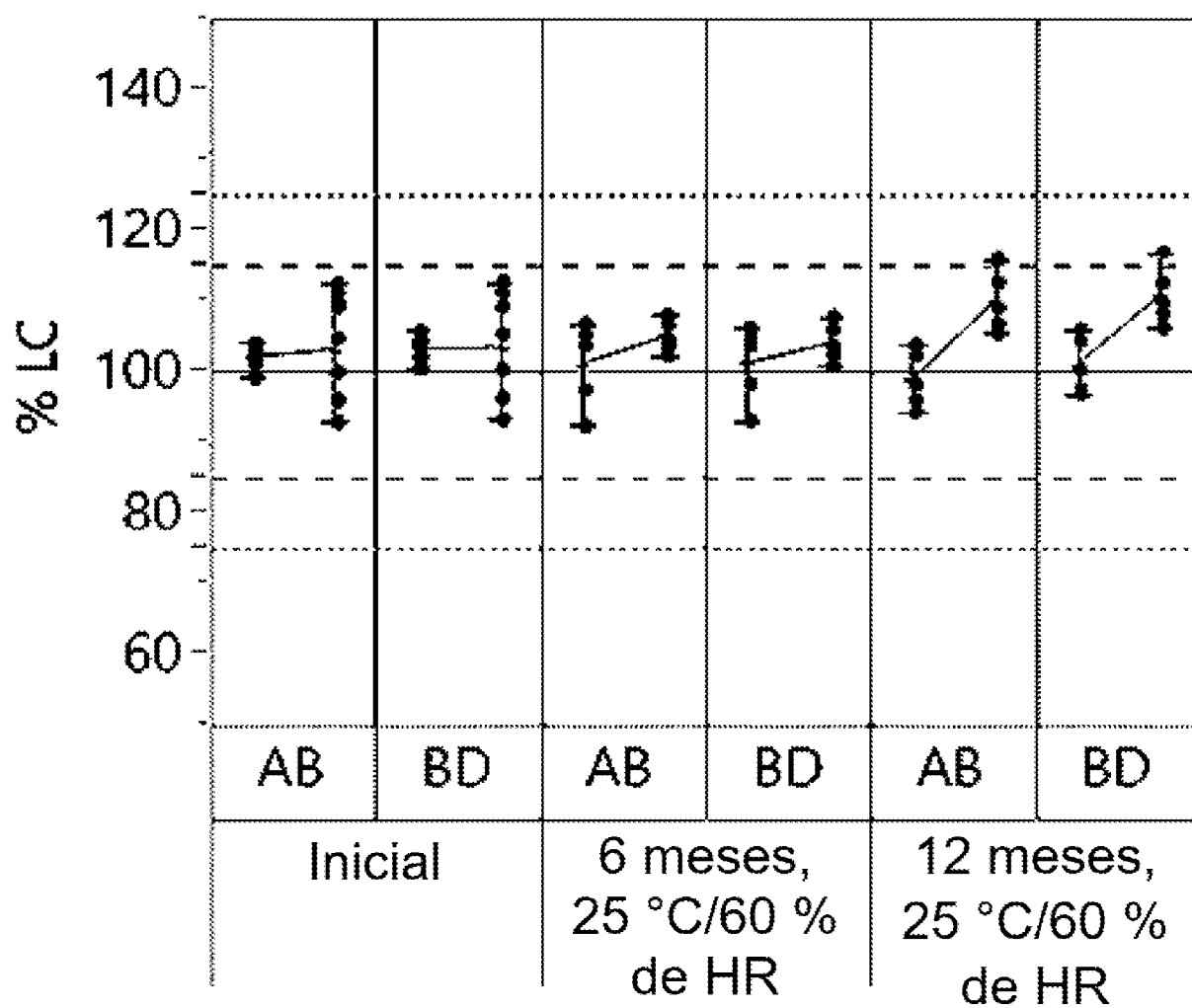


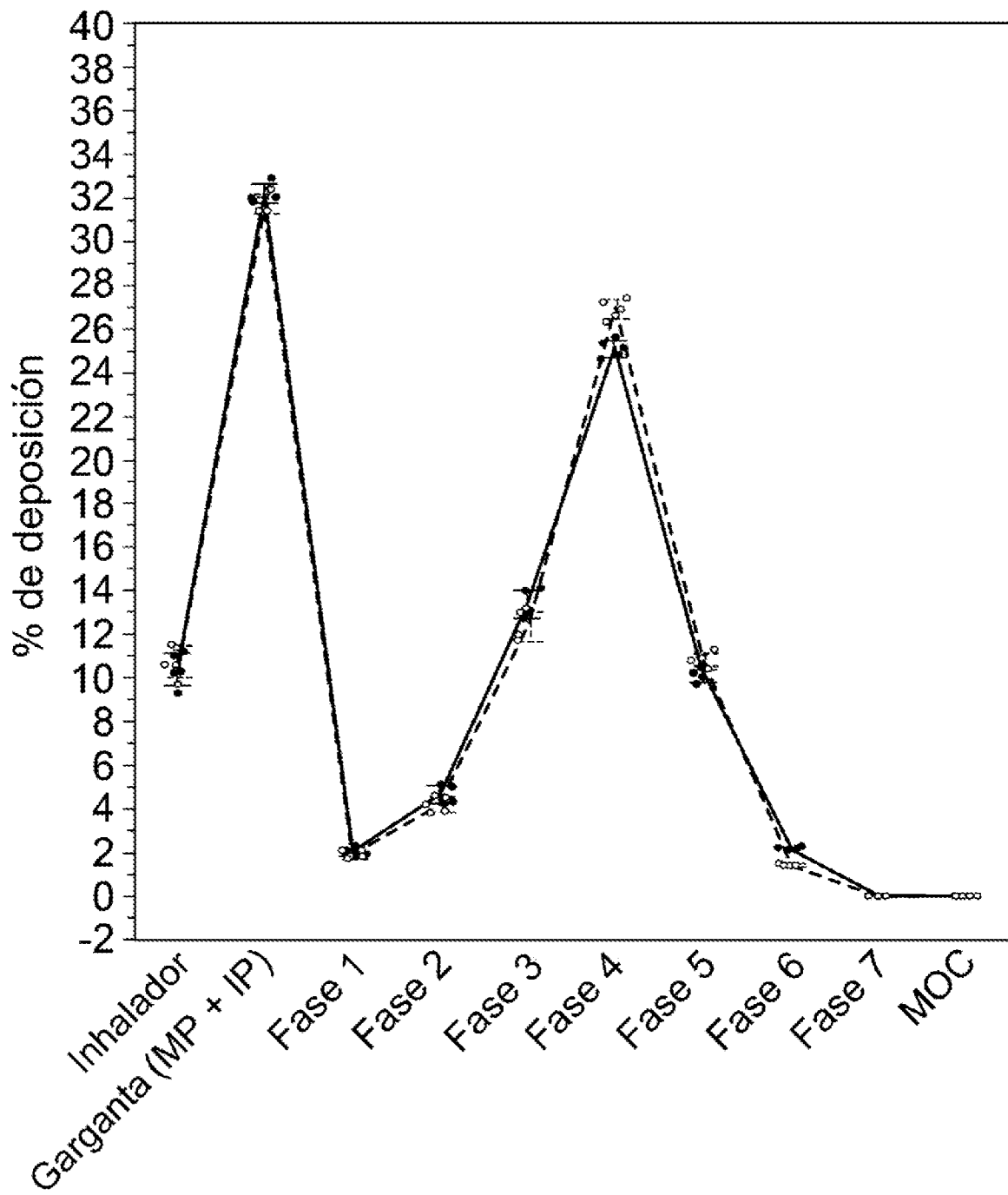


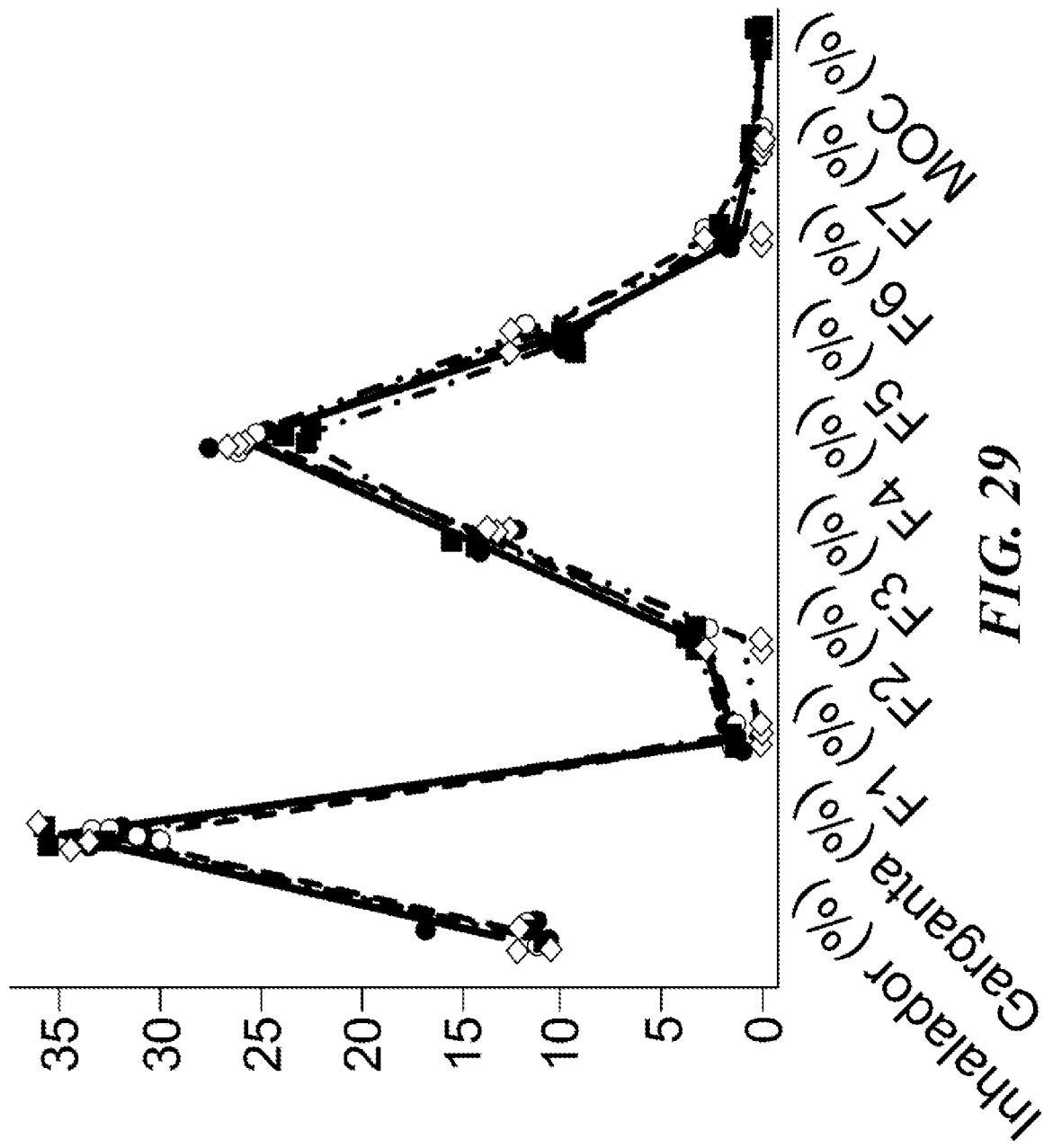


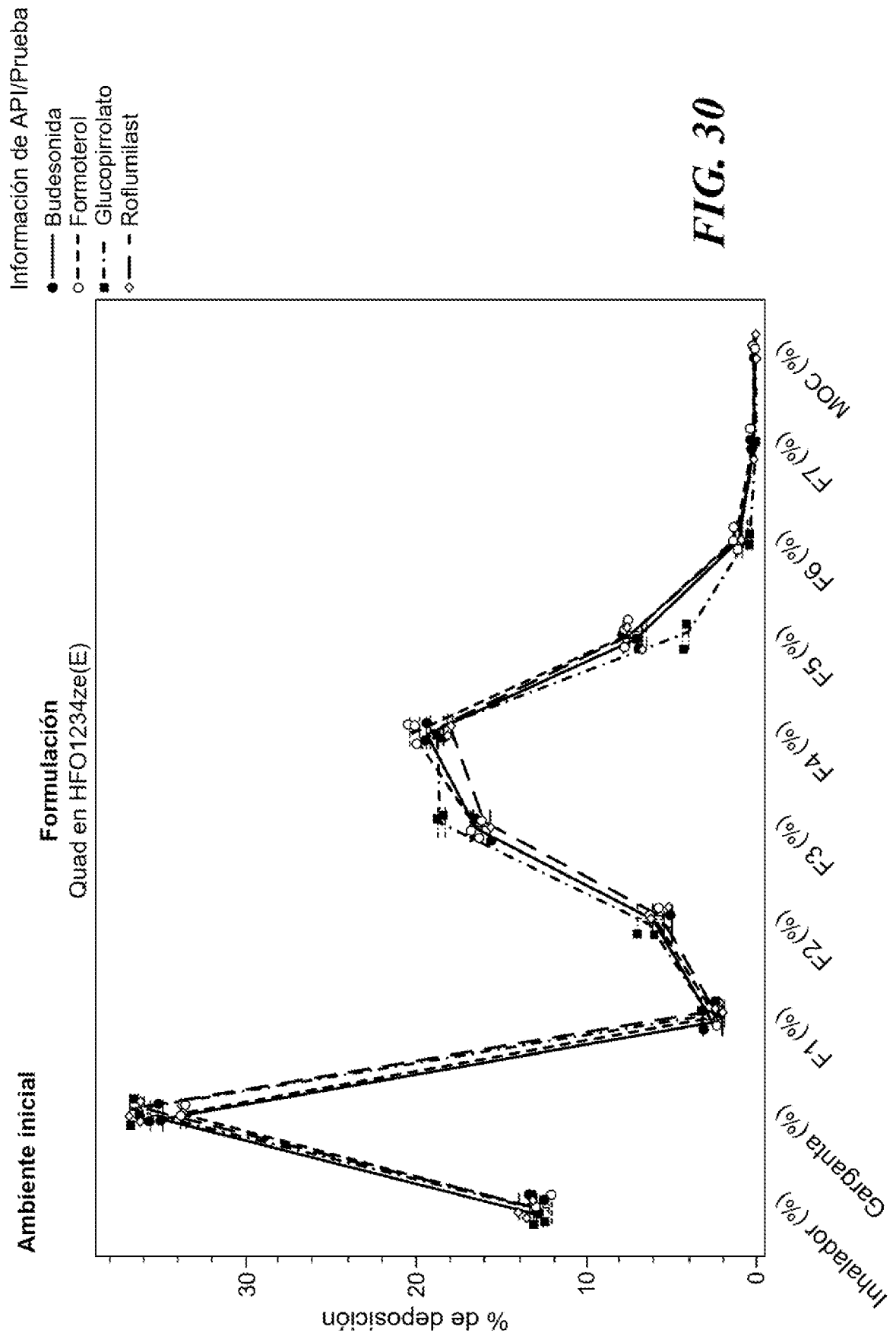




**FIG. 27**

**FIG. 28**





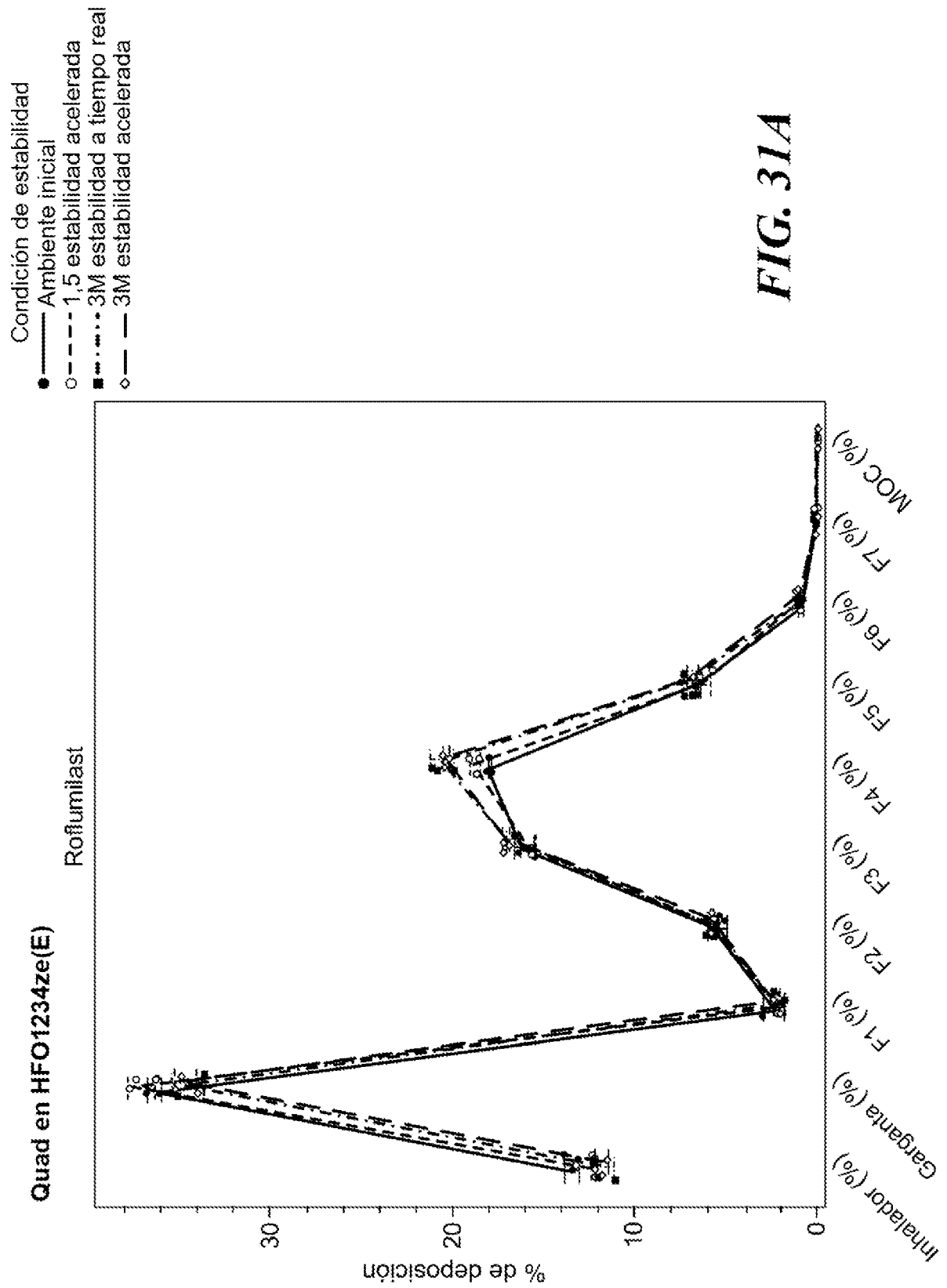


FIG. 31A

Condición de estabilidad
 ● Ambiente inicial
 ○ 1,5 estabilidad acelerada
 ■ 3M estabilidad a tiempo real
 ◇ 3M estabilidad acelerada

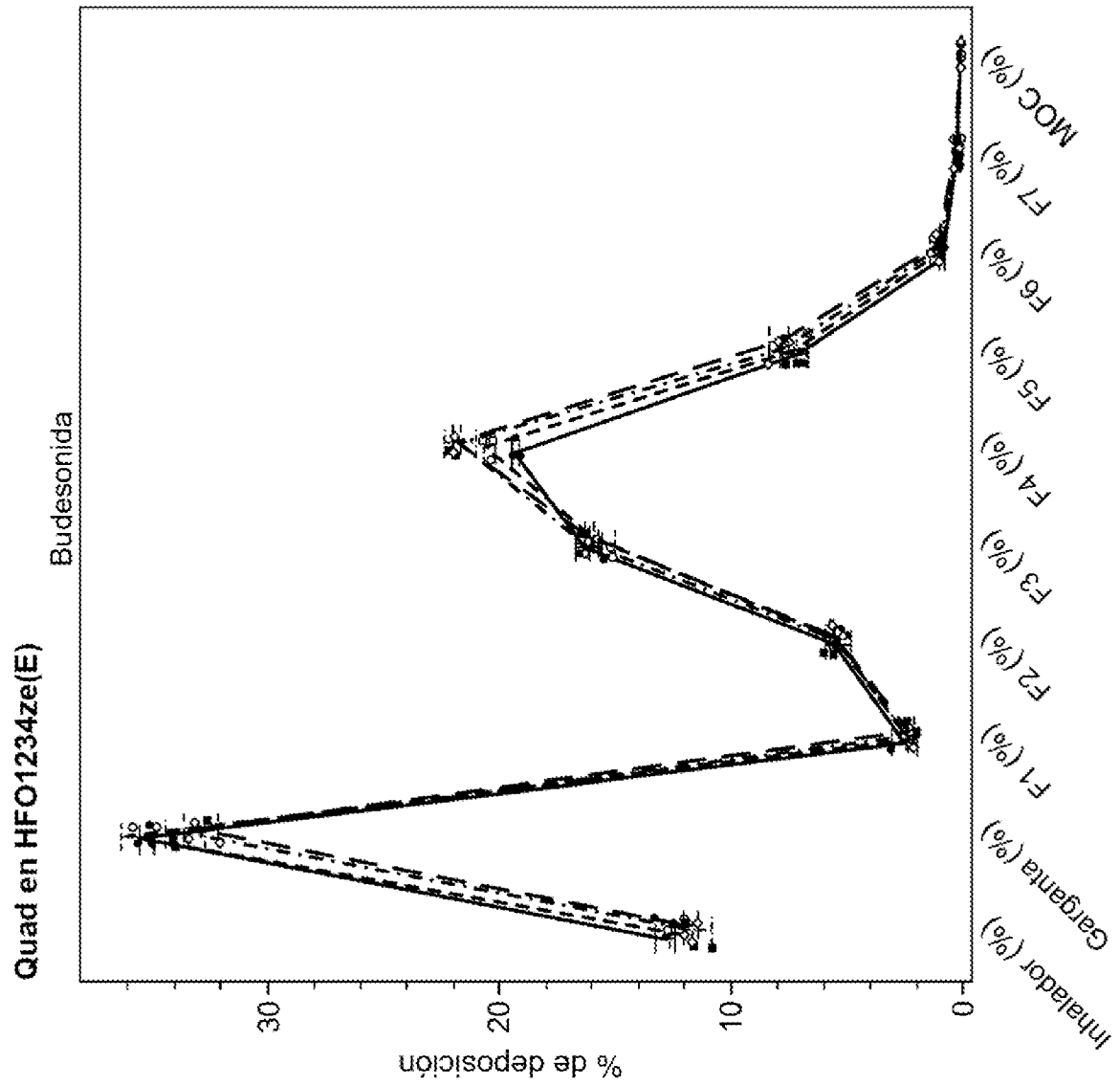


FIG. 31B

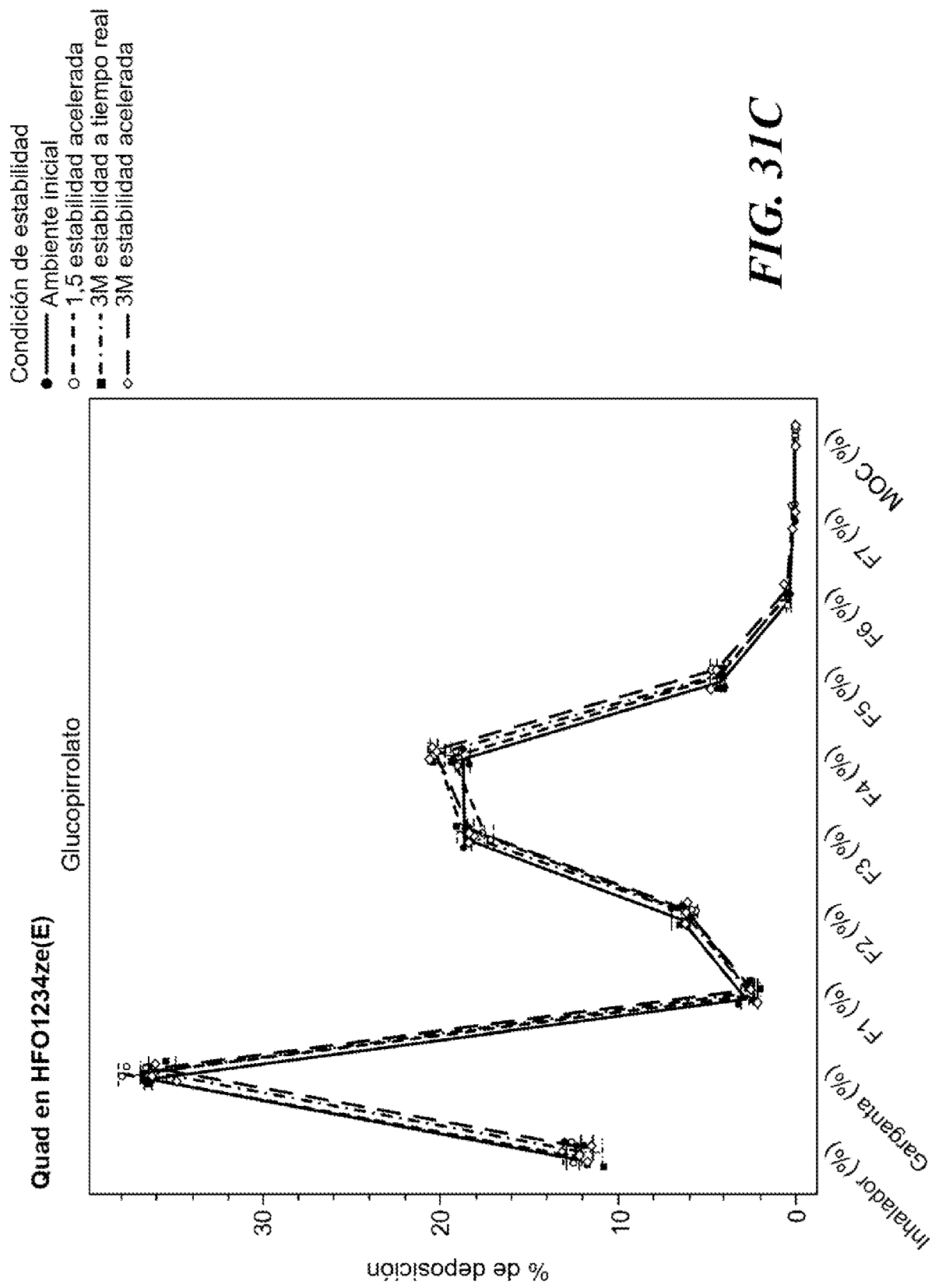


FIG. 31C

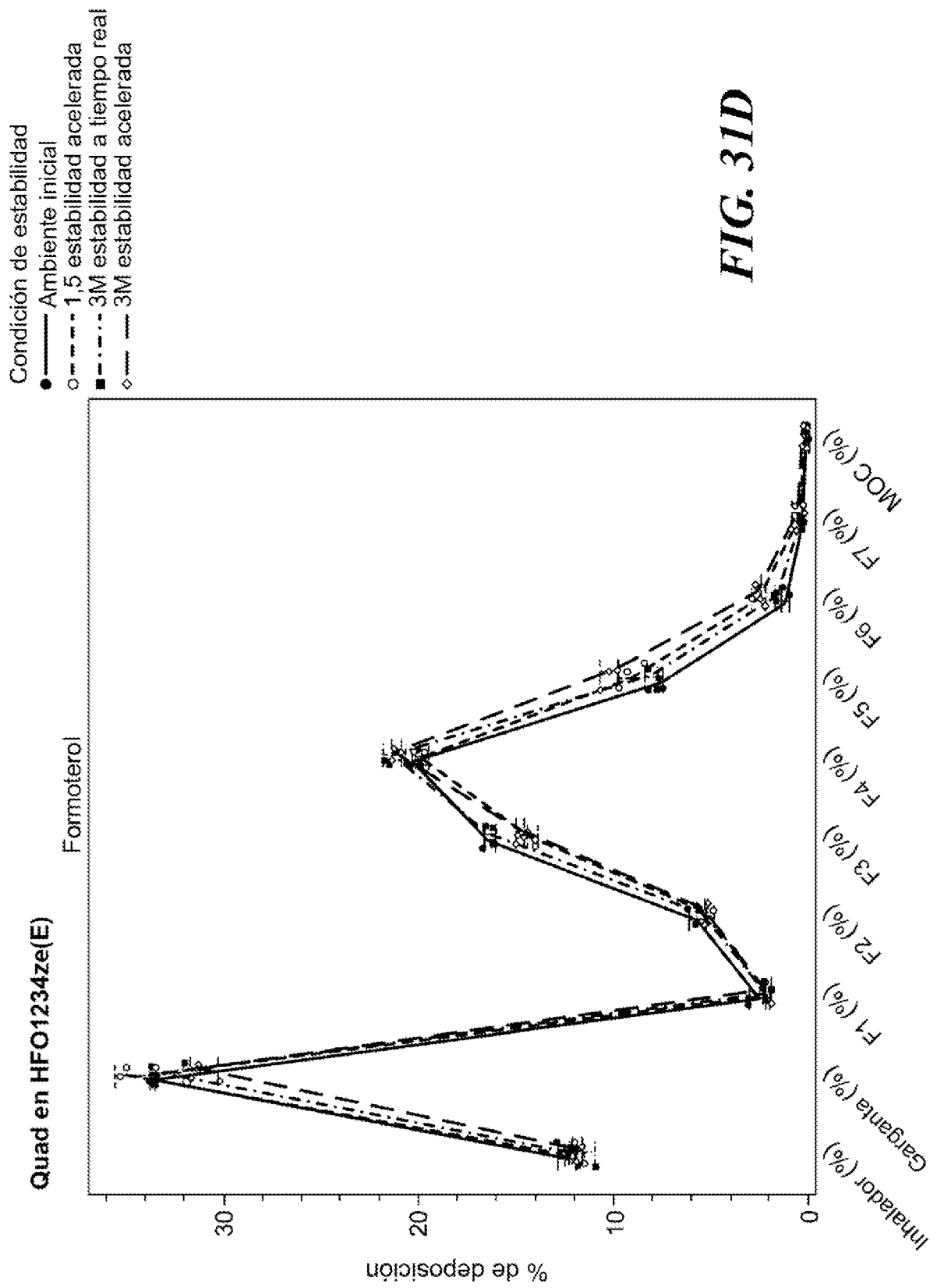
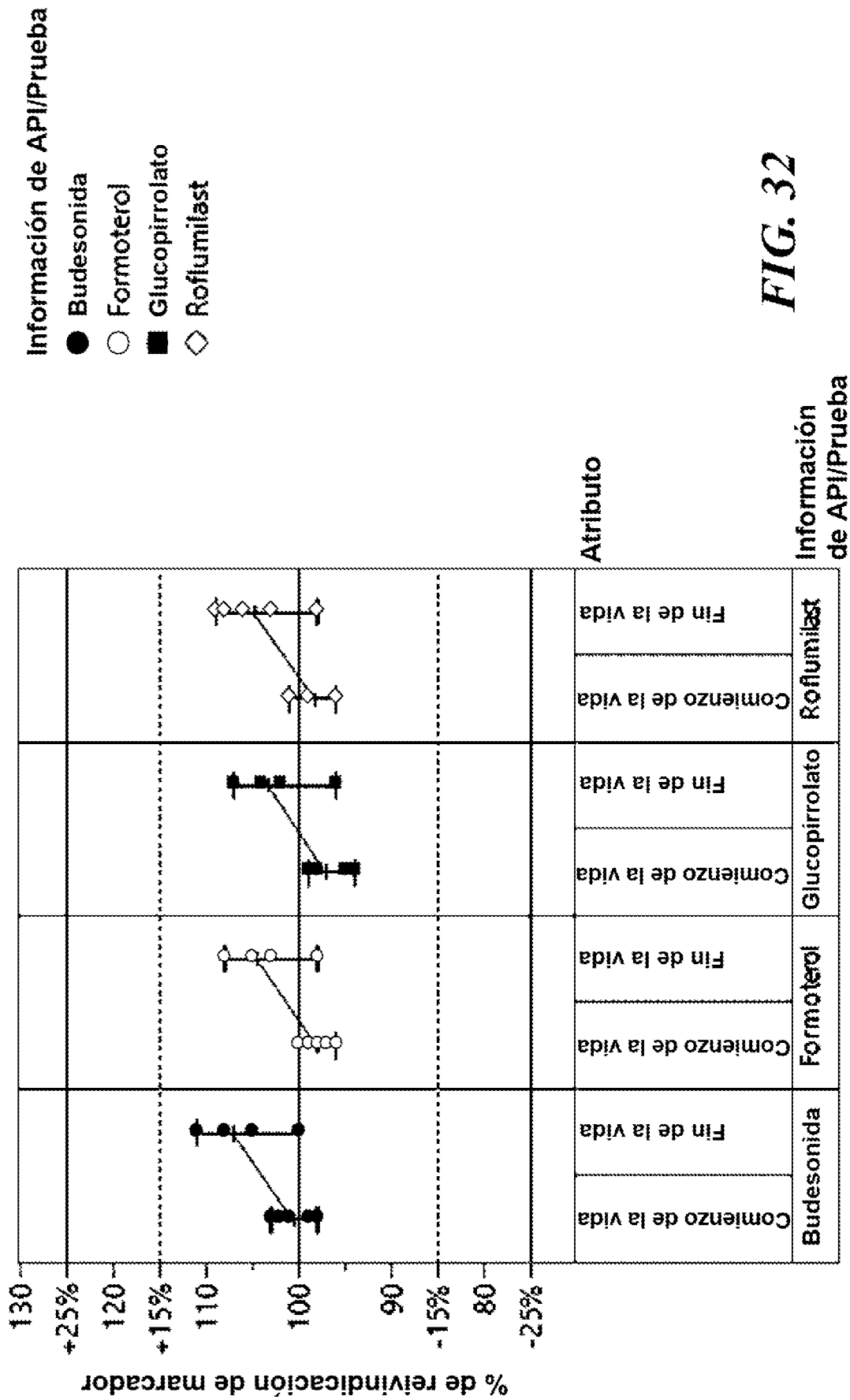


FIG. 31D



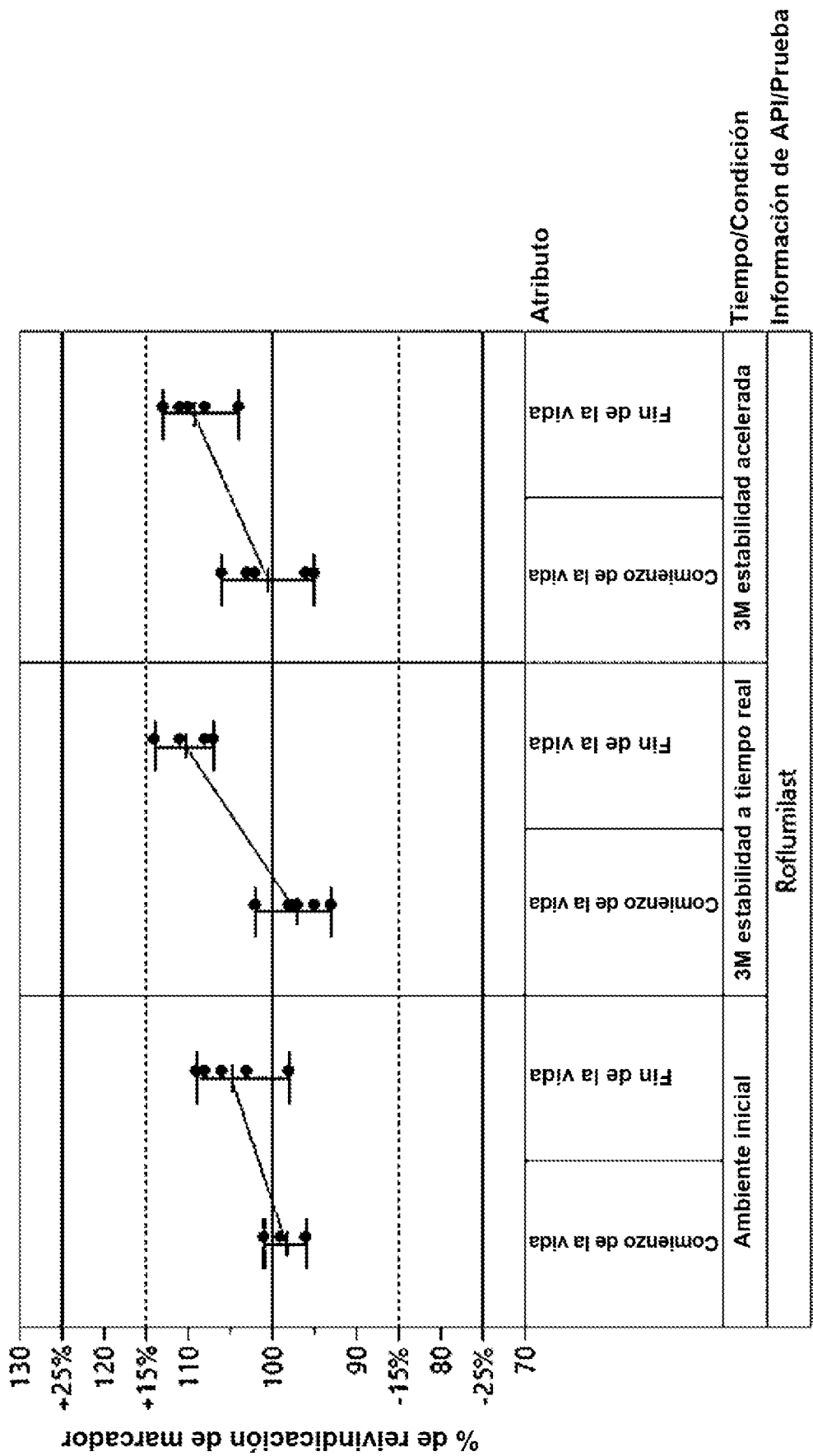


FIG. 33A

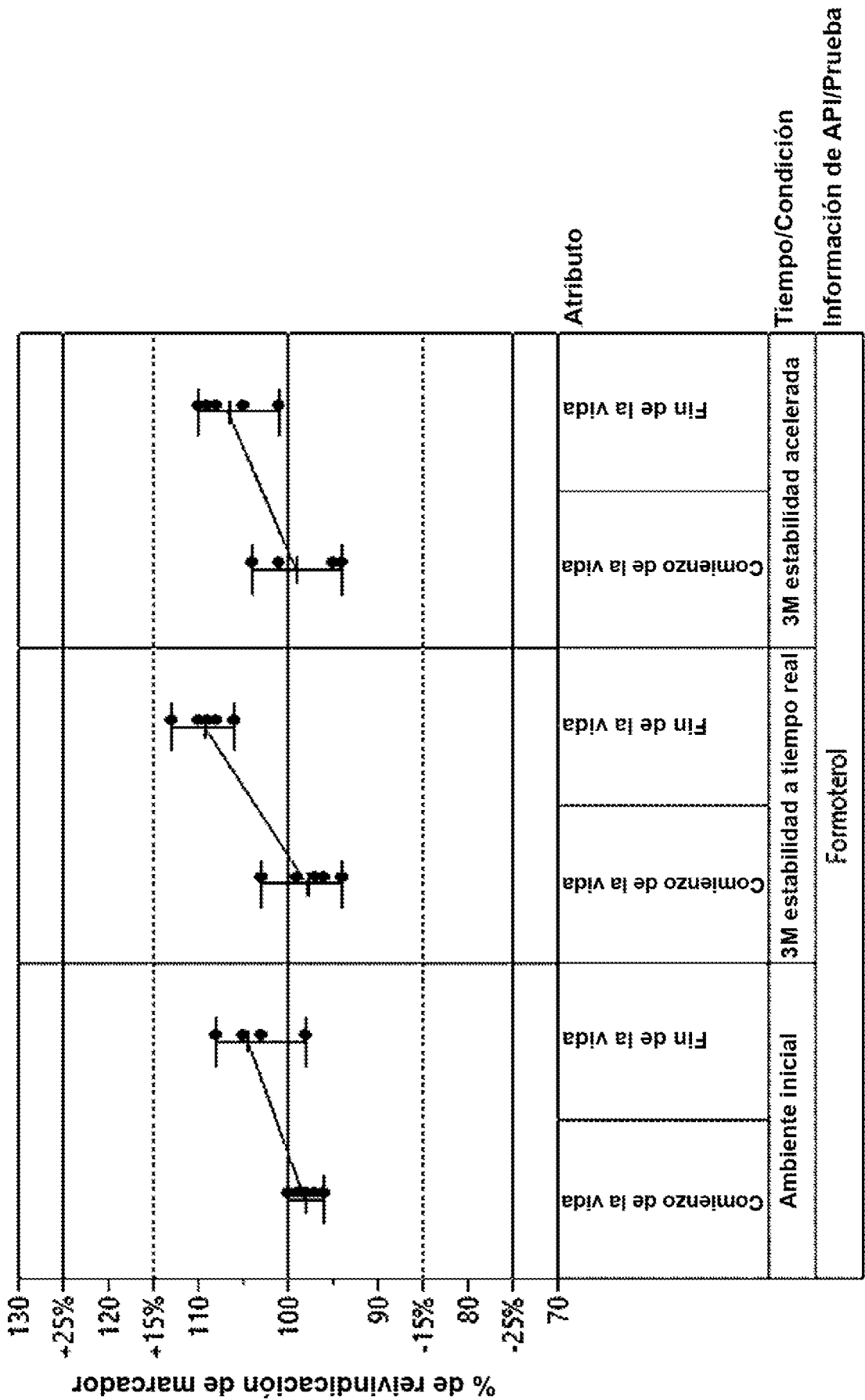


FIG. 33B

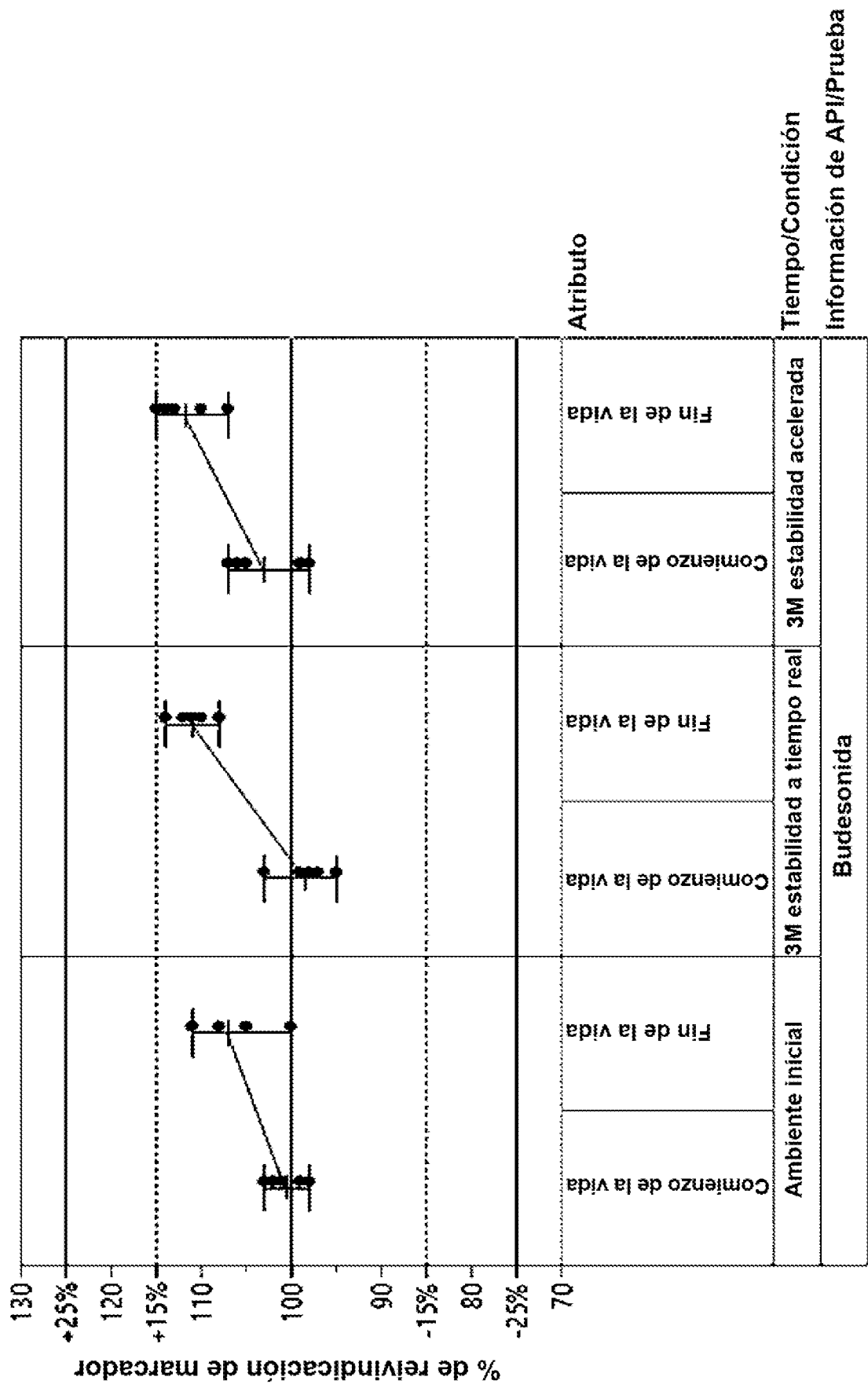


FIG. 33C

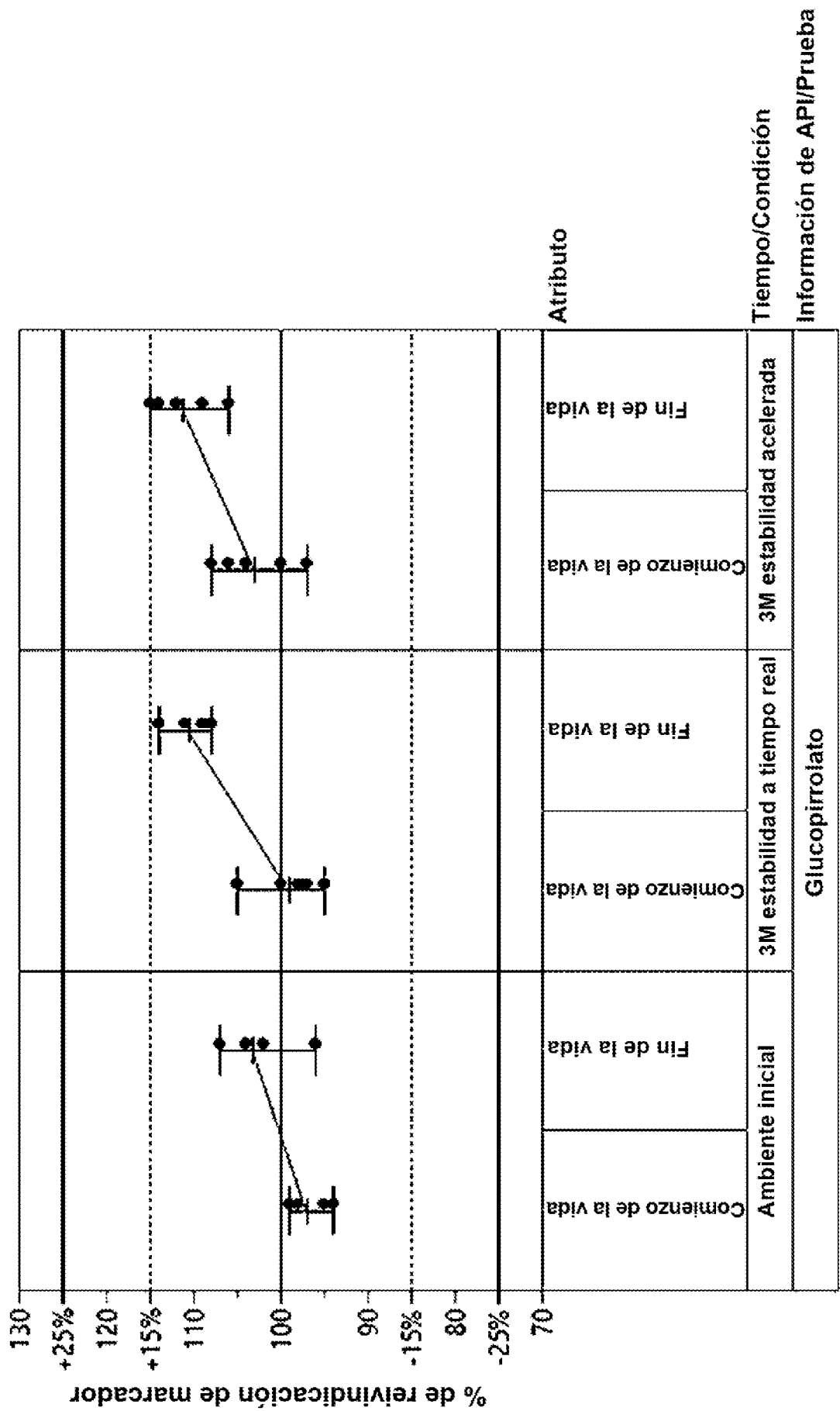


FIG. 33D

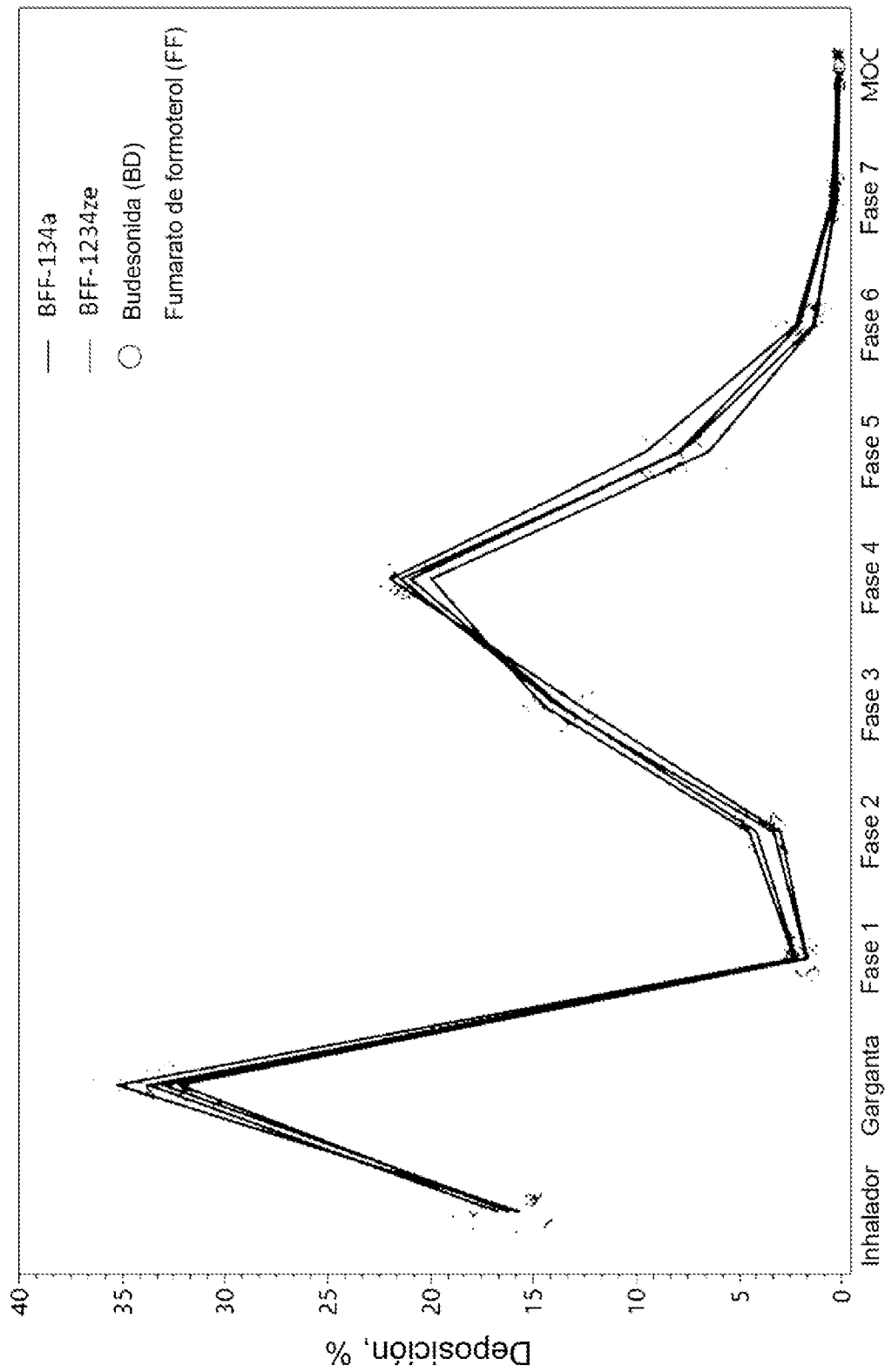


FIG. 34

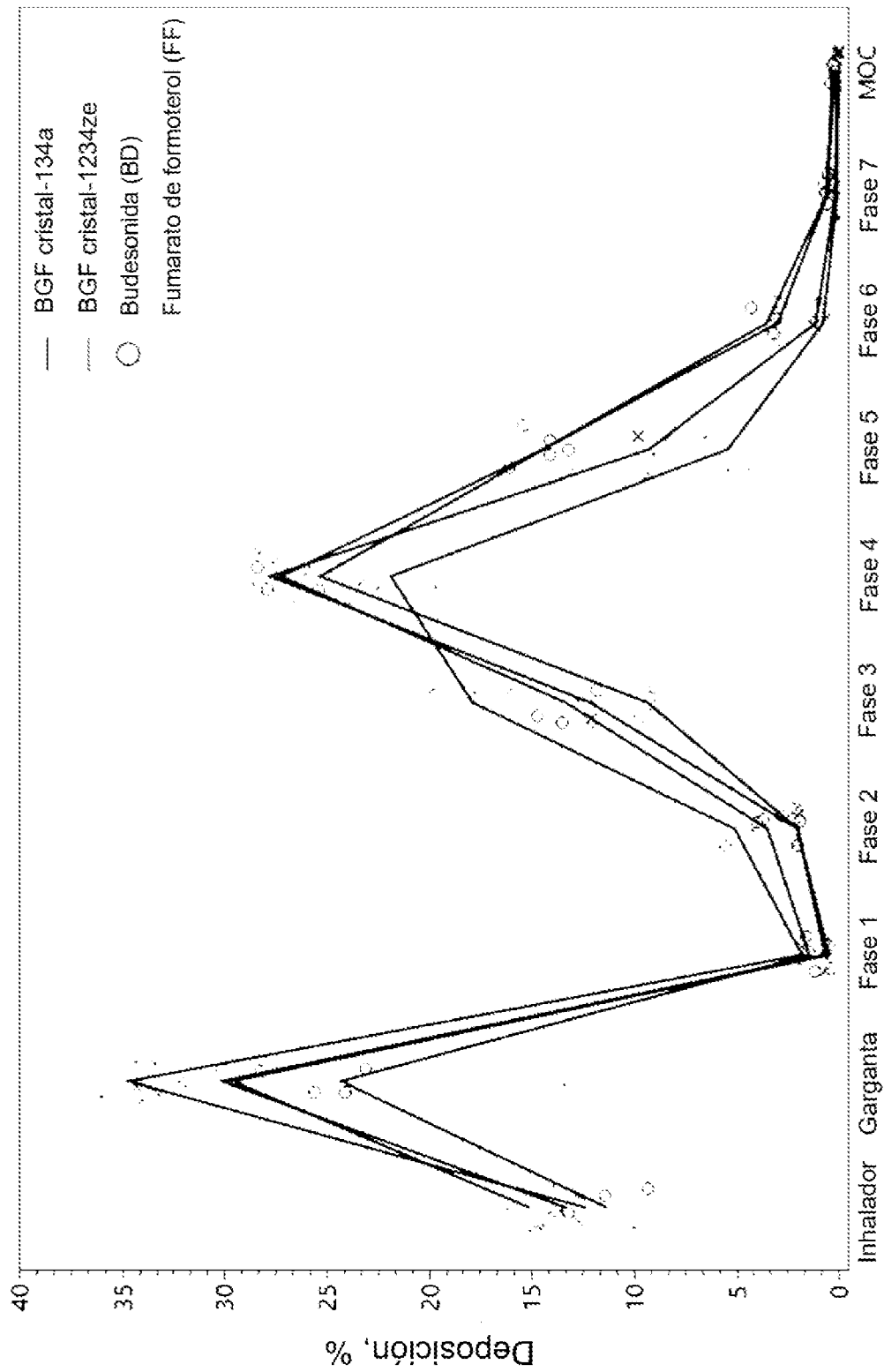


FIG. 35

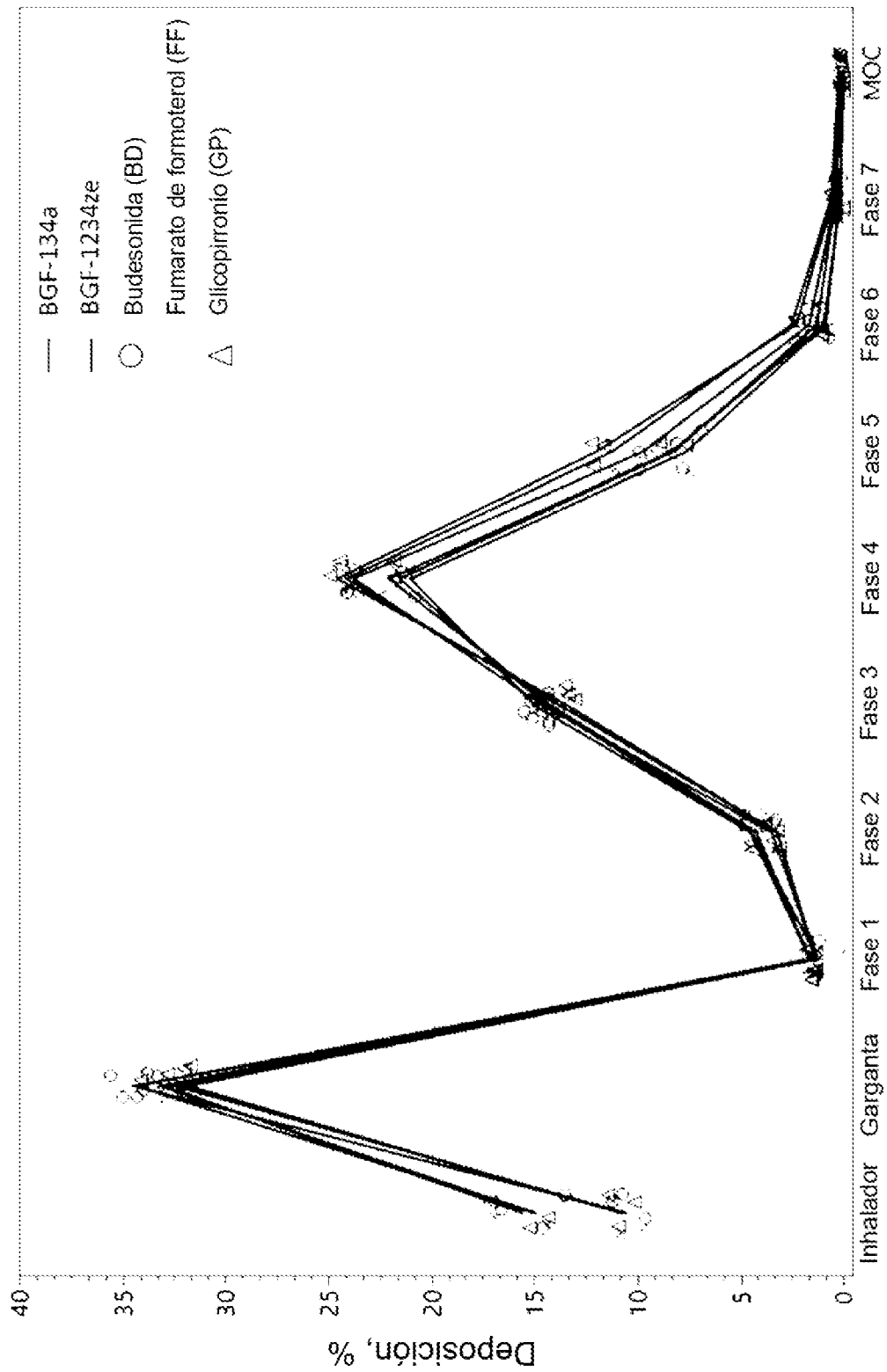


FIG. 36

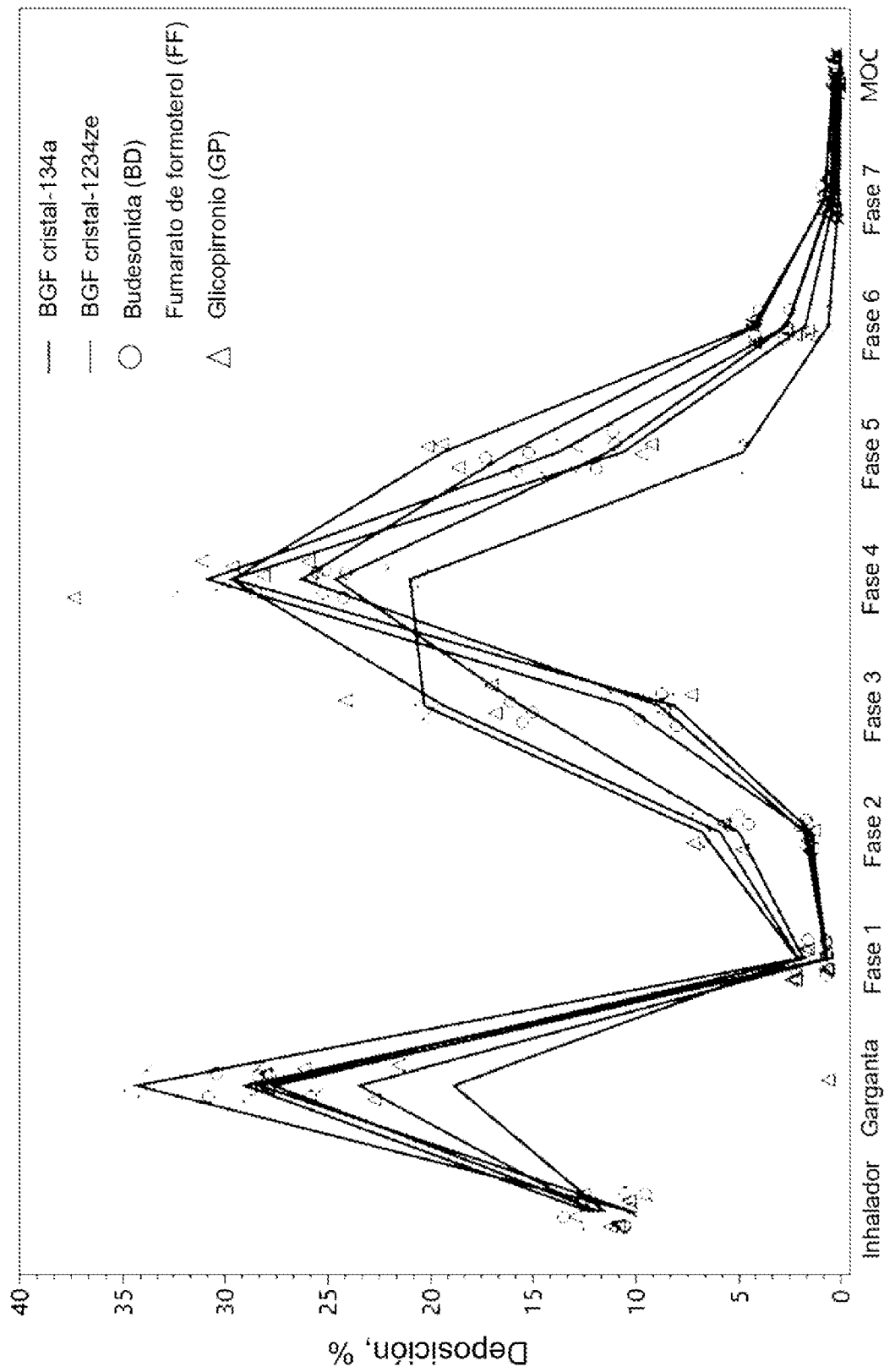


FIG. 37