

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 003 038**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2010 E 19176305 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024 EP 3552603**

54 Título: **Dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para el tratamiento de afecciones cardíacas por administración pulmonar**

30 Prioridad:

**18.03.2009 US 210382 P**

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

**10.03.2025**

73 Titular/es:

**INCARDA THERAPEUTICS, INC. (100.00%)  
39899 Balentine Dr.  
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**SCHULER, CARLOS A y  
NARASIMHAN, RANGACHARI**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 3 003 038 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**

Dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para el tratamiento de afecciones cardíacas por administración pulmonar

**Antecedentes**

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones, dosis unitarias, aerosoles y kits para tratar determinadas afecciones cardíacas mediante administración pulmonar y procedimientos de los mismos.

**Antecedentes de la técnica**

10 Arritmia cardíaca (también disritmia) es un término para cualquiera de un grupo amplio y heterogéneo de afecciones en las que se produce una actividad eléctrica anormal en el corazón. Los latidos pueden ser demasiado rápidos o demasiado lentos, y pueden ser regulares o irregulares.

15 La arritmia auricular es un campo con un alto nivel de necesidades clínicas no cubiertas. Muchos de los fármacos que se utilizan hoy en día llevan en el mercado desde principios de los años ochenta y noventa y, en su mayoría, son inadecuados debido a la falta de eficacia o a un perfil de efectos secundarios relacionados principalmente con el corazón, que hace necesario un seguimiento exhaustivo del paciente.

Lo que se necesita para una cardioversión rápida y segura (resolución de la arritmia) es una terapia que:

1. Tiene poco o ningún riesgo de aceleración de la frecuencia ventricular antes de la cardioversión;
2. Ralentiza la conducción aurículo - ventricular (AV) para que haya control de la frecuencia y cardioversión al mismo tiempo;
- 20 3. Tiene poco o ningún efecto en la prolongación del intervalo QRS y debería tener un bajo riesgo de torsade de pointes; y
4. Tiene un efecto inotrópico negativo escaso o nulo; sólo debería tener un efecto cronotrópico negativo leve, sin riesgo de bradicardia grave cuando el paciente vuelve al ritmo sinusal.

25 Ninguno de los medicamentos aprobados actualmente presenta estas características. Las altas dosis orales e intravenosas (IV) necesarias para compensar la absorción, el metabolismo y la dilución dan lugar a concentraciones sanguíneas elevadas durante un periodo de tiempo prolongado que provocan los peligrosos acontecimientos cardíacos adversos como proarritmias, prolongación del QT y torsade de pointes. FELDMAN et al., "Analysis of Coronary Response to Various Doses of Intracoronary Nitroglycerin", *Circulation*, 66:321 - 327 (1982); y BARBATO et al., "Adrenergic Receptors in Human Atherosclerotic Coronary Arteries", *Circulation*, 30 111:288 - 294 (2005). Las afecciones comórbidas también limitan el uso de fármacos ideales en algunos pacientes, como es el caso de la adenosina intravenosa. GAGLIONE et al., "Is There Coronary Vasoconstriction after Intracoronary Beta - adrenergic Blockade in Patients with Coronary Artery Disease", *J Am Coll Cardiol*, 10:299 - 310 (1987). Fármacos como las inyecciones de verapamilo y diltiazem constituyen la segunda línea de tratamiento y requieren un estrecho seguimiento de los pacientes. NOGUCHI et al., "Effects of Intracoronary Propranolol on Coronary Blood Flow and Regional Myocardial Function in Dogs", *Eur J Pharmacol.*, 144(2):201 - 10 (1987); y ZALEWSKI et al., "Myocardial Protection during Transient Coronary Artery Occlusion in Man: Beneficial Effects of Regional Beta - adrenergic Blockade", *Circulation*, 73:734 - 73 (1986).

40 La fibrilación auricular paroxística (PAF) es un subconjunto de la población general de fibrilación auricular (AF) y se estima que es del 25 - 30 % de la población general de AF. Aproximadamente 2,5 millones de pacientes padecen AF en Estados Unidos. Se calcula que la población de pacientes con PAF oscila entre 900.000 y 1,5 millones en todo el mundo.

La taquicardia supraventricular paroxística (PSVT) es una arritmia que afecta a poblaciones más jóvenes y sanas que son activas (por ejemplo, atletas). Aproximadamente 500.000 a 600.000 pacientes padecen PSVT en Estados Unidos.

45 Las técnicas de ablación, por ejemplo, la ablación por RF, se utilizan a menudo para tratar las arritmias. Pero la ablación es cara, y el coste por lo general oscila desde aproximadamente 25.000 y 36.000 dólares por intervención. A pesar de su elevado coste, es posible que la ablación no corrija por completo la arritmia. A menudo, se requieren múltiples procedimientos de ablación para lograr un resultado satisfactorio.

50 Los medicamentos orales, por ejemplo, píldoras, tienden a requerir altas dosis y tiempo para el inicio de acción. La dosis oral de medicamentos para el corazón suele superar con creces 1 mg. Las dosis altas aumentan la probabilidad de efectos secundarios e interacciones farmacológicas, ya que estos pacientes por lo general toman varios medicamentos. El tiempo de aparición de los medicamentos cardiovasculares orales suele ser de

unos 60 minutos. Los medicamentos antiarrítmicos orales se han desarrollado predominantemente para la prevención, y el tratamiento se administra por vía intravenosa.

5 La inyección intravenosa suele requerir un entorno hospitalario para administrar un medicamento y por lo general implica una visita a urgencias (ER). Estos gastos generales hacen que esta terapia sea cara en comparación con las terapias en las que los pacientes pueden autoadministrarse sus medicamentos. La inyección intravenosa requiere una dosis superior a la que realmente necesita el corazón para compensar la dilución y el metabolismo. El fármaco inyectado por IV pasa por el lado derecho del corazón y luego por los pulmones antes de llegar al lado izquierdo del corazón. Véase la figura 1. El fármaco permanece en el torrente sanguíneo en una concentración elevada, bañando todos los órganos y tejidos con este fármaco en una concentración elevada, hasta que el fármaco se excreta por los riñones o por otras rutas metabólicas (por ejemplo, la hepática). En consecuencia, los fármacos IV pueden provocar efectos secundarios no deseados. Los fármacos administrados por vía IV se diluyen considerablemente en el volumen sanguíneo venoso y en los pulmones antes de llegar a la circulación cardíaca.

10 Inyectar el corazón directamente suele ser el último recurso que toma un cardiólogo como medida para salvar la vida en caso de emergencia. Las dosis de los fármacos inyectados directamente en el corazón de esta forma suelen ser menores que sus dosis IV y/u orales.

En algunos casos, es necesaria una intervención quirúrgica no planificada para salvar la vida del paciente. Por supuesto, las cirugías imprevistas son caras y arriesgadas para el paciente.

15 Las arritmias cardíacas se asocian a síntomas incapacitantes como opresión alrededor del pecho, palpitaciones, sensación de cansancio y, en ocasiones, dolor torácico.

En vista de lo anterior, las arritmias dan lugar con frecuencia a visitas a urgencias (ER), donde se administran fármacos intravenosos, que a veces requieren una estancia prolongada en el hospital y en algunos casos también conducen a procedimientos invasivos no planificados. Pipeline Insights: Antiarrhythmics, Datamonitor (06/2006); y TWISS et al., "Efficacy of Calcium Channel Blockers as Maintenance Therapy for Asthma," British J of Clinical Pharmacology (Nov 2001).

20 El documento WO 2010/022259 se refiere a compuestos bloqueantes de los canales de calcio de acción corta y a su uso para tratar afecciones cardíacas. El documento WO 2007/050347 se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales de potasio para tratar arritmias cardíacas. El documento WO 2008/134630 se refiere a procedimientos divulgados para tratar afecciones asociadas con sobrecarga de hierro y calcio que comprenden administrar una cantidad eficaz de dextrazoxano o un compuesto no dextrazoxano de fórmulas definidas. El documento WO 2008/072190 se refiere a solvatos y diversas formas polimórficas de diclorhidrato de (E) - 1 - [5 - (4 - clorofenil) - 2 - furanil]metileno]amino] - 3 - [4 - (4 - metil - 1 - piperazinil)butil] - 2,4 - imidazolidinediona y composiciones farmacéuticas de los mismos. El documento WO 02094236 se refiere a aerosoles que contienen antipsicóticos que se utilizan en terapia de inhalación. Borlak et al., 2005 (Drug Metab Dispos. 2005 Aug;33(8):1108 - 14) se refiere al metabolismo del verapamilo en cultivos de células epiteliales alveolares de rata y a la farmacocinética tras su administración por vía intravenosa e inhalatoria. El documento US 2006/0034847 se refiere a procedimientos de tratamiento de un sujeto para o al menos una afección que incluye inflamación, una afección de coagulación sanguínea y disfunción del sistema nervioso autónomo tal como adrenergia.

30 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de composiciones y procedimientos mejorados para tratar afecciones cardíacas. De acuerdo con lo anterior, también sigue existiendo la necesidad de procedimientos para fabricar estas composiciones.

### Sumario

35 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de la arritmia auricular en un sujeto que la necesita y kits que comprenden un receptáculo de dosis unitaria que contiene una composición que comprende un agente antiarrítmico y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención se describe en los siguientes párrafos numerados:

40 1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiarrítmico para su uso en el tratamiento de la arritmia auricular en un sujeto que lo necesita, en el que la composición se administra al sujeto por inhalación, en la que el agente antiarrítmico entra primero en el corazón por la vena pulmonar a la aurícula izquierda, en la que una cantidad diaria de agente farmacéutico antiarrítmico administrado oscila entre 0.1 mg y 600 mg, en la que una cantidad de agente antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración, en la que la administración comprende la administración de gotas nebulizadas que comprenden al menos un agente farmacéutico antiarrítmico, en la que las gotas nebulizadas tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10 µm, y en la que el agente antiarrítmico se selecciona del grupo que consiste en: antiarrítmicos de clase Ia, clase Ib, clase Ic, clase II y clase III, una sal del mismo y un solvato del mismo.

2. La composición para su uso según el apartado 1, en la que el agente antiarrítmico tiene una concentración en el seno coronario del corazón comprendida entre 0,1 mg/l y 60 mg/l a los 2,5 minutos de iniciada la administración.
- 5 3. La composición para su uso según el apartado 1 o 2, en la que la cantidad diaria del agente antiarrítmico administrada a los pulmones es de 3 mg a 200 mg.
4. La composición para su uso según uno cualquiera de los apartados 1 - 3, en la que la administración comprende de 1 a 6 inhalaciones.
- 10 5. La composición para su uso según uno cualquiera de los apartados 1 - 4, en la que la arritmia auricular comprende taquicardia, como taquicardia supraventricular, taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular, fibrilación auricular paroxística, episodios agudos en fibrilación auricular persistente y permanente, aleteo auricular, aleteo auricular paroxístico o fibrilación auricular solitaria.
6. La composición para su uso según uno cualquiera de los párrafos 1 - 5, en la que la administración comprende administrar una solución nebulizada que comprende el agente antiarrítmico.
- 15 7. La composición para su uso según uno cualquiera de los párrafos 1 - 6, en la que la cantidad eficaz del agente antiarrítmico es subterapéutica cuando se diluye por volumen sanguíneo total, en la que la cantidad del agente antiarrítmico se determina por LC - MS.
8. La composición para su uso según uno cualquiera de los párrafos 1 - 7, en la que el agente farmacéutico antiarrítmico comprende un antiarrítmico de clase Ia, Ib o Ic.
- 20 9. La composición para su uso según uno cualquiera de los párrafos 1 - 8, en la que el agente farmacéutico antiarrítmico comprende un antiarrítmico de clase II.
10. La composición para su uso según el apartado 9, en la que el antiarrítmico de clase II es el esmolol.
11. La composición para su uso según uno cualquiera de los apartados 1 - 10, en la que el agente antiarrítmico es autoadministrado por el paciente.
12. Un kit, que comprende:
- 25 un receptáculo de dosis unitaria que contiene una composición que comprende un agente antiarrítmico y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación de tal manera que el agente antiarrítmico entra primero en el corazón por la vena pulmonar hasta la aurícula izquierda, y se administra a las arterias coronarias, en el que una cantidad diaria del agente antiarrítmico administrado durante una única inhalación o varias inhalaciones oscila entre 0.1
- 30 mg a 600 mg, en el que la administración comprende la administración de gotas nebulizadas que comprenden el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico, en el que las gotas nebulizadas tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10  $\mu\text{m}$ , en donde una cantidad del agente antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30
- 35 minutos desde el inicio de la administración, y en el que el agente antiarrítmico se selecciona del grupo que consiste en: antiarrítmicos de clase Ia, clase Ib, clase Ic, clase II y clase III, una sal de los mismos y un solvato de los mismos; y un nebulizador.
13. El kit del apartado 12, en el que el nebulizador comprende un nebulizador de malla vibratoria.
14. El kit del apartado 12, en el que el nebulizador comprende un nebulizador de chorro.
- 40 La presente divulgación proporciona composiciones, dosis unitarias, aerosoles, kits y procedimientos para tratar determinadas afecciones cardíacas. Otras características y ventajas de la presente divulgación se expondrán en la descripción de la invención que sigue, y en parte se desprenderán de la descripción o podrán conocerse mediante la práctica de la divulgación. La divulgación se realizará y logrará mediante las composiciones y procedimientos particularmente señalados en la descripción escrita y las reivindicaciones de la presente.
- 45 Una primera realización de la presente invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento de la arritmia auricular. El procedimiento comprende la administración de una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesite, de forma que el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico entre primero en el corazón por la vena pulmonar hasta la aurícula izquierda.
- 50 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular, por ejemplo, taquicardia. El procedimiento comprende la administración por inhalación de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesite, en el que una cantidad de el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo comprendido entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.

Asimismo, divulgada en la presente memoria pero no reivindicada, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de la arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de los siguientes síntomas: falta de aliento, palpitaciones y frecuencia cardiaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en las dos horas siguientes al autodiagnóstico.

Asimismo, divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.

Asimismo, divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que una puntuación cardíaca de un monitor que implementa un algoritmo de detección de arritmia muestra una transición de un estado arrítmico a ritmo sinusal normal en el paciente en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.

Asimismo, divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular, que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que una puntuación de calidad de vida del formulario corto - 36 del paciente mejora en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.

Asimismo, divulgada en la presente memoria pero no reivindicada, la presente divulgación está dirigida a una dosis unitaria que comprende un receptáculo de dosis unitaria y una composición dentro del receptáculo de dosis unitaria. La composición comprende al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad inferior o igual a una cantidad del mismo agente farmacéutico antiarrítmico administrada por vía intravenosa en el brazo para alcanzar una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un aerosol que comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10  $\mu\text{m}$ . Las partículas comprenden al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad inferior o igual a una cantidad del mismo agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para alcanzar una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención se dirige a un kit. El kit comprende un recipiente que contiene al menos un agente farmacéutico antiarrítmico y un dispositivo de aerosolización.

### Breve descripción de los dibujos

La presente divulgación se describe además en la descripción de divulgación que sigue, en referencia a la pluralidad de dibujos no limitativos señalados, en los que:

La figura 1 muestra cómo el fármaco intravenoso de la técnica anterior pasa por el corazón y los pulmones antes de llegar a las arterias coronarias.

La figura 2A muestra cómo el fármaco inhalado de la presente divulgación pasa directamente de los pulmones a las arterias coronarias.

La figura 2B muestra cómo el fármaco inhalado de la presente divulgación pasa por la vena pulmonar hasta la aurícula izquierda.

La figura 3 muestra que es probable que las moléculas con valores Log - P elevados y las que tienen una solubilidad lipídica alta presenten una absorción más rápida por el pulmón.

La figura 4 muestra un modelo PK - PD de seis compartimentos para comparar la administración intravenosa y pulmonar.

La figura 5 muestra los resultados de una simulación que compara la administración intravenosa y pulmonar de verapamilo.

La figura 6 muestra los resultados de una simulación que compara la administración intravenosa y pulmonar de lidocaína.

La figura 7 muestra un esquema de estudio representativo: efectos de flecainida (FLE, n = 2), diltiazem (DIL, n = 2) y dofetilida (DOF, n = 2) en la fibrilación auricular inducida. NSR: ritmo sinusal normal.

5 La figura 8 muestra un esquema de estudio representativo: dosis - respuesta de esmolol HCL intratraqueal (IT) (ESM, n <= 2) o adenosina (ADN, n <= 2) en la taquicardia supraventricular (SVT) inducida. NSR: ritmo sinusal normal. IV: intravenoso.

La figura 9 muestra un trazado de ECG que muestra a Dog en Afib antes de la dosificación del vehículo o del artículo de prueba.

La figura 10 muestra un trazado de ECG que muestra que Dog continúa en Afib tras la administración pulmonar de vehículo (agua, 3 ml).

10 La figura 11 muestra un trazado de ECG en el que se observa la conversión del Afib a ritmo sinusal normal cuando se administró a un perro 4 mg/kg de peso corporal de acetato de flecainida.

La figura 12 muestra un trazado de ECG que muestra la conversión de Afib tan pronto como se produjo la dosificación a 2 mg/kg de peso corporal de acetato de flecainida.

15 La figura 13 muestra un trazado de ECG que muestra la conversión de Afib tras la administración de diltiazem HCl a 0,25 mg/kg de peso corporal.

La figura 14 muestra los resultados de un modelo de taquicardia supraventricular en el que el intervalo PR y la presión arterial media (MAP) cambian en el tiempo tras la administración pulmonar de diltiazem pulmonar 0,25 mg/kg.

20 La figura 15 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular en el que el intervalo PR y la presión arterial media (MAP) cambian en el tiempo tras la administración intravenosa de diltiazem pulmonar 0,25 mg/kg.

La figura 16 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el efecto sobre el intervalo PR a lo largo del tiempo de 0,5 mg/kg de peso corporal de esmolol HCl administrado vía pulmonar (IT).

25 La figura 17 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el periodo de bloqueo AV inducido por esmolol 0,5 mg/kg administrado vía pulmonar.

La figura 18 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el periodo de bloqueo AV inducido por esmolol 0,5 mg/kg administrado vía pulmonar.

30 La figura 19 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el efecto sobre el intervalo PR a lo largo del tiempo de 0,5 mg/kg de peso corporal de esmolol HCl administrado vía pulmonar (IT).

La figura 20 muestra los resultados del modelo de taquicardia supraventricular que muestra el periodo de bloqueo AV inducido por esmolol 0,75 mg/kg administrado vía pulmonar.

### Descripción

35 Debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, la presente divulgación no se limita a componentes de formulación específicos, sistemas de administración de fármacos, técnicas de fabricación, etapas de administración, o similares, ya que tales pueden variar. A este respecto, a menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto o componente incluye el compuesto o componente por sí mismo, así como el compuesto o componente en combinación con otros compuestos o componentes, tales como mezclas de compuestos.

40

Antes de continuar la discusión, una definición de los siguientes términos ayudará a la comprensión de la presente divulgación.

45 Como se utilizan en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un agente farmacéutico antiarrítmico" incluye no sólo un único agente activo, sino también una combinación o mezcla de dos o más agentes activos diferentes.

La referencia en la presente memoria a "una opción", "una realización", "una versión" o "un aspecto" incluirá una o más de tales opciones, realizaciones, versiones o aspectos, a menos que se deduzca claramente lo contrario del contexto.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" pretende incluir, pero no limitarse a, solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato farmacéuticamente aceptable" pretende significar un solvato que retiene una o más de las actividades biológicas y/o propiedades del agente farmacéutico antiarrítmico y que no es biológicamente o de otro modo indeseable. Ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agentes farmacéuticos antiarrítmicos en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o combinaciones de los mismos.

10 Como se utiliza en la presente memoria, el término "sal" pretende incluir, pero no limitarse a, sales farmacéuticamente aceptables.

15 Como se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar aquellas sales que retienen una o más de las actividades y propiedades biológicas de los ácidos y bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, buti - 1,4 - dioatos, hexi - 1,6 - dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, acetatos de fenilo, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$  - hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno - 1 - sulfonatos, naftaleno - 2 - sulfonatos y mandelatos.

25 Si el agente farmacéutico antiarrítmico es una base, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidílicos tales como el ácido glucurónico y el ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como el ácido cítrico y el ácido tartárico, aminoácidos tales como el ácido aspártico y el ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como el ácido benzoico y el ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como el ácido p - toluenosulfónico y el ácido etanosulfónico, o similares.

35 Si el agente farmacéutico antiarrítmico es un ácido, la sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

40 Como se utiliza en la presente memoria, "arritmia auricular" significa una arritmia que afecta al menos a una aurícula y no incluye bradicardia. Por ejemplo, la arritmia auricular puede originarse y afectar al menos a una aurícula.

Como se utiliza en la presente memoria, "taquicardia" significa una arritmia en la que el latido del corazón es demasiado rápido. Por ejemplo, la taquicardia puede implicar una frecuencia cardiaca en reposo superior a 100 latidos por minuto, tal como superior a 110, superior a 120 o superior a 130 latidos por minuto.

45 Como se utiliza en la presente memoria, la frase "arritmia del ritmo cardiaco" significa una arritmia en la que el latido cardiaco es irregular.

50 Como se utiliza en la presente memoria, la "cantidad de el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en sangre en el seno coronario del corazón" puede medirse extrayendo una muestra del seno coronario del corazón mediante el uso de una cánula. La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la muestra puede entonces determinarse por medios conocidos, tales como las técnicas bioanalíticas que emplean equipos analíticos como LC - MS/MS. De este modo, se puede medir la cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la sangre del corazón en un momento determinado.

55 Como se utilizan en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o causa subyacente, reducción de la probabilidad de aparición de los síntomas y/o causa subyacente, y/o reparación del daño. De este modo, "tratar" a un paciente con un agente activo como se proporciona en la presente memoria incluye la prevención de una afección particular, enfermedad o trastorno en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

Como se utiliza en la presente memoria, "cantidad nominal" se refiere a la cantidad contenida dentro del receptáculo o receptáculos de dosis unitarias que se administran.

Como se utiliza en la presente memoria, "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que abarca tanto cantidades terapéuticamente eficaces como cantidades profilácticamente eficaces.

5 Como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente activo se refiere a una cantidad que es eficaz para lograr un resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo determinado variará por lo general en función de factores tales como el tipo y la gravedad del trastorno o la enfermedad que se esté tratando y la edad, el sexo y el peso del paciente.

10 A menos que se especifique lo contrario, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una "cantidad profilácticamente eficaz", es decir, una cantidad de agente activo que es eficaz para prevenir la aparición o recurrencia de una afección, enfermedad o trastorno particular en un individuo susceptible.

Como se utiliza en la presente memoria, la frase "cantidad mínima eficaz" significa la cantidad mínima necesaria para lograr una cantidad eficaz.

15 Como se utiliza en la presente memoria, "diámetro medio de masa" o "MMD" se refiere al diámetro medio de una pluralidad de partículas, por lo general en una población de partículas polidispersa, es decir, que consiste en un intervalo de tamaños de partículas. Los valores de MMD indicados en la presente memoria se determinan mediante difracción láser (Sympatec Helos, Clausthal - Zellerfeld, Alemania), a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, en el caso de los polvos, las muestras se agregan directamente al embudo alimentador de la unidad de dispersión de polvos secos Sympatec RODOS. Esto puede conseguirse  
20 manualmente o agitando mecánicamente desde el extremo de un elemento alimentador vibratorio VIBRI. Las muestras se dispersan en partículas primarias mediante la aplicación de aire a presión (de 2 a 3 bares), con depresión de vacío (succión) maximizada para una presión de dispersión dada. Las partículas dispersas se sondan con un haz láser de 632,8 nm que cruza la trayectoria de las partículas dispersas en ángulo recto. La luz láser dispersada por el conjunto de partículas se visualiza en una matriz concéntrica de elementos  
25 detectores fotomultiplicadores mediante un conjunto de lentes de Fourier inverso. La luz dispersa se adquiere en intervalos de tiempo de 5 ms. Las distribuciones del tamaño de las partículas se vuelven a calcular a partir de la distribución espacial/intensidad de la luz difusa mediante un algoritmo propio.

Como se utiliza en la presente memoria, "diámetro geométrico" se refiere al diámetro de una sola partícula, determinado por microscopía, a menos que el contexto indique lo contrario.

30 Como se utiliza en la presente memoria, "diámetro aerodinámico medio de la masa" o "MMAD" se refiere al tamaño aerodinámico medio de una pluralidad de partículas o partículas, por lo general en una población polidispersa. El "diámetro aerodinámico" es el diámetro de una esfera de densidad unitaria que tiene la misma velocidad de sedimentación, generalmente en el aire, que un polvo y, por lo tanto, es una forma útil de caracterizar un polvo aerosolizado u otra partícula dispersa o formulación de partículas en términos de su  
35 comportamiento de sedimentación. El diámetro aerodinámico engloba la forma de la partícula o partículas, la densidad y el tamaño físico de la partícula o partículas. Como se utiliza en la presente memoria, MMAD se refiere a la mediana de la distribución aerodinámica del tamaño de las partículas o partículas aerosolizadas determinada por impactación en cascada, a menos que el contexto indique lo contrario.

40 Como se utiliza en la presente memoria, el término "dosis emitida" o "ED" se refiere a una indicación de la entrega de partículas desde un dispositivo de aerosolización después de un evento de actuación o dispersión desde un receptáculo o depósito de dosis unitaria. La ED se define como la proporción entre la dosis administrada por un dispositivo inhalador y la dosis nominal (es decir, la masa de polvo o líquido por unidad de dosis colocada en un dispositivo inhalador adecuado antes del disparo). La ED es una cantidad determinada experimentalmente, y puede determinarse utilizando un sistema *in vitro* que imite la dosificación en el paciente.  
45 Por ejemplo, para determinar un valor de ED para un polvo seco, se coloca una dosis nominal de polvo seco en un dispositivo Turbospin® DPI (PH&T, Italia), descrito en U.S. Pat. Nos. 4,069,819 y 4,995,385. El Turbospin® DPI se acciona, dispersando el polvo. La nube de aerosol resultante se extrae del dispositivo mediante vacío (30 l/min) durante 2,5 segundos después del accionamiento, momento en el que se captura en un filtro de fibra de vidrio tarado (Gelman, 47 mm de diámetro) fijado a la boquilla del dispositivo. La cantidad  
50 de polvo que llega al filtro constituye la dosis suministrada. Por ejemplo, para una cápsula que contiene 5 mg de polvo seco, la captura de 4 mg de polvo en el filtro tarado indicaría una ED del 80 % (=4 mg (dosis administrada)/5 mg (dosis nominal)).

55 Como se utiliza en la presente memoria, "inhalador pasivo de polvo seco" se refiere a un dispositivo de inhalación que depende del esfuerzo inspiratorio de un paciente para dispersar y aerosolizar una composición farmacéutica contenida dentro del dispositivo en un depósito o en una forma de dosis unitaria y no incluye dispositivos inhaladores que comprenden un medio para proporcionar energía, tal como gas presurizado y elementos vibratorios o giratorios, para dispersar y aerosolizar la composición farmacéutica.

- 5 Como se utiliza en la presente memoria, "inhalador de polvo seco activo" se refiere a un dispositivo de inhalación que no depende únicamente del esfuerzo inspiratorio de un paciente para dispersar y aerosolizar una composición farmacéutica contenida dentro del dispositivo en un depósito o en una forma de dosis unitaria y sí incluye dispositivos inhaladores que comprenden un medio para proporcionar energía para dispersar y aerosolizar la composición farmacéutica, tal como gas presurizado y elementos vibratorios o giratorios.
- 10 Por un componente "farmacéuticamente aceptable" se entiende un componente que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el componente puede incorporarse en una formulación farmacéutica de la divulgación y administrarse a un paciente como se describe en la presente memoria sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de manera deletérea con cualquiera de los otros componentes de la formulación en la que está contenido. Cuando se utiliza el término "farmacéuticamente aceptable" para referirse a un excipiente, generalmente se da a entender que el componente ha cumplido las normas requeridas de pruebas toxicológicas y de fabricación o que está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos elaborada por the U.S. Food and Drug Administration.
- 15 Como se utiliza en la presente memoria, la "onda P" representa la onda de despolarización que se propaga desde el nodo SA a través de las aurículas, y suele tener una duración de 0,08 a 0,1 segundos (80 - 100 ms).
- 20 Como se utiliza en la presente memoria, "calidad de vida del formulario corto - 36" significa la encuesta del formulario corto 36 (SF - 36) de salud del paciente (actualizada en agosto de 2005). El SF - 36 consta de ocho puntuaciones escaladas, que son las sumas de las preguntas de su sección. Cada escala se transforma directamente en una escala de 0 - 100 suponiendo que cada pregunta tiene el mismo peso. Las ocho secciones son: (1) vitalidad; (2) funcionamiento físico; (3) dolor corporal; (4) percepciones generales de salud; (5) funcionamiento del rol físico; (6) funcionamiento del rol emocional; (7) funcionamiento del rol social; y (8) salud mental.
- 25 Como se utiliza en la presente memoria, "conservante" significa cresoles y benzoatos. De este modo, "sustancialmente sin conservantes" significa que una composición no incluye una cantidad sustancial de cresoles y/o benzoatos. Por ejemplo, las composiciones "sustancialmente sin conservante" comprenden inferior a 1 % en peso, tales como inferior a 0,5 % en peso, inferior a 0,4 % en peso, inferior a 0,3 % en peso, inferior a 0,2 % en peso o inferior a 0,1 % en peso de conservante. Por supuesto, "sin conservantes" significa que no hay conservantes presentes.
- 30 Como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente insípida" significa una composición que tiene sustancialmente poco o ningún sabor tras la ingestión inicial.
- 35 A modo de resumen, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la arritmia auricular. Los procedimientos pueden comprender la administración de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesite, de forma que el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico entre primero en el corazón por la vena pulmonar hasta la aurícula izquierda.
- 40 En un aspecto, un procedimiento de tratamiento de la arritmia auricular comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que una cantidad de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza un pico en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.
- 45 Asimismo divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de la arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de los siguientes síntomas: falta de aliento, palpitaciones y frecuencia cardíaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en las dos horas siguientes al autodiagnóstico.
- 50 Asimismo divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, es un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.
- 55 Asimismo divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, es un procedimiento de tratamiento de arritmia auricular que comprende administrar por inhalación una cantidad eficaz de al menos un agente

farmacéutico antiarrítmico a un paciente que lo necesita, en el que una puntuación de calidad de vida del formulario corto - 36 del paciente mejora en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración.

5 Asimismo divulgada en la presente memoria pero no reivindicada, es una dosis unitaria que comprende un receptáculo de dosis unitaria y una composición dentro del receptáculo de dosis unitaria. La composición comprende al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad inferior o igual a una cantidad del mismo agente farmacéutico antiarrítmico administrada por vía intravenosa en el brazo para alcanzar una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Asimismo divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, es un aerosol que comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10 µm. Las partículas comprenden al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en una cantidad inferior o igual a una cantidad del mismo agente farmacéutico antiarrítmico administrado por vía intravenosa en el brazo para alcanzar una cantidad mínima eficaz en el seno coronario, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto más, un kit comprende un recipiente que contiene al menos un agente farmacéutico antiarrítmico y un dispositivo de aerosolización.

En determinadas opciones, la presente divulgación incluye "farmacoterapias de rescate" para proporcionar cardioversión rápida en pacientes con arritmias auriculares como Taquicardia Ventricular Paroxística (PSVT), y Fibrilación Auricular Paroxística (PAF). Las farmacoterapias de rescate suelen estar destinadas a la autoadministración del medicamento por inhalación.

20 La inhalación es la vía más corta para que un fármaco llegue al corazón, sólo superada por la inyección intracardiaca, como se muestra en las figuras 2A y 2B. Los fármacos administrados por inhalación suelen presentar una "farmacocinética pulsátil" de altas concentraciones transitorias del fármaco, seguidas de una dilución hasta niveles subterapéuticos. Se espera que esta característica reduzca gran parte de la pro - arritmia dependiente de la dosis y la prolongación del QT observadas con las terapias orales e IV. Véase FELDMAN et al., "Analysis of Coronary Response to Various Doses of Intracoronary Nitroglycerin", *Circulation*, 66:321 - 327 (1982); y BARBATO et al., "Adrenergic Receptors in Human Atherosclerotic Coronary Arteries", *Circulation*, 111:288 - 294 (2005).

30 De este modo, en algunas opciones, la presente divulgación implica un producto inhalado de acción rápida con un inicio de acción rápido en comparación con el medicamento oral. Se espera que el producto sea al menos tan rápido como la medicina intravenosa. En algunas opciones, una cantidad de el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos, tal como de 30 segundos a 20 minutos, de 1 minuto a 10 minutos, de 2 minutos a 8 minutos, o de 2,5 minutos a 5 minutos, desde el inicio de la administración. En determinadas opciones, se observa un efecto electrofisiológico, mediante electrocardiografía, en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos, tal como, entre 30 segundos y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, entre 2 minutos y 8 minutos, o entre 2,5 minutos y 5 minutos, desde el inicio de la administración. En algunas opciones, una puntuación cardíaca de un monitor que implementa un algoritmo de detección de arritmias muestra una transición de un estado arrítmico a ritmo sinusal normal en el paciente en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos, tal como 30 segundos y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, entre 2 minutos y 8 minutos, o entre 2,5 minutos y 5 minutos, desde el inicio de la administración. En algunas opciones, la puntuación de la calidad de vida según el formulario corto - 36 del paciente mejora en un tiempo comprendido entre 10 segundos y 30 minutos, por ejemplo, entre 30 segundos y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, entre 2 minutos y 8 minutos, o entre 2,5 minutos y 5 minutos, desde el inicio de la administración. En determinadas opciones, el paciente tiene un ritmo sinusal normal dentro de los 30 minutos, tal como dentro de los 10 minutos, de iniciada la administración.

En algunos aspectos, la presente invención implica dosis bajas que son seguras y eficaces. Por lo general, otros aspectos típicos implican el bajo metabolismo prematuro y la escasa interacción fármaco - fármaco.

50 La presente invención incluye la administración no invasiva de fármacos al corazón. El pulmón es la vía más corta para que el fármaco llegue al corazón con una dilución mínima, al lado de la inyección intracardiaca. Los fármacos administrados por vía pulmonar tienen un inicio de acción más rápido que los administrados por vía oral. Pipeline Insights: Antiarrhythmics, Datamonitor (06/2006). La administración pulmonar de fármacos al corazón es al menos equivalente a una inyección intravenosa portátil. Se espera que los fármacos inhalados (por ejemplo, verapamilo, diltiazem, lidocaína, ibutilida, procainamida y propafenona) presenten una "farmacocinética pulsátil" de concentraciones altas transitorias del fármaco, seguidas de una dilución a niveles subterapéuticos.

55 Los fármacos cardiovasculares existentes tienden a ser moléculas pequeñas con alta solubilidad lipídica. Se espera que estas moléculas liposolubles (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, ibutilida, propafenona) tengan una

elevada biodisponibilidad pulmonar y una rápida tasa de absorción pulmonar. Esto garantiza que lleguen al corazón a través de las venas pulmonares.

El comportamiento farmacocinético pulsátil de los fármacos muestra que el fármaco se diluye a los pocos segundos de alcanzar concentraciones eficaces en el corazón y se diluye a niveles subterapéuticos en el volumen de la sangre. Esta característica minimizará las interacciones farmacológicas que producen respuestas toxicológicas significativas normalmente observadas en estado estacionario.

De este modo, en determinadas opciones, la presente divulgación se refiere a conseguir concentraciones transitorias elevadas de fármaco en el corazón que efectúan cambios de frecuencia y ritmo en el corazón en un corto periodo de tiempo permitiendo el tratamiento de arritmias episódicas tales como arritmias auriculares paroxísticas.

Los resultados de la invención son sorprendentes e inesperados. En este sentido, los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pasan rápidamente por los pulmones. Por ejemplo, el verapamilo y el diltiazem se ionizarán si están en forma de sal, por lo que la base pasará rápidamente por los pulmones. En algunos aspectos, los procedimientos de la presente invención aprovechan el rápido inicio de acción, la alta biodisponibilidad del fármaco y la rápida absorción por el pulmón. La mayoría de los fármacos cardiovasculares son moléculas pequeñas con una elevada solubilidad lipídica y, por lo tanto, se espera que tengan una elevada biodisponibilidad pulmonar y una rápida tasa de absorción. La figura 3 muestra los valores log - p y la solubilidad lipídica de moléculas cardiovasculares ejemplares junto con su alta biodisponibilidad pulmonar prevista.

Otra razón por la que los resultados de la presente invención son sorprendentes e inesperados implica la tasa a la que los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pasan por el corazón. Aunque un experto podría esperar que la tasa fuera demasiado rápida, el modelado indica que el fármaco no pasará demasiado rápido por el corazón. De este modo, se consigue un efecto terapéutico a pesar de un paso rápido y a pesar de un solo paso a niveles terapéuticos.

En vista de lo anterior, en una o más realizaciones de la invención, una composición comprende un agente farmacéutico antiarrítmico. Los ejemplos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos incluyen, pero no se limitan a, los antiarrítmicos de clase Ia (bloqueantes de los canales de sodio, asociación/disociación intermedia), de clase Ib (bloqueantes de los canales de sodio, asociación/disociación rápida), de clase Ic (bloqueantes de los canales de sodio, asociación/disociación lenta), de clase II (betabloqueantes), de clase III (bloqueantes de los canales de potasio), de clase IV (bloqueantes de los canales de calcio) y de clase V (mecanismos desconocidos).

Los antiarrítmicos de clase Ia incluyen, pero no se limitan a, quinidina, procainamida y disopiramida. Los antiarrítmicos de clase Ib incluyen, pero no se limitan a, lidocaína, tocainida, fenitoína, moricizina y mexiletina. Los antiarrítmicos de clase Ic incluyen, pero no se limitan a, la flecainida, la propafenona y la moricizina. Los antiarrítmicos de clase II incluyen, pero no se limitan a, propranolol, acebutolol, sotalol, esmolol, timolol, metoprolol y atenolol. Los antiarrítmicos de clase III incluyen, pero no se limitan a, amiodarona, sotalol, bretilio, ibutilida, E - 4031 (metanosulfonamida), vemakalant y dofetilida. Los antiarrítmicos de clase IV incluyen, pero no se limitan a, bepridil, nitrendipino, amlodipino, isradipino, nifedipino, nicardipino, verapamilo y diltiazem. Los antiarrítmicos de clase V incluyen, pero no se limitan a, la digoxina y la adenosina.

La presente invención también incluye derivados de los agentes farmacéuticos antiarrítmicos anteriores tales como solvatos, sales, sales solvatadas, ésteres, amidas, hidrazidas, N - alquilos, y/o N - aminoácidos. Algunos ejemplos de derivados de ésteres incluyen, pero no se limitan a, los ésteres metílicos, los ésteres de colina y los ésteres de dimetilaminopropilo. Ejemplos de derivados de amidas incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias, secundarias y terciarias. Algunos ejemplos de derivados de hidrazidas incluyen, pero no se limitan a, las hidrazidas de N - metilpiperazina. Los ejemplos de derivados N - alquílicos incluyen, pero no se limitan a, los derivados N',N',N' - trimetil y N',N' - dimetilaminopropil succininimidil de ésteres metílicos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos. Ejemplos de derivados N - aminoácil incluyen, pero no se limitan a, N - omitil -, N - diaminopropionil -, N - lisil -, N - hexametilisil -, y N - piperdina - propionil - o N',N' - metil - 1 - piperazina - propionil - ésteres metílicos de agentes farmacéuticos antiarrítmicos,

Los agentes farmacéuticos antiarrítmicos pueden existir como estereoisómeros simples, racematos, y/o mezclas de enantiómeros, y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros simples, racematos y mezclas de los mismos se incluyen en el ámbito de la presente invención. Estas diversas formas de los compuestos pueden aislarse/prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos antiarrítmicos de la presente divulgación pueden prepararse en una mezcla racémica (es decir, mezcla de isómeros) que contiene más del 50 %, preferiblemente al menos el 75 %, y más preferiblemente al menos el 90 % del isómero deseado (es decir, exceso enantiomérico o diastereomérico del 80 %). Según opciones particularmente preferidas, los compuestos de la presente divulgación se preparan en una forma que contiene al menos un 95 % (90 % e.e. o d.e.), aún más preferiblemente al menos un 97,5 % (95 % e.e. o d.e.), y lo más preferiblemente al menos un 99 % (98 % e.e. o d.e.) del isómero deseado. Los

compuestos identificados en la presente memoria como estereoisómeros únicos pretenden describir compuestos utilizados en una forma que contiene más del 50 % de un único isómero. Mediante técnicas conocidas, estos compuestos pueden aislarse en cualquiera de dichas formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o aislamiento de los disolventes utilizados en la preparación sintética de tales compuestos.

La composición farmacéutica según una o más opciones de la divulgación puede comprender uno o más agentes farmacéuticos antiarrítmicos y, opcionalmente, uno o más otros principios activos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender partículas puras del agente farmacéutico antiarrítmico, partículas puras del agente farmacéutico antiarrítmico junto con otras partículas, y/o partículas que comprenden el agente farmacéutico antiarrítmico y uno o más principios activos y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

De este modo, la composición farmacéutica según una o más realizaciones de la invención puede, si se desea, contener una combinación de agente farmacéutico antiarrítmico y uno o más agentes activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes que pueden administrarse a través de los pulmones.

Los agentes activos adicionales pueden comprender, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsivantes, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos (antagonistas de la dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos contra la ansiedad (ansiolíticos), supresores del apetito, antimigrañosos, contractores musculares, antiinfecciosos adicionales (antivirales, antifúngicos, vacunas), antiartríticos, antimaláricos, antieméticos, anepilépticos, citocinas, factores de crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, fármacos cardiovasculares, antiarrítmicos, antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes hormonales incluidos los anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucemiantes, agentes y suplementos nutricionales, suplementos para el crecimiento, agentes antienteritis, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo adicional, cuando se administra por inhalación, puede actuar local o sistémicamente.

El agente activo adicional puede pertenecer a una de varias clases estructurales, incluyendo pero sin limitarse a moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y similares.

Ejemplos de agentes activos adicionales adecuados para su uso en esta invención incluyen pero no se limitan a uno o más de calcitonina, anfotericina B, eritropoyetina (EPO), Factor VIII, Factor IX, ceridasa, cerezima, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de la proteinasa alfa - 1, elcatonina, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GMCSF), hormona del crecimiento, hormona del crecimiento humano (HGH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMVVH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, receptor de interleucina - 1, interleucina - 2, antagonista del receptor de interleucina - 1, interleucina - 3, interleucina - 4, interleucina - 6, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, proinsulina, análogos de la insulina (por ejemplo, insulina monoacilada como se describe en la U.S. Pat. No. 5,922,675), amilina, péptido C, somatostatina, análogos de somatostatina incluyendo octreotida, vasopresina, hormona folículo estimulante (FSH), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), insulintropina, factor estimulante de colonias de macrófagos (M - CSF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de crecimiento tisular, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento endotelial, hormona paratiroidea (PTH), péptido similar al glucagón timosina alfa 1, inhibidor de la IIb/IIa, alfa - 1 antitripsina, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA - 4, bifosfonatos, anticuerpo contra el virus respiratorio sincitial, gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFFR), desoxirribonucleasa (DNasa), proteína bactericida/que aumenta la permeabilidad (BPI), anticuerpo anti - CMV, ácido 13 - cis retinoico, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davercina, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina, y swinolida A; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, feroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina y sitafloxacina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramacidina, colistimetato, polimixinas tales como la polimixina B, capreomicina, bacitracina, penems; penicilinas, incluidos agentes sensibles a la penicilinas, como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a la penicilinas, como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; agentes activos contra microorganismos gramnegativos como ampicilina, amoxicilina y hetacilina, cillina y galampicilina; penicilinas antipseudomonas como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozil, ceftbuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandole, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetrilo, cefepima, cefixima, cefonicid, cefoperazona, cefotetán, cefinetazol, ceftazidima, loracarbef, y moxalactama,

monobactámicos como el aztreonam; y carbapenems tales como imipenem, meropenem, isetiouato de pentamidina, lidocaína, sulfato de metaproterenol, diprepionato de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetona de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromoglicato sódico, tartrato de ergotamina y, en su caso, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores y formas salinas farmacéuticamente aceptables de los anteriores. En referencia a los péptidos y proteínas, la invención pretende abarcar formas sintéticas, nativas, glicosiladas, no glicosiladas, pegiladas y fragmentos biológicamente activos, derivados y análogos de los mismos.

Agentes activos adicionales para su uso en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico desnudas, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN plasmídico u otras construcciones de ácido nucleico de un tipo adecuado para transfección o transformación de células, es decir, adecuado para terapia génica incluyendo antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para su uso como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen los que figuran en el Physician's Desk Reference (edición más reciente).

Cuando se utiliza una combinación de agentes activos, los agentes pueden proporcionarse en combinación en una única especie de composición farmacéutica o individualmente en especies separadas de composiciones farmacéuticas.

La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico en la composición farmacéutica puede variar. La cantidad de agente(s) farmacéutico(s) antiarrítmico(s) por lo general es de al menos aproximadamente 5 % en peso, tal como al menos aproximadamente 10 % en peso, al menos aproximadamente 20 % en peso, al menos aproximadamente 30 % en peso, al menos aproximadamente 40 % en peso, al menos aproximadamente 50 % en peso, al menos aproximadamente 60 % en peso, al menos aproximadamente 70 % en peso o al menos aproximadamente 80 % en peso, de la cantidad total de la composición farmacéutica. La cantidad de agente(s) farmacéutico(s) antiarrítmico(s) varía generalmente entre aproximadamente 0,1 % en peso y 100 % en peso, tal como aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 95 % en peso, aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 30 % en peso y aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 40 % en peso y aproximadamente 70 % en peso, o aproximadamente 50 % en peso y aproximadamente 60 % en peso.

Como se ha indicado anteriormente, la composición farmacéutica puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, lípidos, iones metálicos, tensioactivos, aminoácidos, carbohidratos, tampones, sales, polímeros y similares, y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de lípidos incluyen, pero no se limitan a, fosfolípidos, glicolípidos, gangliósido GM1, esfingomielina, ácido fosfatídico, cardiolipina; lípidos que llevan cadenas poliméricas tales como polietilenglicol, quitina, ácido hialurónico o polivinilpirrolidona; lípidos con mono, di y polisacáridos sulfonados; ácidos grasos tales como el ácido palmítico, el ácido esteárico y el ácido oleico; colesterol, ésteres de colesterol y hemisuccinato de colesterol.

En una o más realizaciones, el fosfolípido comprende un fosfolípido saturado, tal como una o más fosfatidilcolinas. Las longitudes de cadena de acilo ejemplares son 16:0 y 18:0 (es decir, palmitoilo y estearoilo). El contenido en fosfolípidos puede venir determinado por la actividad del agente activo, el modo de administración y otros factores.

Los fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas pueden utilizarse en cantidades variables. Cuando hay fosfolípidos presentes, la cantidad por lo general es suficiente para recubrir el(los) agente(s) activo(s) con al menos una única capa molecular de fosfolípido. En general, el contenido de fosfolípidos oscila entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 99,9 % en peso, tal como, aproximadamente 20 % en peso y aproximadamente 80 % en peso.

Generalmente, los fosfolípidos compatibles comprenden aquellos que tienen una transición de fase de gel a cristal líquido superior a aproximadamente 40 °C, tal como superior a aproximadamente 60 °C, o superior a aproximadamente 80 °C. Los fosfolípidos incorporados pueden ser lípidos saturados de cadena relativamente larga (por ejemplo, C<sub>16</sub> - C<sub>22</sub>). Los fosfolípidos ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilgliceroles, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidilcolina hidrogenada, E - 100 - 3 (disponible en Lipoid KG, Ludwigshafen, Alemania), fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga, fosfatidilinositoles saturados de cadena larga, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol y esfingomielina.

Ejemplos de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, cationes divalentes, incluyendo calcio, magnesio, zinc, hierro y similares. Por ejemplo, cuando se utilizan fosfolípidos, la composición farmacéutica también puede comprender un catión polivalente, como se divulga en los documentos WO 01/85136 y WO 01/85137. El catión

5 polivalente puede estar presente en una cantidad eficaz para aumentar la temperatura de fusión ( $T_m$ ) del fosfolípido de manera que la composición farmacéutica presente una  $T_m$  superior a su temperatura de almacenamiento ( $T_m$ ) en al menos unos 20 °C, tal como al menos unos 40 °C. La proporción molar entre el catión polivalente y el fosfolípido puede ser al inferior a aproximadamente 0,05:1, tal como aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 2,0:1 o de aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 1,0:1. Un ejemplo de la proporción molar catión polivalente:fosfolípido es de aproximadamente 0,50:1. Cuando el catión polivalente es el calcio, puede estar en forma de cloruro cálcico. Aunque a menudo se incluyen iones metálicos, tales como el calcio, con el fosfolípido, no es necesario ninguno.

10 Como se ha indicado anteriormente, la composición farmacéutica puede incluir uno o más tensioactivos. Por ejemplo, uno o más tensioactivos pueden estar en la fase líquida con uno o más asociados a partículas sólidas o partículas de la composición. Por "asociado con" se entiende que las composiciones farmacéuticas pueden incorporar, adsorber, absorber, estar recubiertas o estar formadas por el tensioactivo. Los tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, compuestos fluorados y no fluorados, tales como lípidos saturados e insaturados, 15 detergentes no iónicos, copolímeros en bloque no iónicos, tensioactivos iónicos y combinaciones de los mismos. Cabe destacar que, además de los tensioactivos antes mencionados, los tensioactivos fluorados adecuados son compatibles con las enseñanzas de la presente memoria y pueden utilizarse para obtener los preparados deseados.

20 Ejemplos de detergentes no iónicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de sorbitán incluyendo trioleato de sorbitán (Span™ 85), sesquioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20) y monooleato de sorbitán polioxietilenado (20), éter polioxietilenado oleílico (2), éter polioxietilenado estearílico (2), éter polioxietilenado laurílico (4), ésteres de glicerol y ésteres de sacarosa. Otros detergentes no iónicos adecuados pueden identificarse fácilmente utilizando McCutcheon's Emulsifiers and Detergents (McPUBLISHING Co., Glen Rock, N. J.).

25 Ejemplos de copolímeros en bloque incluyen, pero no se limitan a, copolímeros dibloque y tribloque de polioxietileno y polioxipropileno, incluyendo poloxámero 188 (Pluronic™ F - 68), poloxámero 407 (Pluronic™ F - 127), y poloxámero 338.

Ejemplos de tensioactivos iónicos incluyen, pero no se limitan a, sulfosuccinato de sodio, y jabones de ácidos grasos.

30 Ejemplos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos hidrofóbicos. El uso de aminoácidos como excipientes farmacéuticamente aceptables es conocido en la técnica como se divulga en los documentos WO 95/31479, WO 96/32096, y WO 96/32149.

35 Ejemplos de carbohidratos incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Por ejemplo, monosacáridos tales como dextrosa (anhidra y monohidrato), galactosa, manitol, D - manosa, sorbitol, sorbosa y similares; disacáridos tales como lactosa, maltosa, sacarosa, trehalosa y similares; trisacáridos tales como rafinosa y similares; y otros carbohidratos tales como almidones (hidroxietilalmidón), ciclodextrinas y maltodextrinas.

Ejemplos de tampones incluyen, pero no se limitan a, tris o citrato.

Ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos.

40 Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, sales de ácidos carboxílicos, (por ejemplo, citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina, etc.), carbonato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio, y similares.

Ejemplos de sólidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alcanfor, y similares.

45 La composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención también puede incluir un polímero biocompatible, tal como biodegradable, copolímero, o mezcla u otra combinación de los mismos. A este respecto, los polímeros útiles comprenden polilactidos, polilactida - glicólidos, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, polianhídridos, polilactamasas, polivinilpirrolidonas, polisacáridos (dextranos, almidones, quitina, quitosano, etc.), ácido hialurónico, proteínas (albúmina, colágeno, gelatina, etc.). Los expertos en la técnica apreciarán que, mediante la selección de los polímeros adecuados, la eficacia de suministro de la composición y/o la estabilidad de las dispersiones pueden adaptarse para 50 optimizar la eficacia del los agente(s) farmacéuticos antiarrítmico(s).

Para soluciones, las composiciones pueden incluir uno o más ajustadores de osmolalidad, tal como cloruro de sodio. Por ejemplo, se puede agregar cloruro sódico a las soluciones para ajustar la osmolalidad de la solución. En una o más realizaciones, una composición acuosa consiste esencialmente en el agente farmacéutico antiarrítmico, el ajustador de osmolalidad y agua.

- Las soluciones también pueden comprender un tampón o un agente de ajuste del pH, por lo general una sal preparada a partir de un ácido o una base orgánicos. Los tampones representativos comprenden sales de ácidos orgánicos de ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, Tris, clorhidrato de trometamina o tampones de fosfato. De este modo, los tampones incluyen citratos, fosfatos, ftalatos y lactatos.
- Además de los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente, puede ser deseable agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición farmacéutica para mejorar la rigidez de las partículas, el rendimiento de producción, la dosis emitida y la deposición, la vida útil y la aceptación del paciente. Tales excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, tampones, agentes higroscópicos, antioxidantes y estabilizadores químicos. Además, pueden utilizarse diversos excipientes farmacéuticamente aceptables para proporcionar estructura y forma a las composiciones de partículas (por ejemplo, partículas de látex). A este respecto, se apreciará que los componentes rigidificantes pueden eliminarse mediante una técnica posterior a la producción, tal como la extracción selectiva con disolventes.
- Las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención a menudo carecen de sabor. A este respecto, aunque los agentes enmascaradores del sabor se incluyen opcionalmente en la composición, las composiciones a menudo no incluyen un agente enmascarador del sabor y carecen de sabor incluso sin un agente enmascarador del sabor.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir mezclas de excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las mezclas de carbohidratos y aminoácidos están dentro del alcance de la presente invención.
- Las composiciones de una o más realizaciones de la presente invención pueden adoptar diversas formas, tales como soluciones, polvos secos, polvos reconstituidos, suspensiones o dispersiones que comprenden una fase no acuosa, tal como propelentes (por ejemplo, clorofluorocarbono, hidrofluoroalcano).
- Las soluciones de la presente invención son por lo general claras. En este sentido, muchos de los agentes farmacéuticos antiarrítmicos de la presente invención son solubles en agua.
- En algunas realizaciones, la isotonicidad de la solución oscila entre isotónica e isotonicidad fisiológica. La isotonicidad fisiológica es la isotonicidad de los fluidos fisiológicos.
- Las composiciones tienen por lo general un pH que oscila desde 3,5 a 8,0, tal como desde 4,0 a 7,5, o de 4,5 a 7,0, o de 5,0 a 6,5.
- Para polvos secos, el contenido de humedad es por lo general inferior a aproximadamente 15 % en peso, tal como inferior a aproximadamente 10 % en peso, inferior a aproximadamente 5 % en peso, inferior a aproximadamente 2 % en peso, inferior a aproximadamente 1 % en peso o inferior a aproximadamente 0,5 % en peso. Tales polvos se describen en los documentos WO 95/24183, WO 96/32149, WO 99/16419, WO 99/16420, y WO 99/16422.
- En una versión, la composición farmacéutica comprende agente farmacéutico antiarrítmico incorporado en una matriz fosfolípida. La composición farmacéutica puede comprender matrices de fosfolípidos que incorporan el agente activo y que están en forma de partículas que son microestructuras huecas y/o porosas, como se describe en las antes mencionadas WO 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 01/85136, y WO 01/85137. Las microestructuras huecas y/o porosas son útiles para administrar el agente farmacéutico antiarrítmico a los pulmones porque la densidad, el tamaño y las cualidades aerodinámicas de las microestructuras huecas y/o porosas facilitan el transporte a los pulmones profundos durante la inhalación del usuario. Además, las microestructuras huecas y/o porosas a base de fosfolípidos reducen las fuerzas de atracción entre las partículas, lo que facilita la desaglomeración de la composición farmacéutica durante la aerosolización y mejora las propiedades de flujo de la composición farmacéutica, facilitando su procesamiento.
- En una versión, la composición farmacéutica se compone de microestructuras huecas y/o porosas que tienen una densidad aparente inferior a aproximadamente 1,0 g/cm<sup>3</sup>, inferior a aproximadamente 0,5 g/cm<sup>3</sup>, inferior a aproximadamente 0,3 g/cm<sup>3</sup>, inferior a aproximadamente 0,2 g/cm<sup>3</sup>, o inferior a aproximadamente 0,1 g/cm<sup>3</sup>. Al proporcionar partículas o partículas de baja densidad aparente, se reduce la masa mínima de polvo que puede llenarse en un recipiente de dosis unitaria, lo que elimina la necesidad de partículas portadoras. Es decir, la densidad relativamente baja de los polvos de una o más realizaciones de la presente invención permite la administración reproducible de dosis relativamente bajas de compuestos farmacéuticos. Además, la eliminación de las partículas portadoras reducirá potencialmente la deposición en la garganta y cualquier efecto "nauseoso" o tos, ya que las partículas portadoras grandes, por ejemplo, las partículas de lactosa, impactarán en la garganta y las vías respiratorias superiores debido a su tamaño.

En algunos aspectos, la presente invención comprende partículas de alta rugosidad. Por ejemplo, las partículas pueden tener una rugosidad superior a 2, tal como superior a 3, o superior a 4, y la rugosidad puede oscilar entre 2 y 15, como entre 3 y 10.

5 En una versión, la composición farmacéutica está en forma de polvo seco y está contenida dentro de un receptáculo de dosis unitaria que puede insertarse en o cerca del aparato de aerosolización para aerosolizar la dosis unitaria de la composición farmacéutica. Esta versión es útil porque la forma de polvo seco puede almacenarse de forma estable en su receptáculo de dosis unitaria durante un largo período de tiempo. En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención pueden ser estables durante al menos 2 años. En algunas versiones, no se requiere refrigeración para obtener  
10 estabilidad. En otras versiones, pueden utilizarse temperaturas reducidas, por ejemplo, a 2 - 8 °C, para prolongar el almacenamiento estable. En muchas versiones, la estabilidad de almacenamiento permite la aerosolización con una fuente de alimentación externa.

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden comprender una matriz estructural que presenta, define o comprende vacíos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios  
15 intersticiales, aberturas, perforaciones o agujeros.

La forma absoluta (en oposición a la morfología) de la microestructura perforada no es generalmente crítica y cualquier configuración global que proporcione las características deseadas se contempla como estando dentro del alcance de la invención. De acuerdo con lo anterior, algunas realizaciones comprenden formas  
20 aproximadamente esféricas. Sin embargo, las partículas colapsadas, deformadas o fracturadas también son compatibles.

En una versión, el agente farmacéutico antiarrítmico se incorpora en una matriz que forma una partícula discreta, y la composición farmacéutica comprende una pluralidad de las partículas discretas. Las partículas discretas pueden tener el tamaño adecuado para que se administren eficazmente y/o para que estén disponibles donde se necesiten. Por ejemplo, para una composición farmacéutica aerosolizable, las partículas  
25 son de un tamaño que permite que las partículas sean aerosolizadas y entregadas al tracto respiratorio de un usuario durante la inhalación del usuario.

El material matriz puede comprender un material hidrofóbico o parcialmente hidrofóbico. Por ejemplo, el material de la matriz puede comprender un lípido, tal como un fosfolípido, y/o un aminoácido hidrofóbico, como la leucina o la tri - leucina. Ejemplos de matrices de fosfolípidos se describen en los documentos WO  
30 99/16419, WO 99/16420, WO 99/16422, WO 01/85136, y WO 01/85137 y en U.S. Pat. Nos. 5,874,064; 5,855,913; 5,985,309; 6,503,480; y 7,473,433, y en U.S. Published App. No. 20040156792. Ejemplos de matrices de aminoácidos hidrofóbicos se describen en los documentos U.S. Pat. Nos. 6,372,258; 6,358,530; y 7,473,433.

Cuando se utilizan fosfolípidos como material de la matriz, la composición farmacéutica también puede comprender un catión polivalente, como se divulga en los documentos WO 01/85136 y WO 01/85137.  
35

Según otra realización, se controla la cinética de liberación de la composición que contiene agente(s) farmacéutico(s) antiarrítmico(s). Según una o más realizaciones, las composiciones de la presente invención proporcionan una liberación inmediata del(los) agente(s) farmacéutico(s) antiarrítmico(s). Alternativamente, las composiciones de otras realizaciones de la presente invención pueden proporcionarse como mezclas no homogéneas de agente activo incorporado en un material matriz y agente activo no incorporado para proporcionar tasas de liberación deseables de agente farmacéutico antiarrítmico. Según esta realización, los agentes farmacéuticos antiarrítmicos formulados mediante el procedimiento de fabricación basado en emulsión de una o más realizaciones de la presente invención tienen utilidad en aplicaciones de liberación inmediata cuando se administran a las vías respiratorias. La liberación rápida se ve facilitada por: (a) la elevada superficie específica de los polvos porosos de baja densidad; (b) el pequeño tamaño de los cristales de fármaco que se incorporan a ellos, y; (c) la baja energía superficial de las partículas.  
40  
45

Alternativamente, puede ser deseable diseñar la matriz de partículas de manera que se efectúe una liberación prolongada del(los) agente(s) activo(s). Esto puede ser particularmente deseable cuando el(los) agente(s) activo(s) se elimina(n) rápidamente de los pulmones o cuando se desea una liberación sostenida. Por ejemplo, la naturaleza del comportamiento de fase de las moléculas de fosfolípidos se ve influida por la naturaleza de su estructura química y/o los procedimientos de preparación en la materia prima de secado por pulverización y las condiciones de secado y otros componentes de composición utilizados. En el caso del secado por pulverización del(los) agente(s) activo(s) solubilizado(s) dentro de una vesícula unilamelar pequeña (SUV) o vesícula multilamelar (MLV), el(los) agente(s) activo(s) se encapsula(n) dentro de múltiples bicapas y se libera(n) durante un tiempo prolongado.  
50  
55

Por el contrario, el secado por pulverización de una materia prima compuesta de gotitas de emulsión y agente(s) activo(s) disperso(s) o disuelto(s) de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria conduce a una matriz de fosfolípidos con menos orden de largo alcance, facilitando así una liberación rápida. Aunque no estamos

vinculados a ninguna teoría en particular, se cree que esto se debe en parte al hecho de que el(los) agente(s) activo(s) nunca están formalmente encapsulados en el fosfolípido, y al hecho de que el fosfolípido está inicialmente presente en la superficie de las gotitas de emulsión como una monocapa (no una bicapa como en el caso de los liposomas). Las partículas secadas por pulverización preparadas mediante el procedimiento de fabricación basado en emulsión de una o más realizaciones de la presente invención suelen tener un alto grado de desorden. Además, las partículas secadas por pulverización por lo general tienen energías superficiales bajas, habiéndose observado valores tan bajos como 20 mN/m para partículas de DSPC secadas por pulverización (determinadas mediante cromatografía de gases inversa). Los estudios de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) realizados con partículas de fosfolípidos secadas por pulverización también han mostrado un alto grado de desorden en el lípido, con picos de dispersión dispersos y escalas de longitud que en algunos casos sólo se extienden más allá de unos pocos vecinos cercanos.

Debe tenerse en cuenta que una matriz que tenga una temperatura de transición de fase de gel a cristal líquido elevada no es suficiente por sí misma para conseguir una liberación sostenida del(los) agente(s) activo(s). Para conseguir una liberación sostenida también es importante que las estructuras de bicapa tengan un orden suficiente. Para facilitar una liberación rápida, puede utilizarse un sistema de emulsión de alta porosidad (área superficial elevada) y mínima interacción entre la sustancia farmacológica y el fosfolípido. El procedimiento de formación de la composición farmacéutica también puede incluir la adición de otros componentes de la composición (por ejemplo, pequeños polímeros tales como Pluronic F - 68; carbohidratos, sales, hidrotropos) para romper la estructura de bicapa también se contemplan.

Para conseguir una liberación sostenida, puede utilizarse la incorporación del fosfolípido en forma de bicapa, especialmente si el agente activo está encapsulado en la misma. En este caso, el aumento de la  $T_m$  del fosfolípido puede aportar beneficios mediante la incorporación de contraiones divalentes o colesterol. Además, el aumento de la interacción entre el fosfolípido y el fármaco mediante la formación de pares de iones (activo con carga negativa+steaylamina, activo con carga positiva+fosfatidilglicerol) tendería a disminuir la tasa de disolución. Si el activo es anfifílico, las interacciones tensioactivo/surfactante también pueden ralentizar la disolución del activo.

La adición de contraiones divalentes (por ejemplo, iones de calcio o magnesio) a fosfatidilcolinas saturadas de cadena larga da lugar a una interacción entre la porción de fosfato cargada negativamente del grupo de cabeza zwitteriónico y el ion metálico cargado positivamente. Esto da lugar a un desplazamiento del agua de hidratación y a una condensación del empaquetamiento del grupo de cabeza del lípido fosfolípido y de las cadenas acilo. Además, se produce un aumento de la  $T_m$  del fosfolípido. La disminución de la hidratación de los grupos de cabeza puede tener profundos efectos en las propiedades de dispersión de las partículas de fosfolípidos secadas por pulverización en contacto con el agua. Una molécula de fosfatidilcolina completamente hidratada se difundirá muy lentamente a un cristal disperso mediante difusión molecular a través de la fase acuosa. El procedimiento es extremadamente lento porque la solubilidad del fosfolípido en agua es muy baja (alrededor de  $10^{-10}$  mol/l para el DPPC). Los intentos anteriores para superar este fenómeno incluyen la homogeneización de los cristales en presencia del fosfolípido. En este caso, el alto grado de cizallamiento y radio de curvatura de los cristales homogeneizados facilita el recubrimiento del fosfolípido sobre los cristales. Por el contrario, los polvos de fosfolípidos "secos" según una o más realizaciones de esta invención pueden extenderse rápidamente al entrar en contacto con una fase acuosa, recubriendo así cristales dispersos sin necesidad de aplicar altas energías.

Por ejemplo, tras la reconstitución, la tensión superficial de las mezclas DSPC/Ca secadas por pulverización en la interfaz aire/agua disminuye a valores de equilibrio (aproximadamente 20 mN/m) tan rápido como puede realizarse una medición. Por el contrario, los liposomas de DSPC disminuyen muy poco la tensión superficial (aproximadamente 50 mN/m) durante un periodo de horas, y es probable que esta reducción se deba a la presencia de productos de degradación de la hidrólisis, tales como ácidos grasos libres en el fosfolípido. Los ácidos grasos de una sola cola pueden difundirse mucho más rápidamente a la interfase aire/agua que el compuesto madre hidrofóbico. Por consiguiente, la adición de iones de calcio a las fosfatidilcolinas puede facilitar la encapsulación rápida de fármacos cristalinos con mayor rapidez y menor energía aplicada.

En otra versión, la composición farmacéutica comprende partículas de baja densidad conseguidas por cosecado por pulverización de nanocristales con una emulsión de perfluorocarbono en agua. Los nanocristales pueden formarse por precipitación y su tamaño puede oscilar, por ejemplo, entre unos 45  $\mu\text{m}$  y unos 80  $\mu\text{m}$ . Ejemplos de perfluorocarburos incluyen, pero no se limitan a, perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, etano de perfluorooctilo, perfluorodecalina, etano de perfluorobutilo.

De acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria, las partículas pueden proporcionarse en estado "seco". Es decir, en una o más realizaciones, las partículas poseerán un contenido de humedad que permita que el polvo permanezca química y físicamente estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente o reducida y siga siendo dispersable. A este respecto, hay poco o ningún cambio en el tamaño de las partículas primarias, el contenido, la pureza y la distribución aerodinámica del tamaño de las partículas.

Como tal, el contenido de humedad de las partículas es por lo general inferior a aproximadamente 10 % en peso, tal como inferior a aproximadamente 6 % en peso, inferior a aproximadamente 3 % en peso, o inferior a aproximadamente 1 % en peso. El contenido de humedad viene dictado, al menos en parte, por la composición y está controlado por las condiciones de procedimiento empleadas, por ejemplo, la temperatura de entrada, la concentración de la alimentación, la tasa de bombeo y el tipo de agente espumante, la concentración y el secado posterior. La reducción del agua ligada conduce a mejoras significativas en la dispersabilidad y fluidez de los polvos basados en fosfolípidos, lo que lleva al potencial para la administración altamente eficiente de surfactantes pulmonares en polvo o composición de partículas que comprenden agente activo disperso en el fosfolípido. La dispersabilidad mejorada permite utilizar dispositivos DPI pasivos sencillos para administrar eficazmente estos polvos.

Otra versión más de la composición farmacéutica incluye composiciones de partículas que pueden comprender, o pueden estar parcial o completamente recubiertas con, especies cargadas que prolongan el tiempo de residencia en el punto de contacto o potencian la penetración a través de las mucosas. Por ejemplo, se sabe que las cargas aniónicas favorecen la mucoadhesión, mientras que las cargas catiónicas pueden utilizarse para asociar la partícula formada con agentes bioactivos cargados negativamente, tal como el material genético. Las cargas pueden impartirse mediante la asociación o incorporación de materiales polianiónicos o poliaciónicos, como los ácidos poliacrílicos, la polilisina, el ácido poliláctico y el quitosano.

En algunas realizaciones según la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende partículas que tienen un diámetro medio de masa inferior a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , tal como inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , inferior a aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ , o inferior a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Las partículas pueden tener un diámetro aerodinámico medio de masa que oscila entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y 6  $\mu\text{m}$ , tal como aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  y 4  $\mu\text{m}$ . Si las partículas son demasiado grandes, es posible que un mayor porcentaje de ellas no llegue a los pulmones. Si las partículas son demasiado pequeñas, es posible que se exhale un mayor porcentaje de ellas.

Las dosis unitarias de las composiciones farmacéuticas pueden estar contenidas en un recipiente. Ejemplos de recipientes incluyen, pero no se limitan a, jeringas, cápsulas, sellado por soplado, blísteres, viales, ampollas o sistemas de cierre de recipientes hechos de metal, polímero (por ejemplo, plástico, elastómero), vidrio o similares. Por ejemplo, el vial puede ser de vidrio de borosilicato incoloro tipo I ISO 6R de 10 ml con un tapón de caucho de clorobutilo siliconizado y una tapa de aluminio tipo rip - off con cubierta de plástico de color.

El recipiente puede insertarse en un dispositivo de aerosolización. El recipiente puede tener una forma, tamaño y material adecuados para contener la composición farmacéutica y proporcionarla en condiciones de uso. Por ejemplo, la cápsula o el blíster pueden tener una pared formada por un material que no reaccione negativamente con la composición farmacéutica. Además, la pared puede estar formada por un material que permita abrir la cápsula para aerosolizar la composición farmacéutica. En una versión, la pared comprende uno o más de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMC compuesto de polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, agar, papel de aluminio, o similares. En una versión, la cápsula puede comprender secciones telescópicamente contiguas, como se describe, por ejemplo, en el documento U.S. Pat. No. 4,247,066. El tamaño de la cápsula puede seleccionarse para contener adecuadamente la dosis de la composición farmacéutica. Los tamaños oscilan generalmente entre el tamaño 5 y el tamaño 000, con diámetros exteriores entre 4,91 mm y 9,97 mm, alturas entre 11,10 mm y 26,14 mm, y volúmenes entre 0,13 ml y 1,37 ml, respectivamente. Las cápsulas adecuadas están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Shionogi Qualicaps Co. en Nara, Japón y Capsugel en Greenwood, SC. Después del llenado, puede colocarse una porción superior sobre la porción inferior para dar forma de cápsula y contener el polvo dentro de la cápsula, tal como se describe en los documentos U.S. Pat. Nos. 4,846,876 y 6,357,490, y en el documento WO 00/07572. Una vez colocada la porción superior sobre la inferior, la cápsula puede enfajarse.

Para soluciones, la cantidad de la composición en la dosis unitaria oscila por lo general desde aproximadamente 2 ml a aproximadamente 15 ml, tal como desde aproximadamente 3 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 8 ml, o de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 6 ml.

Las composiciones de la presente invención pueden realizarse mediante cualquiera de los diversos procedimientos y técnicas conocidos y disponibles para los expertos en la técnica.

Por ejemplo, puede hacerse una solución de agente farmacéutico antiarrítmico usando el siguiente procedimiento. Por lo general, el equipo de fabricación se esteriliza antes de su uso. Una porción del volumen final, por ejemplo el 70 %, de disolvente, por ejemplo agua para inyección, puede agregarse en un recipiente adecuado. A continuación, puede agregarse un agente farmacéutico antiarrítmico. El agente farmacéutico antiarrítmico puede mezclarse hasta que se disuelva. Puede agregarse disolvente adicional para completar el volumen final del lote. El lote puede filtrarse, por ejemplo, a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  en un vaso receptor esterilizado. Los componentes de llenado pueden esterilizarse antes de su uso en el llenado del lote en viales, por ejemplo, viales de 10 ml.

## ES 3 003 038 T3

A modo de ejemplo, la esterilización mencionada puede incluir lo siguiente. Una botella de vidrio de tipo 1 de 5 litros y su tapa pueden colocarse en una bolsa de autoclave y esterilizarse a temperatura elevada, por ejemplo, 121 °C durante 15 minutos, utilizando un autoclave. Del mismo modo, los viales pueden colocarse en gradillas adecuadas, introducirse en una bolsa de autoclave y esterilizarse a temperatura elevada, por ejemplo, 121 °C durante 15 minutos, utilizando un autoclave. Asimismo de forma similar, los tapones pueden colocarse en una bolsa de autoclave y esterilizarse a temperatura elevada, por ejemplo, 121 °C durante 15 minutos, utilizando un autoclave. Antes de la esterilización, los filtros esterilizadores pueden fijarse a un tubo, por ejemplo, un tubo de silicona de 7 mm X 13 mm de 2 mm de longitud. Una línea de llenado puede prepararse colocándola en una bolsa de autoclave y esterilizándola a temperatura elevada, por ejemplo, 121 °C durante 15 minutos, utilizando un autoclave.

La filtración anteriormente mencionada puede implicar la filtración en un área de trabajo de flujo laminar. La botella receptora y los filtros pueden colocarse en la zona de trabajo de flujo laminar.

El llenado anteriormente mencionado también puede realizarse bajo protección de flujo laminar. La línea de llenado puede desenvolverse y colocarse en la botella receptora. Los viales y tapones esterilizados pueden desenvolverse bajo protección de flujo laminar. Cada vial puede llenarse, por ejemplo, hasta un objetivo de llenado de 5 g, y taparse. Puede aplicarse un collarín de cierre a cada vial. Los viales precintados pueden inspeccionarse para detectar fugas en los viales, oclusiones correctas y grietas.

Como otro ejemplo, un antiarrítmico puede prepararse liofilizando el antiarrítmico para formar un polvo para almacenamiento. El polvo se reconstituye antes de su uso. Esta técnica puede utilizarse cuando el antiarrítmico es inestable en solución.

El disolvente de la solución que se va a liofilizar puede comprender agua. La solución puede estar exenta de excipientes. Por ejemplo, la solución puede estar libre de crioprotectores.

En una o más opciones, puede disolverse una cantidad adecuada (por ejemplo, 120 g por litro de solución final) de sustancia farmacológica, por ejemplo, en aproximadamente el 75 % de la cantidad total teórica de agua para inyección bajo burbujeo de nitrógeno. Se puede registrar el tiempo de disolución y evaluar el aspecto.

A continuación, puede llevarse a cabo la dilución hasta el volumen final con WFI. Se puede verificar el volumen final. La densidad, el pH, la endotoxina, la carga biológica y el contenido por UV pueden medirse antes y después de la filtración estéril,

La solución puede filtrarse antes de liofilizarse. Por ejemplo, puede realizarse una doble filtración de 0,22 µm antes del llenado. Se puede comprobar la integridad y el punto de burbuja de los filtros antes y después de la filtración.

Los viales prelavados y esterilizados en autoclave pueden llenarse asépticamente utilizando una línea de llenado automática hasta un objetivo de 5 ml por vial y después taponarse parcialmente. La comprobación en procedimiento de los volúmenes de llenado puede realizarse comprobando el peso de llenado cada 15 minutos.

La liofilización se lleva a cabo generalmente dentro de aproximadamente 72 horas, tal como dentro de aproximadamente 8 horas, o dentro de aproximadamente 4 horas, de la disolución.

En una o más opciones, la liofilización comprende congelar la solución para formar una solución congelada. La solución congelada se mantiene por lo general a una temperatura inicial que oscila entre aproximadamente -40 °C y aproximadamente -50 °C tal como aproximadamente -45 °C. Durante el período de temperatura inicial, la presión alrededor de la solución congelada por lo general es la presión atmosférica. El período de temperatura inicial suele oscilar entre 1 hora y 4 horas, por ejemplo, entre 1,5 horas y 3 horas, o 2 horas.

La liofilización puede comprender además elevar una temperatura de la solución congelada a una primera temperatura predeterminada, que puede oscilar entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 20 °C, tal como aproximadamente 15 °C. El tiempo para la rampa de calor desde la temperatura inicial hasta la primera temperatura predeterminada generalmente oscila entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 10 horas, tal como aproximadamente 7 horas y aproximadamente 9 horas.

Durante el primer periodo de temperatura predeterminado, la presión alrededor de la solución oscila por lo general entre aproximadamente 100 µbar y aproximadamente 250 µbar, tal como aproximadamente 150 µbar y aproximadamente 225 µbar. La solución puede mantenerse a la primera temperatura predeterminada durante un período que oscila entre aproximadamente 20 horas y aproximadamente 30 tal como de aproximadamente 24 horas.

La liofilización puede comprender además elevar una temperatura de la solución a una segunda temperatura predeterminada, que puede oscilar entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 35 °C, tal como aproximadamente 30 °C. Durante el segundo periodo de temperatura predeterminada, la presión alrededor de la solución congelada oscila por lo general entre aproximadamente 100 µbar y aproximadamente 250 µbar, tal

como aproximadamente 150  $\mu$ bar y aproximadamente 225  $\mu$ bar. La solución puede mantenerse a la segunda temperatura predeterminada durante un período que oscila entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 20 horas.

5 En vista de lo anterior, el ciclo de liofilización puede comprender una rampa de congelación, por ejemplo, desde 20 °C a - 45 °C en 65 minutos, seguida de una inmersión en congelación, por ejemplo, a - 45 °C durante 2 horas. El secado primario puede realizarse con una rampa de calentamiento, por ejemplo, desde - 45 °C a 15 °C en 8 horas, seguida de un mantenimiento de la temperatura, por ejemplo, a 15 °C durante 24 horas a una presión de 200  $\mu$ bar. El secado secundario puede realizarse con una rampa de calentamiento, por ejemplo, desde 15 °C a 30 °C en 15 minutos, seguida de un mantenimiento de la temperatura a 30 °C durante 15 horas  
10 a una presión de 200  $\mu$ bar. Al final del ciclo de liofilización, el vacío puede romperse con nitrógeno estéril y los viales pueden taparse automáticamente.

El contenido de agua del polvo liofilizado es por lo general inferior a aproximadamente 7 % en peso, tal como inferior a aproximadamente 5 % en peso, inferior a aproximadamente 4 % en peso, inferior a aproximadamente 3 % en peso, inferior a aproximadamente 2 % en peso, o inferior a aproximadamente 1 % en peso.

15 El polvo es capaz de reconstituirse con agua a 25 °C y 1,0 atmósfera y con agitación manual, en inferior a aproximadamente 60 segundos, tal como inferior a aproximadamente 30 segundos, inferior a aproximadamente 15 segundos, o inferior a aproximadamente 10 segundos.

20 El polvo tiene por lo general una gran superficie específica que facilita la reconstitución. La superficie específica por lo general oscila entre aproximadamente 5 m<sup>2</sup>/g y aproximadamente 20 m<sup>2</sup>/g, tal como entre aproximadamente 8 m<sup>2</sup>/g y 15 m<sup>2</sup>/g, o aproximadamente 10 m<sup>2</sup>/g y 12 m<sup>2</sup>/g.

Tras la reconstitución con agua, la solución de agente farmacéutico antiarrítmico tiene por lo general un pH que oscila entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 7, tal como aproximadamente 3 y aproximadamente 6.

Para polvos secos, la composición puede formarse por secado por pulverización, liofilización, molienda (por ejemplo, molienda húmeda, molienda seca), y similares.

25 En el secado por pulverización, la preparación que se va a secar por pulverización o materia prima puede ser cualquier solución, suspensión gruesa, lechada, dispersión coloidal o pasta que pueda atomizarse utilizando el aparato de secado por pulverización seleccionado. En el caso de agentes insolubles, la materia prima puede comprender una suspensión como la descrita anteriormente. Alternativamente, se puede utilizar una solución diluida y/o uno o más disolventes en la materia prima. En una o más opciones, la materia prima comprenderá  
30 un sistema coloidal tal como una emulsión, emulsión inversa, microemulsión, emulsión múltiple, dispersión de partículas o suspensión.

35 En una versión, el agente farmacéutico antiarrítmico y el material de matriz se agregan a una materia prima acuosa para formar una solución, suspensión o emulsión de materia prima. A continuación, la materia prima se seca por pulverización para producir partículas secas que comprenden el material de la matriz y el agente farmacéutico antiarrítmico. Los procedimientos de secado por pulverización adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se divulga en los documentos WO 99/16419 y U.S. Pat Nos. 6,077,543; 6,051,256; 6,001,336; 5,985,248; y 5,976,574.

40 Cualesquiera que sean los componentes seleccionados, el primer paso en la producción de partículas comprende por lo general la preparación de la materia prima. Si se pretende que una partícula a base de fosfolípidos actúe como portador del agente farmacéutico antiarrítmico, el(los) agente(s) activo(s) seleccionados pueden introducirse en un líquido, tal como el agua, para producir una suspensión concentrada. La concentración del agente farmacéutico antiarrítmico y de los agentes activos opcionales depende por lo general de la cantidad de agente requerida en el polvo final y del rendimiento del dispositivo de administración empleado (por ejemplo, la dosis de partículas finas para un inhalador de dosis medida (MDI) o un inhalador de  
45 polvo seco (DPI)).

50 Cualquier agente(s) activos adicionales puede(n) incorporarse en una única preparación de materia prima y secarse por pulverización para proporcionar una única especie de composición farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes activos. A la inversa, los agentes activos individuales podrían agregarse a reservas separadas y secarse por pulverización por separado para proporcionar una pluralidad de especies de composición farmacéutica con diferentes composiciones. Estas especies individuales podrían agregarse al medio de suspensión o al compartimento dispensador de polvo seco en cualquier proporción deseada y colocarse en el sistema de suministro de aerosol como se describe a continuación.

55 El catión polivalente puede combinarse con la suspensión de agente farmacéutico antiarrítmico, combinarse con la emulsión de fosfolípidos, o combinarse con una emulsión de aceite en agua formada en un vaso separado. El agente farmacéutico antiarrítmico también puede dispersarse directamente en la emulsión.

Por ejemplo, el catión polivalente y el fosfolípido pueden homogeneizarse en agua destilada caliente (por ejemplo, 70 °C) utilizando un mezclador mecánico de alto cizallamiento adecuado (por ejemplo, mezclador Ultra - Turrax modelo T - 25) a 8000 rpm durante 2 a 5 min. Por lo general, se agregan gota a gota de 5 a 25 g de fluorocarbono a la solución tensioactiva dispersa mientras se mezcla. La emulsión resultante de

5 perfluorocarburo en agua que contiene cationes polivalentes puede procesarse a continuación utilizando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de las partículas. Por lo general, la emulsión se procesa durante cinco pasadas discretas a 12.000 a 18.000 PSI y se mantiene a una temperatura de entre 50 °C y 80 °C aproximadamente.

10 Cuando el catión polivalente se combina con una emulsión de aceite en agua, la estabilidad de la dispersión y la dispersabilidad de la composición farmacéutica secada por pulverización pueden mejorarse utilizando un agente espumante, como se describe en el documento WO 99/16419. Este procedimiento forma una emulsión, opcionalmente estabilizada por un tensioactivo incorporado, que comprende por lo general gotitas submicrométricas de agente espumante inmiscible en agua dispersas en una fase acuosa continua. El agente

15 espumante puede ser un compuesto fluorado (por ejemplo, perfluorohexano, bromuro de perfluorooctilo, etano de perfluorooctilo, perfluorodecalina, etano de perfluorobutilo) que se vaporiza durante el procedimiento de secado por pulverización, dejando partículas generalmente huecas, porosas y aerodinámicamente ligeras. Otros agentes espumantes líquidos adecuados son los aceites no fluorados, el cloroformo, los fluorocarbonos Freon®, el acetato de etilo, los alcoholes, los hidrocarburos, el nitrógeno y los gases de dióxido de carbono. El agente espumante puede emulsionarse con un fosfolípido.

20 Aunque las composiciones farmacéuticas pueden formarse usando un agente espumante como se ha descrito anteriormente, se apreciará que, en algunos casos, no se requiere ningún agente espumante adicional y se seca por pulverización directamente una dispersión acuosa del agente farmacéutico antiarrítmico y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y tensioactivo(s). En tales casos, la composición farmacéutica puede poseer determinadas propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, alta cristalinidad, elevada temperatura

25 de fusión, actividad superficial, etc.) que la hacen especialmente adecuada para su uso en tales técnicas.

Según sea necesario, pueden dispersarse en esta solución anexa cotensioactivos tales como poloxámero 188 o span 80. Además, también pueden agregarse excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como azúcares y almidones.

30 A continuación, la(s) materia(s) prima(s) puede(n) introducirse en un secador por pulverización. Por lo general, la materia prima se pulveriza en una corriente de aire caliente filtrado que evapora el disolvente y transporta el producto seco a un colector. A continuación, el aire gastado se expulsa con el disolvente. Los secadores de pulverización comerciales fabricados por Buchi Ltd. o Niro Corp. pueden modificarse para su uso en la producción de la composición farmacéutica. Ejemplos de procedimientos y sistemas de secado por pulverización adecuados para hacer los polvos secos de una o más realizaciones de la presente invención se

35 divulgan en los documentos U.S. Pat. Nos. 6,077,543; 6,051,256; 6,001,336; 5,985,248; y 5,976,574.

Las condiciones de funcionamiento del secador de pulverización, tales como la temperatura de entrada y de salida, la tasa de alimentación, la presión de atomización, el caudal del aire de secado y la configuración de la boquilla, pueden ajustarse con el fin de producir el tamaño de partícula requerido, y el rendimiento de producción de las partículas secas resultantes. La selección del aparato y de las condiciones de procesado apropiados es competencia de un experto a la vista de las enseñanzas contenidas en la presente memoria y puede llevarse a cabo sin excesiva experimentación. Los ajustes ejemplares son los siguientes: una temperatura de entrada de aire entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 170 °C; una salida de aire entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 120 °C; un caudal de alimentación entre aproximadamente 3 ml/min y aproximadamente 15 ml/min; un caudal de aire de aspiración de aproximadamente 300 l/min; y un caudal de aire de atomización entre aproximadamente 25 l/min y aproximadamente 50 l/min. Por supuesto, los ajustes variarán en función del tipo de equipo utilizado. En cualquier caso, el uso de estos procedimientos y otros similares permite la formación de partículas aerodinámicamente ligeras con diámetros apropiados para la deposición de aerosoles en el pulmón.

40

45

50 Las microestructuras huecas y/o porosas pueden formarse mediante secado por pulverización, como se divulga en el documento WO 99/16419. El procedimiento de secado por pulverización puede dar lugar a la formación de una composición farmacéutica que comprende partículas con una pared porosa relativamente fina que define un gran vacío interno. El procedimiento de secado por pulverización también suele ser ventajoso respecto a otros procedimientos en el sentido de que las partículas formadas tienen menos probabilidades de romperse durante el procesado o durante la desaglomeración.

55 Las composiciones farmacéuticas útiles en una o más realizaciones de la presente invención pueden formarse alternativamente por liofilización. La liofilización es un procedimiento de liofilización en el que el agua se sublima de la composición después de congelarla. El procedimiento de liofilización se utiliza a menudo porque los productos biológicos y farmacéuticos que son relativamente inestables en una solución acuosa pueden secarse sin exponerlos a temperaturas elevadas, y luego almacenarse en un estado seco donde hay menos problemas

60 de estabilidad. Con respecto a una o más realizaciones de la presente invención, tales técnicas son

particularmente compatibles con la incorporación de péptidos, proteínas, material genético y otras macromoléculas naturales y sintéticas en composiciones farmacéuticas sin comprometer la actividad fisiológica. La torta liofilizada que contiene una estructura fina similar a la espuma puede micronizarse mediante técnicas conocidas en la técnica para proporcionar partículas del tamaño deseado.

5 Las composiciones de una o más realizaciones de la presente invención pueden administrarse por inhalación.

Además, las dosis de composición que se inhalan son por lo general mucho menores que las administradas por otras vías y requeridas para obtener efectos similares, debido a la eficiente orientación de la composición inhalada al corazón.

10 En una o más realizaciones de la invención, una composición farmacéutica que comprende agente farmacéutico antiarrítmico se administra a los pulmones de un paciente que lo necesita. Por ejemplo, al paciente se le puede haber diagnosticado una arritmia. Algunos ejemplos de arritmias son, pero no se limitan a, la taquicardia, la taquicardia supraventricular (SVT), la taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), la fibrilación auricular (AF), la fibrilación auricular paroxística (PAF), la fibrilación auricular permanente, la fibrilación auricular persistente, el aleteo auricular, el aleteo auricular paroxístico y la fibrilación auricular solitaria.

15 De este modo, las composiciones farmacéuticas de una o más realizaciones de la presente invención pueden usarse para tratar y/o proporcionar profilaxis para una amplia gama de pacientes. Un paciente adecuado para recibir el tratamiento y/o la profilaxis descritos en la presente memoria es cualquier paciente mamífero que lo necesite, preferiblemente un ser humano. Ejemplos de pacientes incluyen, pero no se limitan a, pacientes pediátricos, pacientes adultos y pacientes geriátricos. En algunas realizaciones, la composición está pensada únicamente como tratamiento para la resolución rápida de los síntomas y no se toma como preventivo, es decir, cuando el paciente está bien, no hay necesidad de fármaco, lo que hace que la terapia sea más eficaz y segura debido a la dosificación esporádica o intermitente, y centrada en la reducción de los síntomas incapacitantes.

20 La dosificación necesaria y la frecuencia de dosificación del agente farmacéutico antiarrítmico dependen de la composición y de la concentración del agente farmacéutico antiarrítmico dentro de la composición. En algunos casos, la dosis es inferior a su dosis intravenosa normal. La dosis pulmonar es similar a las dosis intracardiacas. La inhalación evita la dilución del fármaco en el organismo en comparación con la dosificación intravenosa u oral.

30 La inhalación también evita el metabolismo, tal como el metabolismo hepático. Por ejemplo, los antagonistas del calcio, como el diltiazem, sufren un metabolismo hepático significativo cuando se toman por vía oral. La inhalación permite la administración rápida del compuesto principal diltiazem al corazón en forma de bolo. Sorprendentemente, la administración por inhalación de diltiazem por la vía inhalatoria según la presente invención convirtió la fibrilación auricular en ritmo sinusal normal y redujo la frecuencia cardíaca. De este modo pues, la administración por inhalación de diltiazem es útil para tratar tanto la fibrilación auricular como la taquicardia supraventricular (SVT). Por el contrario, la administración IV de diltiazem por lo general sólo se utiliza para convertir la SVT en ritmo sinusal normal y en la fibrilación auricular para reducir la frecuencia cardíaca (no para convertirla en ritmo sinusal normal).

35 La inhalación también evita el metabolismo de los glóbulos rojos. Por ejemplo, la dilución reducida y la vía corta asociadas a la inhalación reducen el metabolismo del esmolol en los glóbulos rojos.

40 La inhalación también puede evitar la disminución de la presión arterial y los desmayos. Por ejemplo, la administración IV intravenosa de betabloqueantes, como el esmolol, puede reducir la presión arterial media (MAP). La inhalación permite una administración rápida de esmolol sin reducir la MAP. Como resultado, la inhalación de betabloqueantes puede dar lugar a una MAP de 10 mm Hg a 20 mm Hg mayor que la MAP resultante de la administración IV del mismo betabloqueante.

45 Con la cardioterapia inhalada, el fármaco se dirige al corazón desde los pulmones en forma de bolo. Así, el corazón ve una alta concentración. El fármaco se diluye rápidamente a su paso por el corazón, pero el tiempo de exposición es suficiente para la acción farmacológica deseada. Una vez que el fármaco pasa por el corazón, la concentración del fármaco en el conjunto de la sangre es inferior a la concentración terapéutica y se considera ineficaz. La ventana terapéutica es el intervalo de dosificación de un fármaco o de su concentración en un sistema corporal que proporciona una terapia eficaz y segura. Todo lo que esté por debajo de la cantidad mínima es subterapéutico y, por consiguiente, ineficaz en esa concentración. Gracias a la dilución, se reducen al mínimo los efectos secundarios no deseados.

50 En una versión, el antiarrítmico puede administrarse diariamente. En esta versión de la presente divulgación, la dosificación diaria del agente farmacéutico antiarrítmico oscila entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 600 mg, tal como aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg y aproximadamente 400 mg, aproximadamente 2 mg y aproximadamente 300 mg, y aproximadamente 3 mg y aproximadamente 200 mg.

- La dosis puede administrarse durante una única inhalación o puede administrarse durante varias inhalaciones. Las fluctuaciones de la concentración del agente farmacéutico antiarrítmico pueden reducirse administrando la composición farmacéutica con más frecuencia o pueden aumentar administrando la composición farmacéutica con menos frecuencia. Por lo tanto, la composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención puede administrarse desde aproximadamente cuatro veces al día hasta aproximadamente una vez al mes, tal como desde aproximadamente una vez al día hasta aproximadamente una vez cada dos semanas, desde aproximadamente una vez cada dos días hasta aproximadamente una vez a la semana, y aproximadamente una vez a la semana.
- Para tratar a un paciente que padece una arritmia, la cantidad por dosis de agente farmacéutico antiarrítmico administrado puede ser una cantidad que sea eficaz para tratar la arritmia. La cantidad de agente farmacéutico antiarrítmico para el tratamiento de la arritmia será generalmente superior a la utilizada para la prevención, y oscilará por lo general entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 6 mg/kg, tal como entre aproximadamente 0,002 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, o entre aproximadamente 0,005 mg/kg y aproximadamente 4 mg/kg. En un régimen de tratamiento ejemplar, la formulación de acuerdo con una o más realizaciones de la invención puede administrarse de 1 a 4 veces al día, tal como desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces al día. Generalmente, la dosis de agente farmacéutico antiarrítmico administrada a un paciente oscilará entre aproximadamente 0,1 mg y 600 mg, tal como entre aproximadamente 0,2 mg y 500 mg diarios, dependiendo de la afección tratada, la edad y el peso del paciente, y similares.
- Por ejemplo, la presente invención puede implicar una inhalación de seguimiento si no se produce cardioversión después de una inhalación inicial. Por lo general, si no se produce una cardioversión en los 30 minutos siguientes a la inhalación inicial, la dosificación de seguimiento es mayor o igual que la dosificación inicial.
- La dosificación puede guiarse por cómo se siente el paciente. También o alternativamente, la dosificación puede guiarse por un ECG portátil. Por ejemplo, la dosificación puede guiarse por un monitor Holter.
- En otra versión, la composición farmacéutica se administra profilácticamente a un paciente que es probable que desarrolle una arritmia. Por ejemplo, un paciente que tenga antecedentes de arritmias puede ser tratado profilácticamente con una composición farmacéutica que comprenda un agente farmacéutico antiarrítmico para reducir la probabilidad de desarrollar una arritmia.
- La composición farmacéutica puede administrarse a un paciente en cualquier régimen que sea eficaz para prevenir una arritmia. Los regímenes profilácticos ilustrativos incluyen la administración de un agente farmacéutico antiarrítmico tal como se describe en la presente memoria de 1 a 21 veces por semana.
- Sin querer estar limitado por la teoría, al proporcionar el agente farmacéutico antiarrítmico de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, la exposición sistémica del agente farmacéutico antiarrítmico puede reducirse evitando la dilución inicial. Como se ha señalado anteriormente, el agente farmacéutico antiarrítmico se diluye a medida que pasa por el corazón.
- De este modo, se cree que la administración por inhalación de agente farmacéutico antiarrítmico es más segura que la administración intravenosa.
- En otro aspecto, un procedimiento de administración comprende administrar a pacientes de respiración libre mediante un dispositivo y/o sistema generador de aerosol para la administración de medicamentos aerosolizados tales como los divulgados en los documentos U.S. Published Application Nos. 20050235987, 20050211253, 20050211245, 20040035413, y 20040011358.
- En una versión, la composición farmacéutica puede administrarse a los pulmones de un paciente en forma de polvo seco. De acuerdo con lo anterior, la composición farmacéutica comprende un polvo seco que puede administrarse eficazmente a los pulmones profundos o a otro lugar diana. Esta composición farmacéutica se presenta en forma de polvo seco con partículas de un tamaño seleccionado para permitir la penetración en los alvéolos pulmonares.
- En algunos casos, es deseable administrar una dosis unitaria, tal como dosis de 0,1 mg o 100 mg o mayores de un agente farmacéutico antiarrítmico al pulmón en una única inhalación. Las partículas de polvo seco huecas y/o porosas de fosfolípidos descritas anteriormente permiten administrar dosis de aproximadamente 5 mg o superiores, a menudo superiores a aproximadamente 10 mg, y a veces superiores a aproximadamente 15 mg, en una única inhalación y de manera ventajosa. Alternativamente, la dosificación puede administrarse en dos o más inhalaciones, tal como de 1 a 6, de 1 a 5 o de 1 a 4 inhalaciones. Por ejemplo, una dosificación de 10 mg puede administrarse proporcionando dos dosis unitarias de 5 mg cada una, y las dos dosis unitarias pueden inhalarse por separado. En determinadas realizaciones, la dosis total del agente farmacéutico antiarrítmico oscila entre desde 0,1 mg y 200 mg, tal como 0,5 mg y 150 mg, o 1 mg y 100 mg.
- El tiempo de dosificación es por lo general corto. En el caso de los nebulizadores, el tiempo de dosificación suele oscilar entre 1 minuto y 20 minutos, tal como, entre 2 minutos y 15 minutos, o entre 3 minutos y 10 minutos. En cuanto a los polvos secos, para una sola cápsula, el tiempo total de dosificación suele ser inferior

a aproximadamente 1 minuto. De este modo, el tiempo de dosificación puede ser inferior a aproximadamente 5 minutos, por ejemplo, inferior a aproximadamente 4 minutos, inferior a aproximadamente 3 minutos, inferior a aproximadamente 2 minutos o inferior a aproximadamente 1 minuto.

5 Asimismo divulgado en la presente memoria pero no reivindicado, la presente divulgación se dirige a un procedimiento de autodiagnóstico y tratamiento de arritmia auricular. El procedimiento comprende el autodiagnóstico de la arritmia auricular mediante la detección de al menos uno de los siguientes síntomas: falta de aliento, palpitaciones y frecuencia cardiaca superior a la normal. El procedimiento también comprende la autoadministración por inhalación de una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico antiarrítmico en el plazo de dos horas, tal como por ejemplo en el plazo de una hora, 30 minutos o 15 minutos, desde el autodiagnóstico.

10 En determinadas realizaciones, el paciente puede autotitularse. Por ejemplo, el paciente puede autoadministrarse, por ejemplo, utilizando un nebulizador, hasta que desaparezcan los síntomas incapacitantes. En algunos casos, la autoadministración continúa hasta que el paciente deja de sentir palpitaciones.

15 El tiempo de inicio de la acción también es por lo general corto. Por ejemplo, el paciente puede tener un ritmo sinusal normal a los 20 minutos de iniciar la administración, tal como a los 15 minutos, a los 10 minutos o a los 5 minutos de iniciar la administración. El rápido inicio de la acción es ventajoso porque cuanto más tiempo lleva un paciente con arritmia, más se tarda en convertirlo al ritmo sinusal normal.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento de la presente invención permite al paciente evitar otras terapias, tales como la ablación y/o la cardioversión eléctrica. En otras realizaciones, el procedimiento de la presente invención se utiliza en combinación con otras terapias, tal como antes o después de la cardioversión eléctrica y/o la terapia de ablación.

25 Las dispersiones o composiciones farmacéuticas en polvo pueden administrarse utilizando un dispositivo de aerosolización. El dispositivo de aerosolización puede ser un nebulizador, un inhalador de dosis medida, un dispositivo de instilación de dosis líquida o un inhalador de polvo seco. La composición farmacéutica puede administrarse mediante un nebulizador como se describe en el documento WO 99/16420, mediante un inhalador de dosis medida como se describe en el documento WO 99/16422, mediante un aparato de instilación de dosis líquida como se describe en el documento WO 99/16421, y mediante un inhalador de polvo seco como se describe en los documentos U.S. Published Application Nos. 20020017295 y 20040105820, WO 99/16419, WO 02/83220, y U.S. Pat. No. 6,546,929. Como tal, un inhalador puede comprender un bote que contiene las partículas o partículas y el propulsor, y en el que el inhalador comprende una válvula dosificadora en comunicación con un interior del bote. El propulsor puede ser un hidrofluoroalcano.

35 Las formulaciones de la presente invención pueden administrarse con nebulizadores, tales como el divulgado en el documento PCT WO 99/16420, con el fin de proporcionar un medicamento aerosolizado que puede administrarse a las vías respiratorias pulmonares de un paciente que lo necesite. Los nebulizadores son conocidos en la técnica y podrían emplearse fácilmente para la administración de las formulaciones reivindicadas sin experimentación indebida. Los nebulizadores activados por la respiración, así como los que comprenden otros tipos de mejoras que se han desarrollado, o se desarrollarán, también son compatibles con las formulaciones de la presente invención y se contempla que estén dentro del alcance de la misma.

40 Los nebulizadores imparten energía a una formulación farmacéutica líquida para aerosolizar el líquido, y permitir la administración al sistema pulmonar, por ejemplo, los pulmones, de un paciente. Un nebulizador comprende un sistema de administración de líquidos, tal como un recipiente con un depósito que contiene una formulación farmacéutica líquida. La formulación farmacéutica líquida comprende generalmente un agente activo en solución o suspendido en un medio líquido.

45 En un tipo de nebulizador, generalmente denominado nebulizador de chorro, el gas comprimido es forzado a través de un orificio en el recipiente. El gas comprimido obliga a extraer líquido a través de una boquilla, y el líquido extraído se mezcla con el gas que fluye para formar gotitas de aerosol. A continuación, se administra una nube de gotitas a las vías respiratorias del paciente.

50 En otro tipo de nebulizador, generalmente denominado nebulizador de malla vibratoria, la energía, tal como la energía mecánica, hace vibrar una malla. Esta vibración de la malla aerosoliza la formulación farmacéutica líquida para crear una nube de aerosol que se administra a los pulmones del paciente.

55 Alternativa o adicionalmente, la formulación farmacéutica puede estar en forma líquida y puede aerosolizarse usando un nebulizador como se describe en el documento WO 2004/071368, así como en U.S. Published application Nos. 2004/0011358 y 2004/0035413. Otros ejemplos de nebulizadores son, pero no se limitan a, los nebulizadores Aeroneb®Go o Aeroneb®Pro, disponibles en Aerogen Ltd. de Galway, Irlanda; el PARI eFlow y otros nebulizadores PARI disponibles en PARI Respiratory Equipment, Inc. de Midlothian, Virginia; el Lumiscope® Nebulizer 6600 o 6610, disponible en Lumiscope Company, Inc. de East Brunswick, Nueva Jersey; y el Omron NE - U22, disponible en Omron Healthcare, Inc. de Kyoto, Japón.

Se ha descubierto que un nebulizador del tipo de malla vibratoria, tal como uno que forma gotitas sin el uso de gas comprimido, tal como el Aeroneb® Pro proporciona una mejora inesperada en la eficacia y consistencia de la dosificación. Al generar gotas finas mediante el uso de una membrana vibrante perforada o no perforada, en lugar de introducir aire comprimido, la formulación farmacéutica aerosolizada puede introducirse sin afectar sustancialmente a las características del flujo. Además, las gotas generadas al utilizar un nebulizador de este tipo se introducen a baja velocidad, disminuyendo así la probabilidad de que las gotas sean conducidas a una región no deseada.

En aún otro tipo de nebulizador, se generan ondas ultrasónicas para vibrar y aerosolizar directamente la formulación farmacéutica.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también puede comprender un inhalador de polvo seco. Una versión específica de un aparato de aerosolización de polvo seco se describe en los documentos U.S. Pat. Nos. 4,069,819 y 4,995,385. Otro dispositivo útil, que tiene una cámara dimensionada y conformada para recibir una cápsula de modo que la cápsula sea ortogonal a la dirección de inhalación, se describe en el documento U.S. Pat. No. 3,991,761. Como también se describe en el documento U.S. Pat. No. 3,991,761, un mecanismo de punción puede perforar ambos extremos de la cápsula. En otra versión, una cámara puede recibir una cápsula de manera que el aire fluya a través de la cápsula como se describe, por ejemplo, en los documentos U.S. Pat. Nos. 4,338,931 y 5,619,985. En otra versión, la aerosolización de la composición farmacéutica puede llevarse a cabo mediante gas a presión que fluye a través de las entradas, como se describe, por ejemplo, en los documentos U.S. Pat. Nos. 5,458,135; 5,785,049; y 6,257,233, o propulsor, según se describe en el documento WO 00/72904 y U.S. Pat. No. 4,114,615. Estos tipos de inhaladores de polvo seco suelen denominarse inhaladores de polvo seco activo.

Otros inhaladores de polvo seco incluyen los disponibles de Boehringer Ingelheim (por ejemplo, inhalador Respimat), Hovione (por ejemplo, inhalador FlowCaps), Plastiap (por ejemplo, inhalador Osmohaler) y MicroDose. La presente invención también puede utilizar dispositivos de aerosol de condensación, disponibles en Alexza, Mountain View, CA. Otro inhalador útil se divulga en el documento WO 2008/051621.

Las formulaciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria también pueden administrarse a los pulmones de un paciente mediante aerosolización, tal como con un inhalador de dosis medida. El uso de tales formulaciones proporciona una reproducibilidad de dosis superior y una deposición pulmonar mejorada, tal como se divulga en el documento WO 99/16422. Los MDI son conocidos en la técnica y podrían emplearse fácilmente para la administración de las dispersiones reivindicadas sin experimentación indebida. Los MDI activados por respiración y los MDI presurizados (pMDI), así como aquellos que comprenden otros tipos de mejoras que han sido, o serán, desarrollados son también compatibles con las formulaciones de la presente invención y, como tales, se contemplan dentro del alcance de la misma.

Junto con DPI, MDI y nebulizadores, se apreciará que las formulaciones de una o más realizaciones de la presente invención pueden usarse junto con técnicas de instilación de dosis líquida o LDI como se divulga en, por ejemplo, el documento WO 99/16421. La instilación de dosis líquida implica la administración directa de una formulación al pulmón. Con respecto a la LDI, las formulaciones se utilizan preferentemente en combinación con ventilación líquida parcial o ventilación líquida total. Además, una o más realizaciones de la presente invención pueden comprender además la introducción de una cantidad terapéuticamente beneficiosa de un gas fisiológicamente aceptable (tal como óxido nítrico u oxígeno) en la microdispersión farmacéutica antes, durante o después de la administración.

La composición farmacéutica de una o más realizaciones de la presente invención por lo general ha mejorado la eficacia de la dosis emitida. De acuerdo con lo anterior, pueden administrarse dosis elevadas de la composición farmacéutica utilizando diversos dispositivos y técnicas de aerosolización.

La dosis emitida (ED) de las partículas de la presente invención puede ser superior a aproximadamente el 30 %, tal como superior a aproximadamente el 40 %, superior a aproximadamente el 50 %, superior a aproximadamente el 60 %, o superior a aproximadamente el 70 %.

Una o más realizaciones están dirigidas a kits. Por ejemplo, el kit puede incluir un dispositivo de aerosolización y un recipiente, por ejemplo, un receptáculo de dosis unitaria, que contenga un agente farmacéutico antiarrítmico aerosolizable, por ejemplo, líquido o polvo seco.

El kit puede comprender además un envase, tal como una bolsa, que contiene el dispositivo de aerosolización y el recipiente.

En vista de lo anterior, la presente invención implica procedimientos para tratar episodios agudos de y/o arritmias crónicas. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende un tratamiento agudo tras la detección de la arritmia auricular.

Este procedimiento de tratamiento da lugar a un perfil farmacocinético pulsátil y un efecto farmacodinámico transitorio que imita el efecto de una IV. Este procedimiento suministra al corazón concentraciones elevadas

de fármaco que son seguras y eficaces, mientras que la distribución al resto del organismo hace que el fármaco se diluya hasta niveles subterapéuticos. Este procedimiento es la vía más corta de administración al corazón, junto con la inyección intracardiaca. Esto proporciona la comodidad de la autoadministración como el enfoque "píldora en el bolsillo", pero la eficacia y el rápido inicio de acción de una IV. Aunque la administración de medicamentos por el pulmón para conseguir un efecto sistémico no es nueva, se pensaba que no sería eficaz para el corazón, debido al rápido paso del fármaco a través de él. El modelo PK/PD que origina esta invención muestra que la exposición al fármaco es suficiente para el efecto terapéutico a una dosis mucho menor en comparación con otras vías de administración. Este procedimiento garantiza que las concentraciones en plasma sean mucho más bajas que por vía oral/IV, lo que minimiza las interacciones farmacológicas y los efectos secundarios.

La presente divulgación se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no son limitativos y no restringen el alcance de la invención. Salvo que se indique lo contrario, todos los porcentajes, partes, etc. presentados en los ejemplos son en peso.

## Ejemplos

### 15 Ejemplo 1

#### Modelo analítico profético con verapamilo y lidocaína

Modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos publicados (Figura 4) mostrar las relaciones entre la concentración del fármaco en la sangre coronaria y el efecto coronario deseado. Se utilizó información sobre fármacos IV de la literatura publicada. HARRISON et al., "Effect of Single Doses of Inhaled Lignocaine on FEV1 and Bronchial Reactivity in Asthma", *Respir Med.*, 12:1359 - 6 >\_5 (Dec 1992). La información sobre el fármaco inhalado se simuló basándose en las propiedades conocidas de la absorción pulmonar de pequeñas moléculas.

La figura 5 muestra los diferentes perfiles de concentración temporal del fármaco administrado por vía IV e inhalatoria. Se seleccionó el verapamilo como ejemplo de fármaco cardiaco, ya que posee propiedades de control tanto de la frecuencia como del ritmo cardiaco y se utiliza a menudo para rescatar episodios agudos de arritmia (por ejemplo: taquicardia ventricular paroxística y fibrilación auricular paroxística).

La figura 6 también muestra diferentes perfiles de concentración temporal del fármaco administrado por IV y por vía inhalatoria. Se seleccionó la lidocaína como ejemplo de fármaco cardiaco. Este modelado PK/PD con lidocaína muestra la misma alta viabilidad.

### Ejemplo 2

#### 30 Efectos de la administración intratraqueal (IT) de compuestos antiarrítmicos en la respuesta ventricular de perros con fibrilación auricular inducida y taquicardia supraventricular (SVT)

##### Objetivo:

35 Evaluar los efectos/eficacia de fármacos antiarrítmicos comunes cuando se administran por vía pulmonar, sobre la respuesta electrofisiológica de perros anestesiados con fibrilación auricular y taquicardia supraventricular inducidas.

##### Modelos animales utilizados

##### Modelo de fibrilación auricular:

40 Anestesia/ Preparación quirúrgica: Se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico) para la administración del anestésico. Para la inducción de la anestesia, se administró a todos los animales sulfato de morfina (~ 2 mg/kg) y un bolo de alfa cloralosa (- 100 mg/kg) por vía intravenosa a través del catéter venoso. La anestesia se mantuvo con alfa cloralosa (35 - 75 mg/kg/hora IV), hasta la finalización del estudio (< 2 horas). Tras la inducción, los animales fueron intubados endotraquealmente y ventilados mecánicamente (- 12 respiraciones/minuto con un volumen corriente de 200 - 300 ml). Posteriormente, un corte en una vena yugular permitió la introducción de un cable de estimulación en la aurícula derecha. Se colocaron electrodos transtorácicos formando la derivación II del ECG. Para la administración del artículo de prueba/vehículo, se introdujo un catéter de 4F a través de la tráquea y se encajó en una pequeña vía aérea, y se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico).

45 Experimentos: Tras la instrumentación y la estabilización hemodinámica (durante al menos 15 minutos), se infundió fenilefrina de forma continua (2 ug/kg/min IV) para elevar la presión arterial sistémica y aumentar la actividad eferente vagal (parasimpática) durante todo el estudio. Aproximadamente 5 min después de la administración de este parasimpaticomimético se iniciaron los siguientes experimentos:

50 En primer lugar, se estimuló la aurícula derecha (20 V, 40 Hz, pulso de 4 ms) durante 15 minutos y, tras la interrupción de la estimulación, se produjo fibrilación auricular. Aproximadamente 3 minutos después de que se

detuviera el marcapasos y se observara fibrilación auricular, se administró a los animales vehículo (- 3 ml) por vía intratraqueal (IT); se anotó la duración entre las dosificaciones y, (si se observaba) el retorno al ritmo sinusal y/o la frecuencia ventricular. Las observaciones se realizaron durante un máximo de 10 minutos.

5 Posteriormente, se restableció la fibrilación auricular mediante ciclo(s) de estimulación de 15 minutos, como se ha descrito anteriormente. Una vez interrumpido el marcapasos y observada/estable la fibrilación auricular durante 3 minutos, se administró a los animales el vehículo o uno de los artículos de prueba, en forma de bolo (3 ml) directamente en una pequeña vía aérea a través del catéter intratraqueal. El vehículo era sólo agua. En el caso de la flecainida como artículo de prueba, la concentración fue de 15 mg de flecainida/3 ml de agua. Tras la dosificación, se anotó la duración entre el cese de la administración y, si se observaba, el retorno al ritmo sinusal y/o a la frecuencia ventricular; las observaciones se realizaron durante un máximo de 10 minutos. En total, se estudiaron tres grupos/artículos de prueba, y se asignaron hasta dos animales a cada grupo (n = 2/grupo): un grupo recibió acetato de flecainida (2 - 4 mg/kg, FLE), mientras que los demás recibieron diltiazem (0,25 - 0,50 mg/kg, DIL) o dofetilida (20 - 60 ug/kg, DOF); sólo se administró un artículo de prueba por animal. Los protocolo(s) experimental(es) se resume(n) en la figura 7.

#### 15 Modelo de taquicardia supraventricular:

Anestesia/ Preparación quirúrgica: Se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico) para la administración de anestésico(s). Para la inducción de la anestesia, se administró a todos los animales una combinación de diazepam (- 0,5 mg/kg) y ketamina (~ 10 mg/kg) por vía intravenosa a través de este catéter venoso. La anestesia se mantuvo hasta la finalización del estudio con una infusión intravenosa de pentobarbital (5 - 15 mg/kg/h). Tras la inducción, los animales fueron intubados por vía endotraqueal<sup>A</sup> y ventilados mecánicamente (~ 12 respiraciones/min con un volumen corriente de 200 - 300 ml).

20 Posteriormente, un corte en una vena yugular permitió la introducción de un cable de estimulación en la aurícula derecha. Del mismo modo, para la monitorización de la presión arterial, se introdujo un catéter micromanométrico de estado sólido (Millar Instruments) en la raíz aórtica a través de un corte sobre una arteria (por ejemplo, femoral, carótida). Se colocaron electrodos transtorácicos formando la derivación II del ECG. Para la administración del vehículo/artículo de prueba, se introdujo un catéter de 4F a través de la tráquea y se encajó en una pequeña vía aérea, y se colocó un catéter venoso en un vaso periférico (es decir, cefálico).

30 Experimentos: Tras la instrumentación/estabilización hemodinámica (durante al menos 15 minutos), se estableció un marcapasos auricular derecho (5 - 10 V, 40 Hz, pulsos de 2 ms) para inducir taquicardia supraventricular (SVT); el marcapasos y la SVT se mantuvieron durante toda la duración de los experimentos. Aproximadamente 5 minutos después del inicio de la taquicardia supraventricular y mientras se monitorizaban continuamente el ECG/presión arterial, se administraron a los animales tres dosis escalonadas (una cada vez) de un artículo de prueba; cada dosis se administró en forma de bolo (~ 3 ml) directamente en una pequeña vía aérea a través del catéter intratraqueal (IT). Tras la dosificación, se controlaron la frecuencia cardíaca (HR) y la respuesta de la presión arterial durante 15 minutos.

35 Posteriormente (una vez que se había registrado la respuesta a tres dosis IT), se permitió la recuperación hemodinámica durante aproximadamente 30 minutos, y se volvió a evaluar la respuesta electrocardiográfica/hemodinámica a la dosis más alta de partícula de prueba; sin embargo, a efectos de comparación, esta dosis se administró por vía intravenosa (IV).

40 En general, se estudiaron dos grupos/artículos de prueba, y se asignaron hasta dos animales a cada grupo (n = 2/grupo): un grupo recibió esmolol HCL (0,5 - 1,0 mg/kg, ESM), mientras que el otro recibió adenosina (0,25 - 1,0 mg/kg, ADN); sólo se administró un artículo de prueba a cada animal. Los protocolo(s) experimental(es) se resume(n) en la figura 8.

#### Observaciones:

##### 45 Fibrilación auricular:

Entre los tres artículos de prueba (flecainida, diltiazem y dofetilida) estudiados, tanto la flecainida como el diltiazem convirtieron rápidamente la fibrilación auricular en ritmo sinusal normal, mientras que la dofetilida ralentizó marginalmente la frecuencia ventricular.

50 Vehículo: La figura 9 muestra al perro en fibrilación auricular antes de la administración del vehículo o del artículo de prueba. La figura 10 muestra un ejemplo del vehículo que no tiene ningún efecto sobre la arritmia. El vehículo administrado en los mismos volúmenes que los artículos de prueba no tuvo ningún efecto sobre la arritmia.

55 Flecainida: A dosis pulmonares de entre 2 - 4 mg/kg de peso corporal, la flecainida convirtió la fibrilación auricular inducida en ritmo sinusal normal. Grandes dosis del fármaco también provocaron una disminución de la frecuencia ventricular. No se observó ningún descenso o un descenso mínimo de la presión arterial media. Ninguno de los perros presentó efectos adversos conocidos como proarritmia. Véanse las figuras 11 y 12.

Diltiazem: A dosis pulmonares de 0,25 mg/kg de peso corporal, el diltiazem convirtió la fibrilación auricular inducida en ritmo sinusal normal y también prolongó el PQ. La frecuencia cardiaca también disminuyó ligeramente. Sin embargo, se produjo un descenso notable de la presión arterial media (MAP). Véase la figura 13.

- 5 Dofetilida: En cierres pulmonares escalonados de 10 - 40 mcg/kg de peso corporal, la dofetilida causó una reducción menor de la frecuencia cardiaca.

Taquicardia supraventricular (SVT):

- 10 Diltiazem: El diltiazem administrado por vía pulmonar e IV fue comparable en todos los aspectos. La presión arterial media (MAP) descendió significativamente en ambos casos, lo que se atribuyó directamente a la dosis del fármaco. El diltiazem también prolongó el intervalo PR, lo que indica que el fármaco administrado por vía IV o pulmonar tiene la capacidad de corregir la SVT a ritmo sinusal normal. El momento del cambio electrofisiológico fue comparable entre IV y pulmonar. Véanse las figuras 14 y 15.

Esmolol: Se demostró que dosis elevadas de esmolol producían un bloqueo AV de 2º grado a dosis más bajas y que también afectaban a los intervalos PR en los trazados del ECG. Véanse las figuras 16 - 20.

- 15 Sin embargo, dosis superiores de esmolol a 1,0 mg/kg no produjeron los mismos efectos electrofisiológicos. Cabe destacar que el esmolol administrado por vía pulmonar no provocó un descenso de la MAP en ninguna de las dosis.

- 20 Adenosina: La adenosina administrada por vía pulmonar no tuvo ningún efecto sobre el corazón. Se sabe que la adenosina se metaboliza de forma diferente en las distintas especies, y no está claro si el efecto se debió a la administración localizada de adenosina o a que el modelo no era lo suficientemente sensible.

Sumario

- 25 Se observó un efecto cardiovascular claro del diltiazem, la flecainida y un efecto probable del esmolol y la dofetilida cuando se administraron por vía intratraqueal. Estos fármacos comprenden cuatro clases divergentes de agentes químicos y farmacológicos. Aunque no se observó una respuesta clara con la adenosina, se sigue considerando que merece la pena evaluarla en modelos animales más específicos. Las respuestas imitaron cualitativamente las de la vía IV y los efectos fisiológicos conocidos de todos los artículos de prueba para diltiazem, flecainida y esmolol. Es posible que exista alguna propiedad física o fisicoquímica de la adenosina que impida su absorción por vía traqueal en este modelo animal. Además, no cabe esperar que la administración en una única vía respiratoria pequeña produzca la misma exposición que la administración por inhalación, en la que la superficie de difusión sería muchos órdenes de magnitud mayor,

- 30 Estos estudios confirman los efectos fisiológicos de sustancias químicas divergentes sobre la función cardiovascular. La vía de administración intratraqueal presenta 3 ventajas potenciales. (1) Es la vía más corta desde el punto de administración hasta el órgano diana: el corazón. (2) Hay menos dilución, por lo que cabe esperar una mayor concentración en el órgano diana. (3) Se produciría una reducción del metabolismo (es decir, un efecto de primer paso), ya que no hay ningún órgano (por ejemplo, el hígado) para metabolizar entre el lugar de administración y el órgano diana.

**Ejemplo 3**

Evaluación preliminar de la solubilidad y el sabor de agentes farmacéuticos antiarrítmicos administrados en aerosol

- 40 Objetivo:

Evaluar las solubilidades de acetato de flecainida y clorhidrato de diltiazem en agua y evaluar la aceptabilidad del sabor y regusto de estos dos fármacos para su administración como aerosoles líquidos.

Experimento y observaciones:

Estudios previos a la formulación:

- 45 La solubilidad del diltiazem fue >90 mg/ml a temperatura ambiente. El pH de una solución de 3,5 mg/ml de diltiazem en agua era de 6,7. A 50 mg/ml, una solución de diltiazem en agua era aproximadamente 80 % a isotónica.

- 50 La solubilidad de la flecainida era de aproximadamente 30 mg/ml a temperatura ambiente. El pH de una solución de 2,6 mg/ml de flecainida en agua era de 5,0. A 30 mg/ml, una solución de flecainida en agua era aproximadamente 50 % a isotónica.

Se prepararon las siguientes concentraciones de solución para la evaluación del sabor: (1) clorhidrato de diltiazem - 50 mg/ml de solución en agua destilada; y (2) acetato de flecainida - 30 mg/ml de solución en agua destilada. Las soluciones eran claras, sin partículas visibles.

Dispositivo de inhalación:

5 Se utilizó el dispositivo Aeroneb®GO porque es un dispositivo fácil de usar desarrollado específicamente para pacientes que requieren terapia respiratoria dentro y fuera del domicilio. El dispositivo puede ser utilizado por pacientes de todas las edades (desde lactantes hasta adultos) y aerosoliza soluciones destinadas a la inhalación. Aeroneb® Go funciona con un controlador de pared de CA o con un paquete de baterías, y se puede limpiar con agua y jabón. Puede obtener más información sobre este dispositivo en [www.aerogen.com](http://www.aerogen.com).

10 Procedimiento de inhalación:

Voluntarios:

Número de sujetos: 2 voluntarios varones sanos

Voluntario - 1: edad - 48

Voluntario - 2: edad - 63

15 Pruebas con nebulizador:

Se vertió agua en el vaso del nebulizador y se encendió el nebulizador. La nube visible de aerosol generada al encender el nebulizador se trató como un estándar cualitativo de aerosol.

Acetato de flecainida:

20 Se vertió aproximadamente 1 ml de la solución de 30 mg/ml en el vaso del nebulizador. Se encendió el nebulizador y el aerosol resultante fue similar pero no tan denso como el aerosol formado con el agua sola.

A continuación, se colocó el nebulizador en la boca y se encendió. La inhalación pulmonar profunda se realizó a través del nebulizador. Se inhalaron unos 40 µl (~ 1,2 mg de acetato de flecainida) de la solución de prueba. La dosis inhalada era de naturaleza subterapéutica, ya que era mucho menor que los 100 mg habituales administrados en comprimidos. El acetato de flecainida también está disponible como inyección IV en Europa con una concentración de 10 mg/ml en ampollas de 15 ml.

25 Clorhidrato de Diltiazem:

Se vertió aproximadamente 1 ml de la solución de 50 mg/ml en el vaso del nebulizador. Se encendió el nebulizador y el aerosol resultante fue similar pero no tan denso como el aerosol formado con el agua sola.

30 A continuación, se colocó el nebulizador en la boca y se encendió. La inhalación pulmonar profunda se realizó a través del nebulizador. Se inhalaron unos 40 µl (- 2 mg de clorhidrato de diltiazem) de la solución de prueba. La dosis inhalada era de naturaleza subterapéutica, ya que era mucho menor que la inyección intravenosa comercializada en EE.UU. como 5 mg/ml en viales de 5 ml.

Conclusiones y observaciones:

35 1. Las soluciones de prueba con características de aerosol visible eran similares entre sí, pero no tan densas como el agua.

2. Acetato de flecainida: La opinión sobre el sabor de ambos voluntarios fue muy similar. a. Sabor: Sabor ligeramente amargo que se siente en la parte posterior de la lengua; b. Retrogusto: A los 5 minutos de la maniobra de inhalación, el regusto era nulo o escaso.

40 3. Clorhidrato de diltiazem: Se inhaló agua para eliminar cualquier residuo de flecainida. La opinión sobre el sabor de ambos voluntarios fue muy similar. a. Sabor: Sabor ligeramente amargo que se siente en la parte posterior de la lengua b. Retrogusto: A los 5 minutos de la maniobra de inhalación, el regusto era nulo o escaso.

45 4. Otras observaciones: a. No se sintió sensación de quemazón en la boca, garganta o pulmones b. No se observaron efectos adversos visibles. Ambos voluntarios descansaron durante 60 minutos después de la dosificación.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiarrítmico para su uso en el tratamiento de la arritmia auricular en un sujeto que lo necesita, en el que la composición se administra al sujeto por inhalación, en el que el agente antiarrítmico entra primero en el corazón por la vena pulmonar a la aurícula izquierda, en el que una cantidad diaria de agente farmacéutico antiarrítmico administrado oscila entre 0,1 mg y 600 mg, en el que una cantidad de agente antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración, en el que la administración comprende la administración de gotas nebulizadas que comprenden el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico, en el que las gotas nebulizadas tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10  $\mu\text{m}$ , y en el que el agente antiarrítmico se selecciona del grupo que consiste en: antiarrítmicos de clase Ia, clase Ib, clase Ic, clase II y clase III, una sal del mismo y un solvato del mismo.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente antiarrítmico tiene una concentración en el seno coronario del corazón entre 0,1 mg/l y 60 mg/l a los 2,5 minutos de iniciada la administración.
3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad diaria del agente antiarrítmico administrada a los pulmones es de 3 mg a 200 mg.
4. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en la que la administración comprende de 1 a 6 inhalaciones.
5. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que la arritmia auricular comprende taquicardia, tal como taquicardia supraventricular, taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular, fibrilación auricular paroxística, episodios agudos en fibrilación auricular persistente y permanente, aleteo auricular, aleteo auricular paroxístico o fibrilación auricular solitaria.
6. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que la administración comprende administrar una solución nebulizada que comprende el agente antiarrítmico.
7. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que la cantidad eficaz del agente antiarrítmico es subterapéutica cuando se diluye por volumen sanguíneo total, en la que la cantidad del agente antiarrítmico se determina por LC - MS.
8. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en la que el agente farmacéutico antiarrítmico comprende un antiarrítmico de clase Ia, Ib o Ic.
9. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en la que el agente farmacéutico antiarrítmico comprende un antiarrítmico de clase II.
10. La composición para su uso según la reivindicación 9, en la que el antiarrítmico de clase II es esmolol.
11. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en la que el agente antiarrítmico es autoadministrado por el paciente.
12. Un kit, que comprende:  
 un receptáculo de dosis unitaria que contiene una composición que comprende un agente antiarrítmico y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición está en forma líquida y se administra al paciente por inhalación de tal manera que el agente antiarrítmico entra primero en el corazón por la vena pulmonar hasta la aurícula izquierda, y se administra a las arterias coronarias, en el que una cantidad diaria del agente antiarrítmico administrado durante una única inhalación o varias inhalaciones oscila entre 0,1 mg a 600 mg, en el que la administración comprende la administración de gotas nebulizadas que comprenden el al menos un agente farmacéutico antiarrítmico, en el que las gotas nebulizadas tienen un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 10  $\mu\text{m}$ , en el que una cantidad del agente antiarrítmico alcanza su punto máximo en el seno coronario del corazón en un tiempo que oscila entre 10 segundos y 30 minutos desde el inicio de la administración, y en el que el agente antiarrítmico se selecciona del grupo que consiste en: antiarrítmicos de clase Ia, clase Ib, clase Ic, clase II y clase III, una sal de los mismos y un solvato de los mismos; y un nebulizador.
13. El kit de la reivindicación 12, en el que el nebulizador comprende un nebulizador de malla vibratoria.
14. El kit de la reivindicación 12, en el que el nebulizador comprende un nebulizador de chorro.

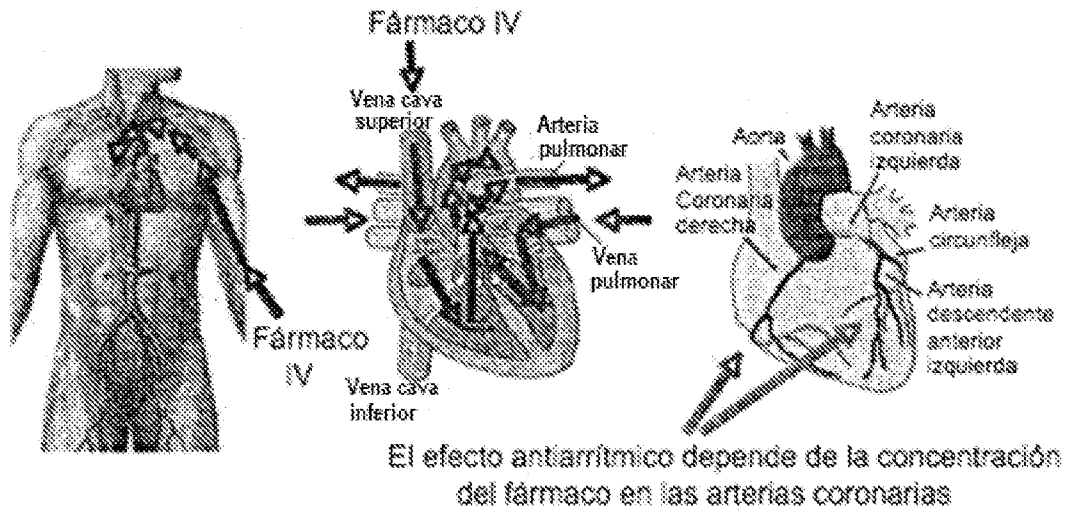


FIG. 1 (Técnica anterior)

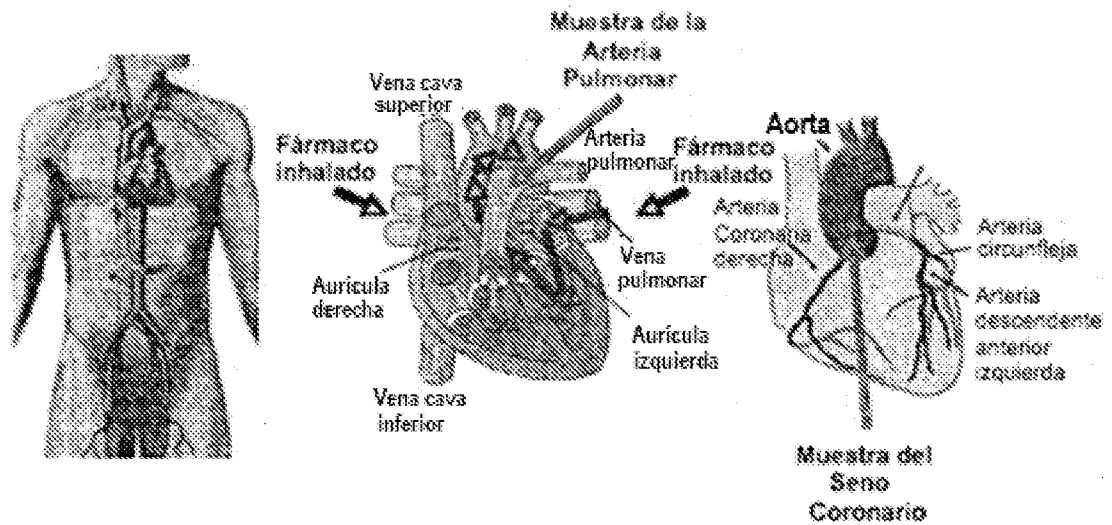
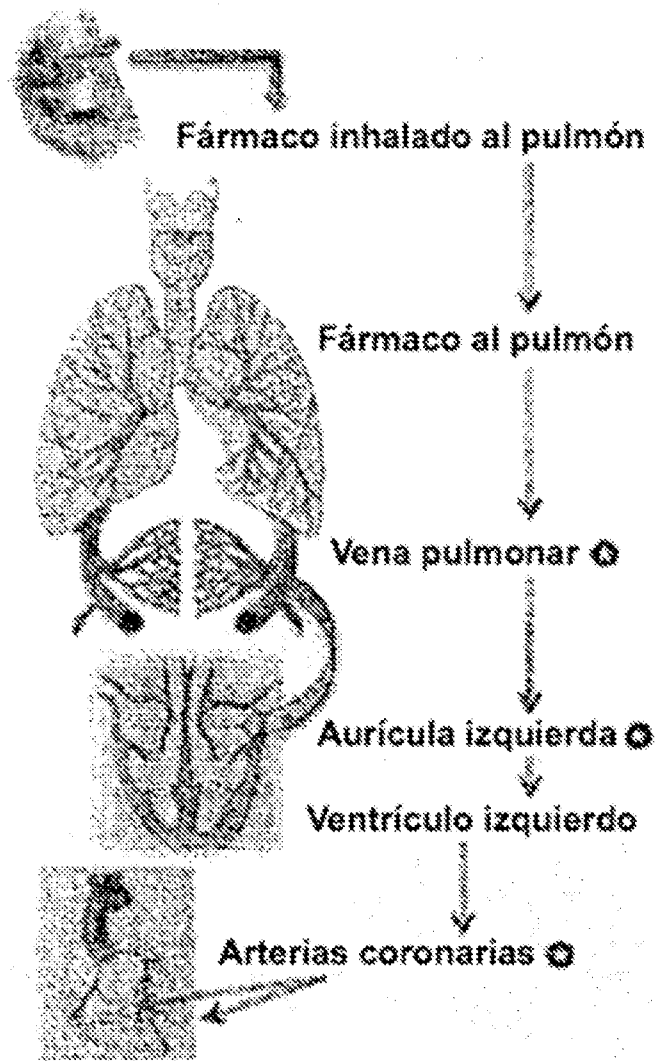


FIG. 2A



**FIG. 2B**

Fármaco	Log P	Solubilidad en lípidos	Absorción $t_{1/2}$ (min)
Verapamilo	2,2	Alta	> 100 min
Diltiazem	2,79	Alta	> 100 min

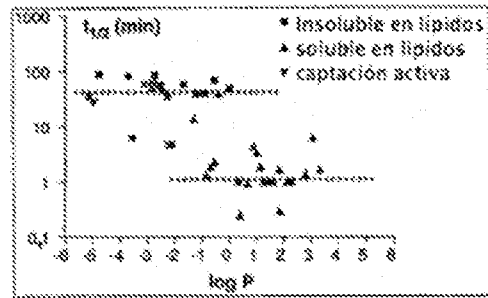


FIG. 3

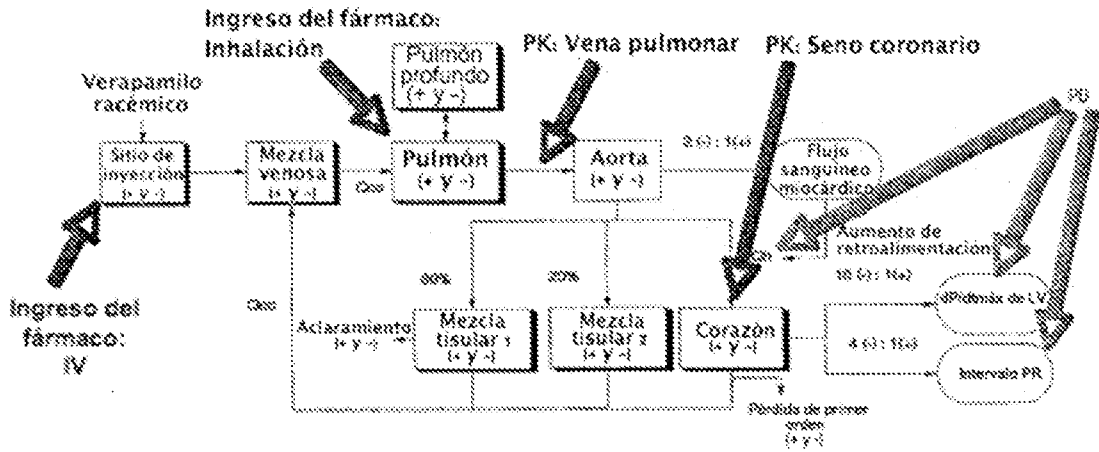


FIG. 4

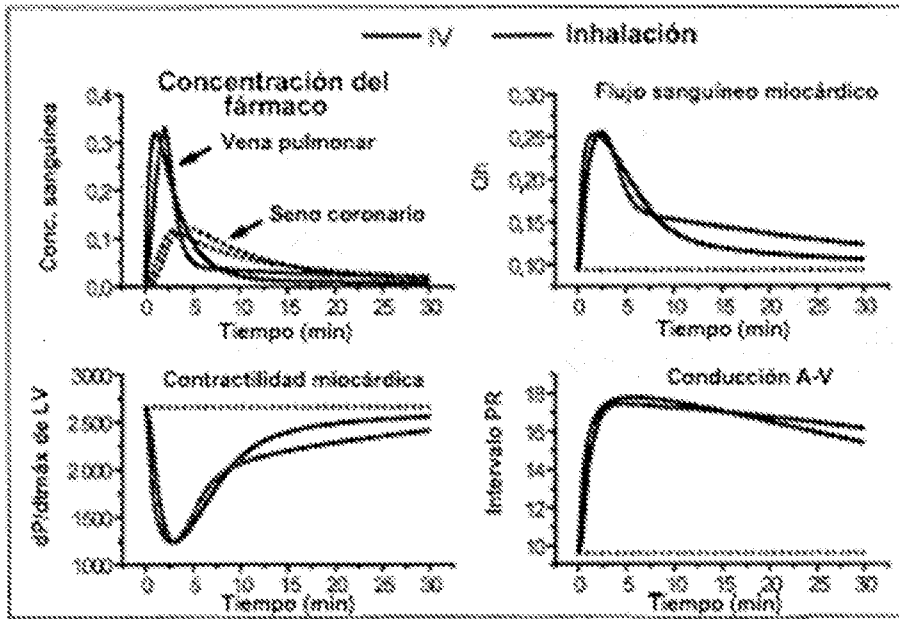


FIG. 5

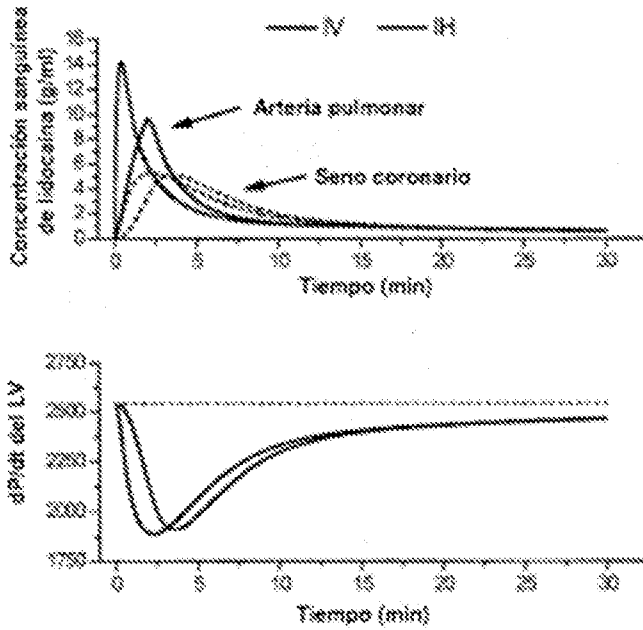


FIG. 6

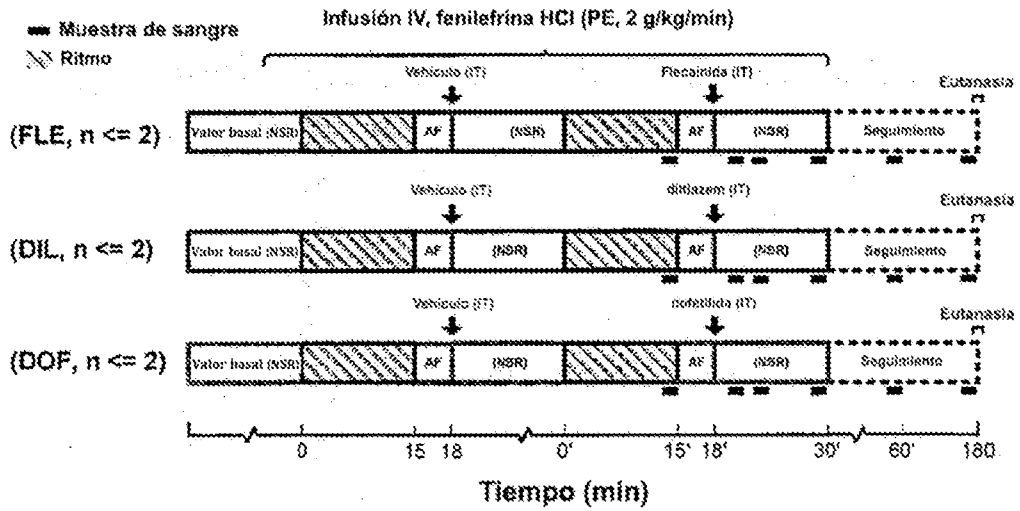


FIG. 7

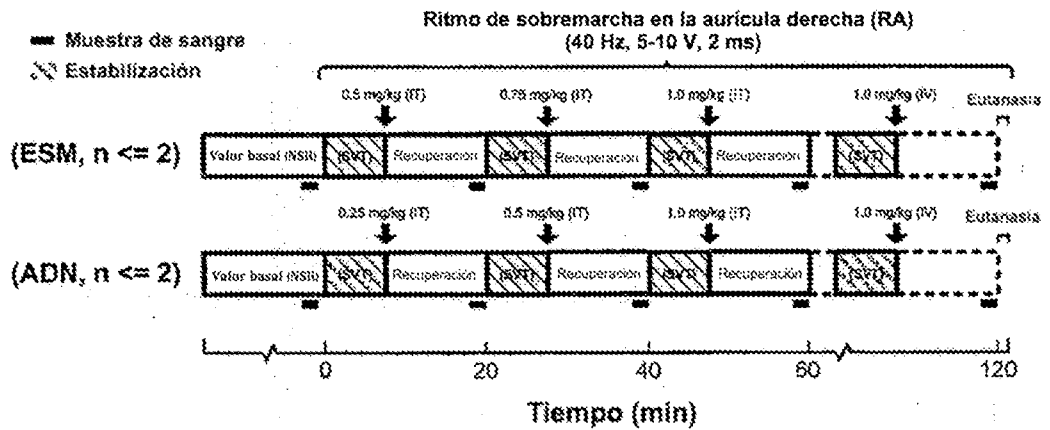


FIG. 8

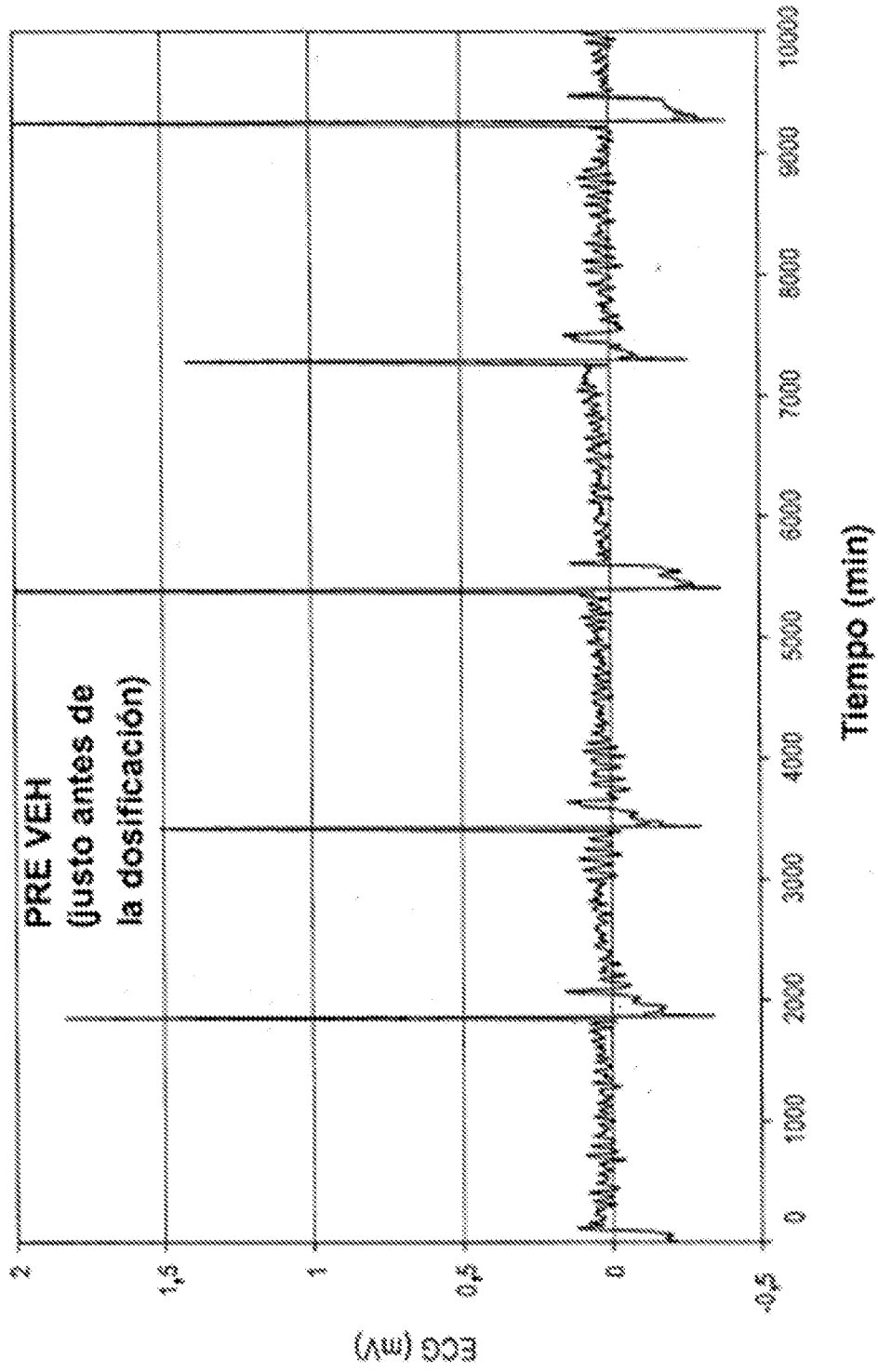


FIG. 9

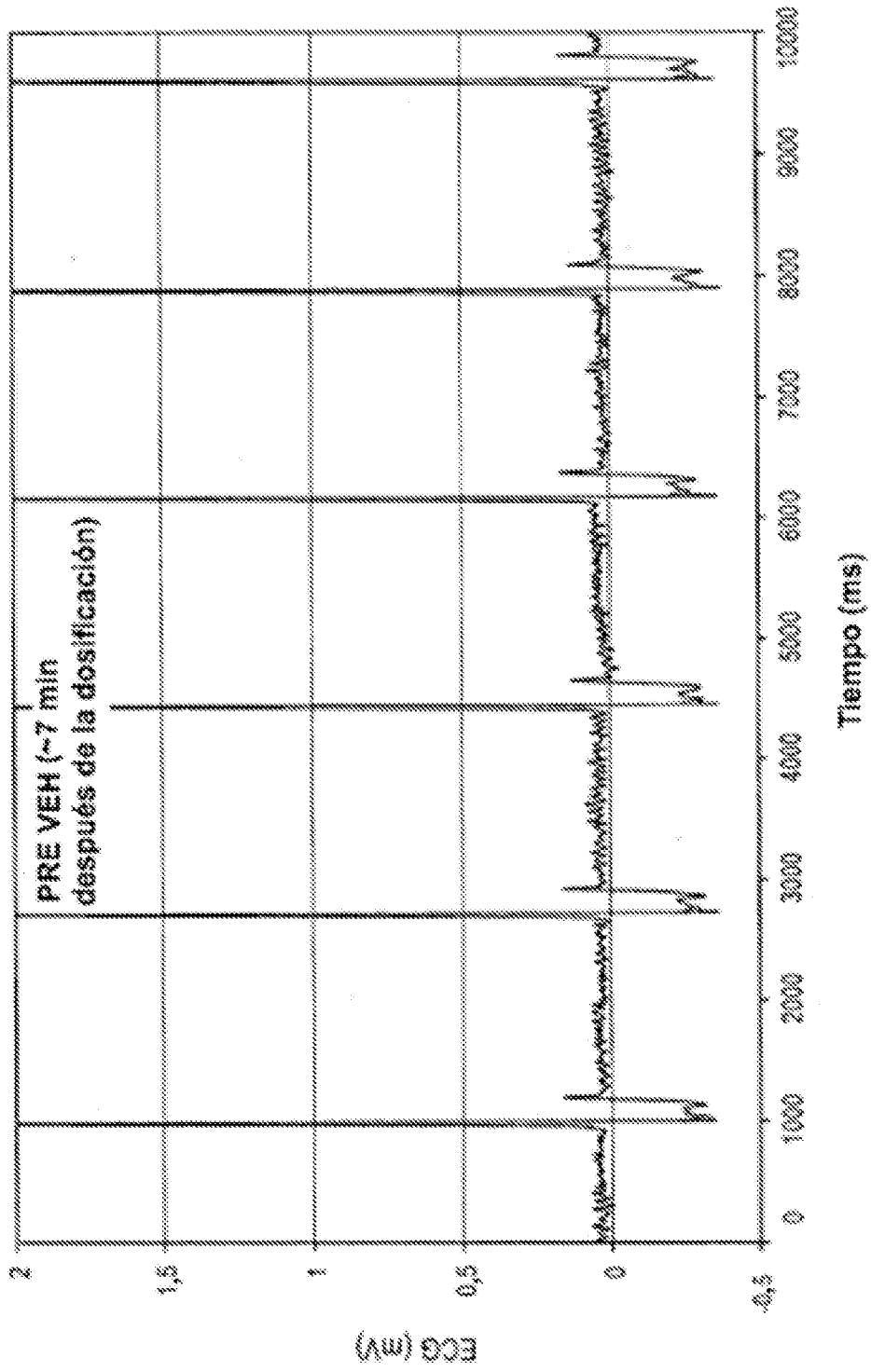
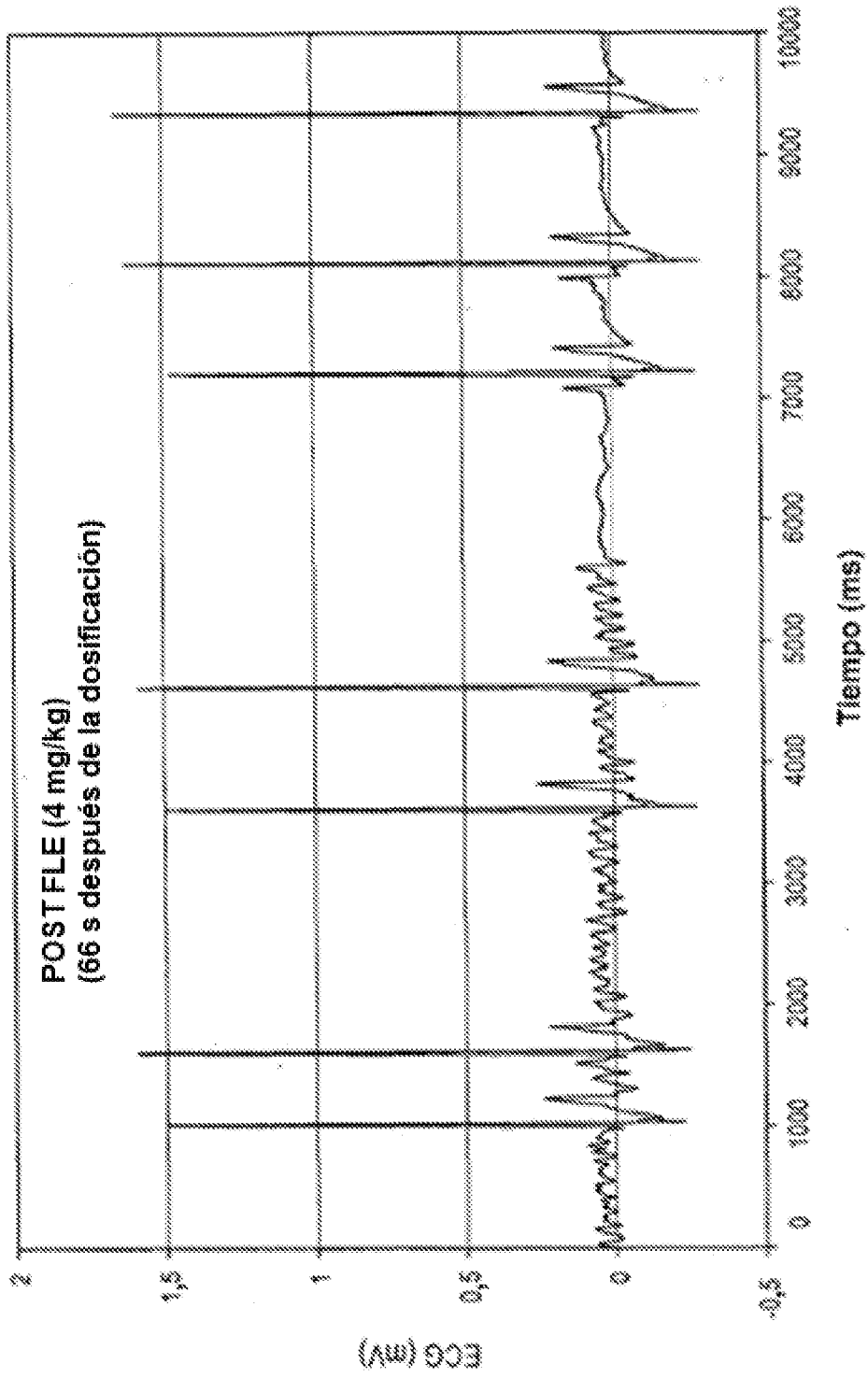


FIG. 10



**FIG. 11**

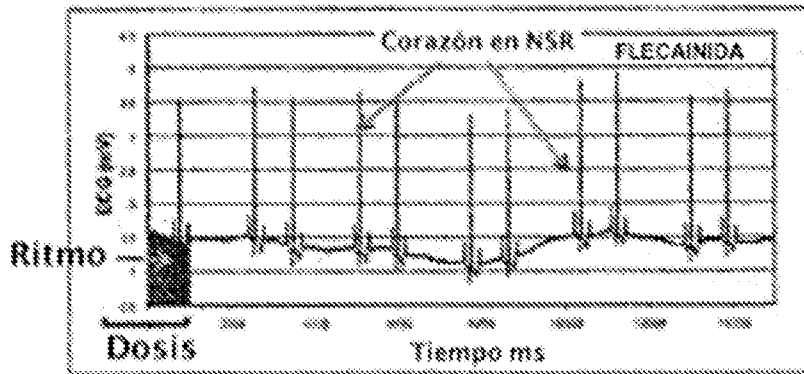


FIG. 12

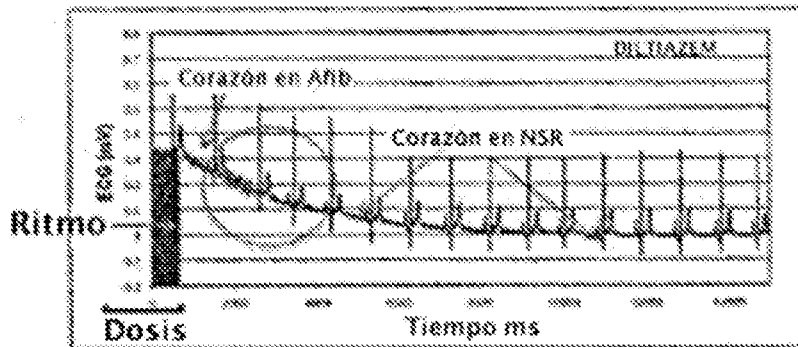


FIG. 13

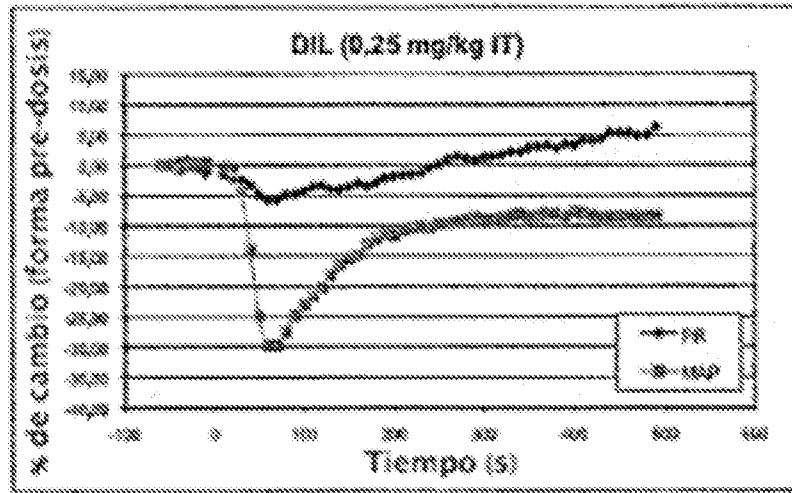


FIG. 14

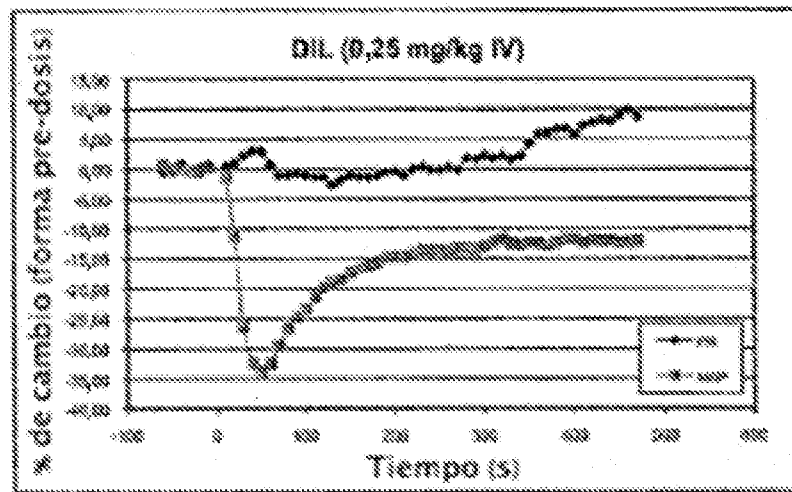


FIG. 15

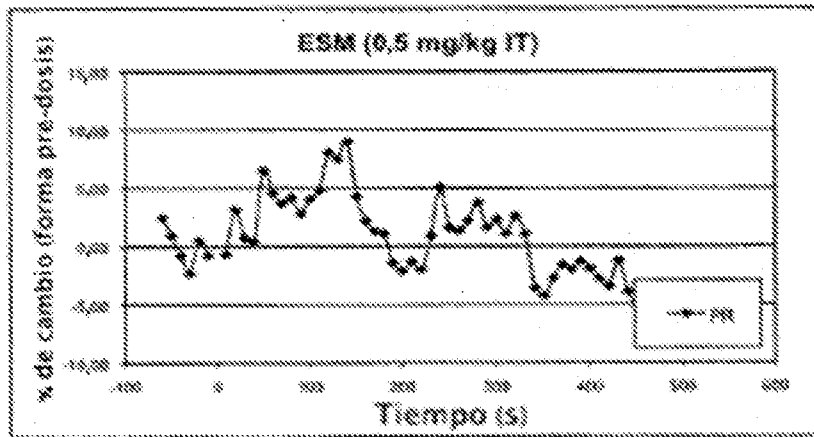


FIG. 16

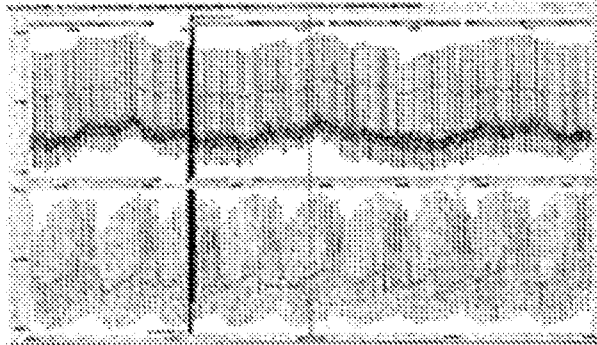


FIG. 17

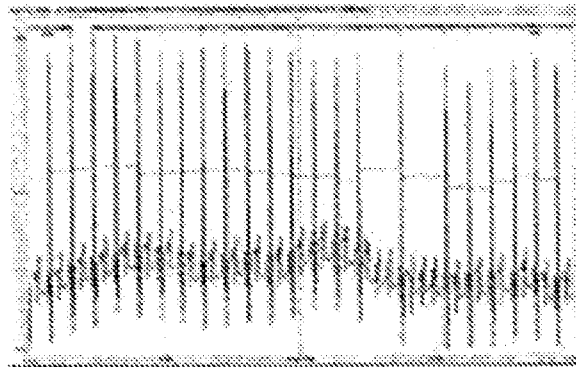


FIG. 18

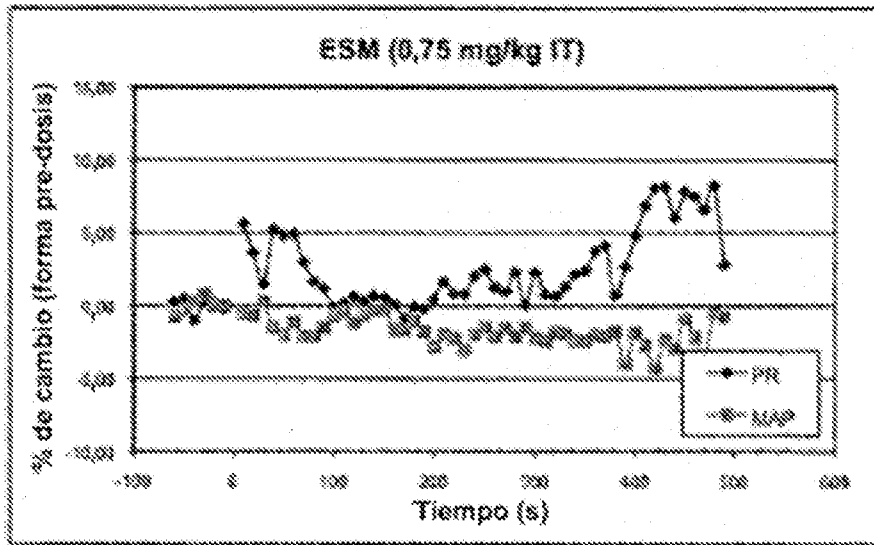


FIG. 19

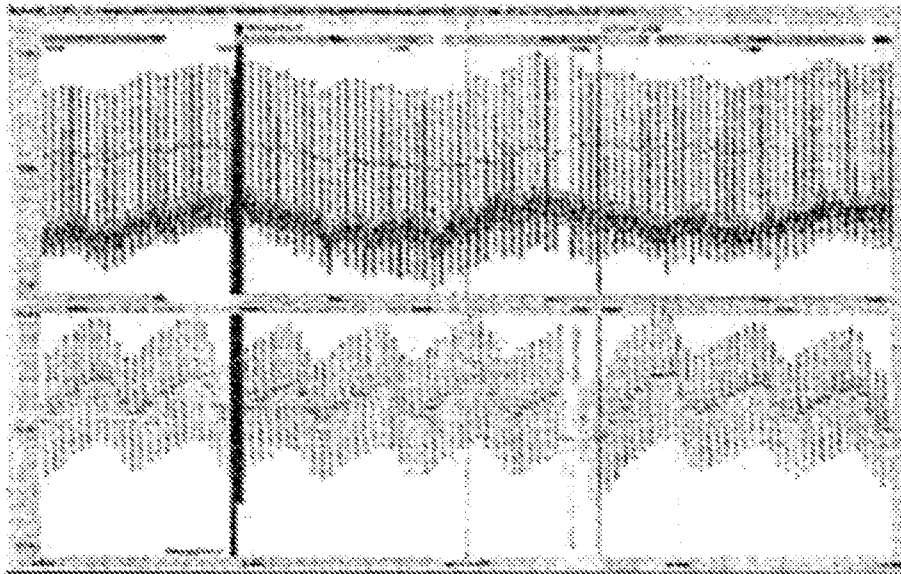


FIG. 20