



No. 13-284465-00000-0000

Fecha: 2013-12-04 12:32:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA LA
ADMINISTRACIÓN DE DOS O MAS AGENTES ACTIVOS
EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____ PEARL THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO _____ Redwood Cyty, Estado de California, E.U.A.

74. **APODERADO** _____ LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____ 04 DIC. 2013 2013



No. 13-284465- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 12:32:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO SE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ US2011/036868	Fecha 17/05/2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/158166 A1	Fecha 22/11/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DOS O MÁS AGENTES ACTIVOS EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A01N 25/00			
5	SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor.	Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria
PEARL THERAPEUTICS, INC.		IDENTIFICACIÓN	TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		200 Saginaw Drive	No. TELÉFONO
CIUDAD		Redwood City, Estado de California, E.U.A.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1	VER LISTA ADJUNTA		
2			
3			
4			
5			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1			
2			
3			
4			
5			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON		IDENTIFICACIÓN C.C. 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.	
DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO	285 7460
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	info@castillograu.c
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER	om

PEARL THERAPEUTICS, INC.

PCT/US2011/036868

Inventores:

VEHRING, Reinhard; (CA).
10935 40A Avenue, Edmonton, Alberta, Canadá

HARTMAN, Michael Steven; (US).
412 Richmond Drive #4, Milbrane, California, E.U.A.

LECHUGA-BALLESTEROS, David; (US).
1897 Blossom Hill Road, San Jose, California, E.U.A.

SMITH, Adrian Edward; (US).
2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, California, E.U.A.

JOSHI, Vidya B.; (US).
812 Seal Pointe Drive, Redwood City, California, E.U.A.

DWIVEDI, Sarvajna Kumar; (US)
409 Whisper Lane, Redwood City, California, E.U.A.

WHEN RECORDED RETURN TO:

PATENT APPLICATION
Docket No.: 49742/404

Stoel Rives LLP
600 University Street, Suite 3600
Seattle, Washington 98101

ASSIGNMENT

We, REINHARD VEHRING of 10935 40A Avenue, Edmonton, Alberta T6C 0T1; MICHAEL STEVEN HARTMAN of 412 Richmond Drive #4, Millbrae, CA 94030; DAVID LECHUGA-BALLESTEROS of 1879 Blossom Hill Road, San Jose, CA 95124; ADRIAN EDWARD SMITH of 2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, CA 94062; VIDYA B. JOSHI of 812 Seal Pointe Drive, Redwood City, CA 94065; and SARVAJNA KUMAR DWIVEDI of 409 Whisper Lane, Redwood City, CA 94065, have invented the inventions described the following patent applications: United States Application Serial No. 13/109,884, entitled COMPOSITIONS, METHODS & SYSTEMS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF TWO OR MORE ACTIVE AGENTS, filed on May 17, 2011; and International Application No. PCT/US11/36868, entitled COMPOSITIONS, METHODS & SYSTEMS FOR RESPIRATORY DELIVERY OF TWO OR MORE ACTIVE AGENTS, filed on May 17, 2011.

The Assignee, Pearl Therapeutics, Inc., 200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, desires to secure the entire right, title and interest therein.

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which we hereby acknowledge, we HEREBY ASSIGN TO THE ASSIGNEE:

The entire right, title and interest in said inventions in the above-identified patent applications and in all divisions, continuations and continuations-in-part of said applications, or reissues or extensions of letters patent or patents granted thereon, and in all corresponding applications filed in the United States and in countries foreign to the United States, including all divisions, continuations and continuations-in-part of said applications, and in all patents issuing thereon,

5

including all reissues, or extensions of said patents, in the United States and foreign countries.

The right to file foreign patent applications on said inventions in its own name, wherever such right may be legally exercised, including the right to claim the benefits of the International Convention for such applications.

We hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks, and such Patent Office officials in foreign countries as are duly authorized by their patent laws to issue patents, to issue any and all patents on said inventions to the Assignee as the owner of the entire interest, for the sole use and benefit of the Assignee, its successors, assigns and legal representatives.

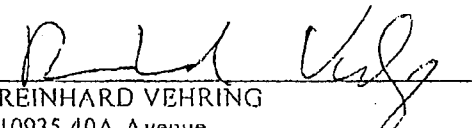
We hereby agree, without further consideration and without expense to us, to sign all lawful papers and to perform all other lawful acts which the Assignee may request of us to make this Assignment fully effective, including, by way of example but not of limitation, the following:

Prompt execution of all original, divisional, substitute, reissue, and other United States and foreign patent applications on said inventions, and all lawful documents requested by the Assignee to further the prosecution of any of such patent applications.

Cooperation to the best of our ability in the execution of all lawful documents, the production of evidence, nullification, reissue, extension, or infringement proceedings involving said inventions.

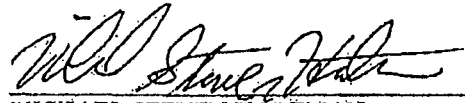
This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

DATED this 31 day of July, 2011.


REINHARD VEHRING
10935 40A Avenue
Edmonton, Alberta
T6C 0T1, Canada

This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

DATED this 02 day of August, 2011.



MICHAEL STEVEN HARTMAN
412 Richmond Drive #4
Millbrae, CA 94030

7

This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

DATED this 26 day of JULY, 2011.



DAVID LECHUGA-BALLESTEROS
1879 Blossom Hill Road
San Jose, CA 95124

8

This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

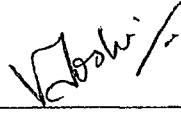
DATED this 19th day of August 2011.


ADRIAN EDWARD SMITH
2 Wilmington Acres Court
Emerald Hills, CA 94062

9

This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

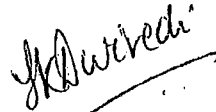
DATED this 27th day of JULY, 2011.



VIDYA B. JOSHI
812 Seal Pointe Drive
Redwood City, CA 94065

This assignment and agreement shall be binding upon our heirs and legal representatives.

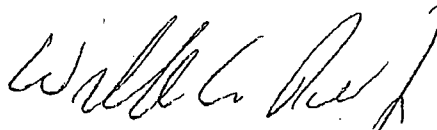
DATED this 02 day of AUGUST, 2011.



SARVAJNA KUMAR DWIVEDI
409 Whisper Lane
Redwood City, CA 94065

This Assignment is hereby acknowledged and accepted.

DATED this 19 day of August, 2011.



For: Pearl Therapeutics, Inc.
Name: William E Piant Jr
Title: V.P. Finance

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 12 / 04 AAAA MM DD		Recorrido: 2
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-284465	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD Anexo Contiene un total de 2 Archivos, 2 en Formato pdf, las Cales fueron procesados Folio 11. CD

Gresda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 124656

Bogotá D.C., Diciembre 04 de 2013 - 09:57:09

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	457321126	04/12/2013	8.300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284465-00000-0000

Fecha: 2013-12-04 12:32:14 Dep. 2020 DIR. NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 4 de 2013 - 09:57:12



No. 13-284465- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 12:32:14 Dep. 2020 DIR NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U1

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

1/32

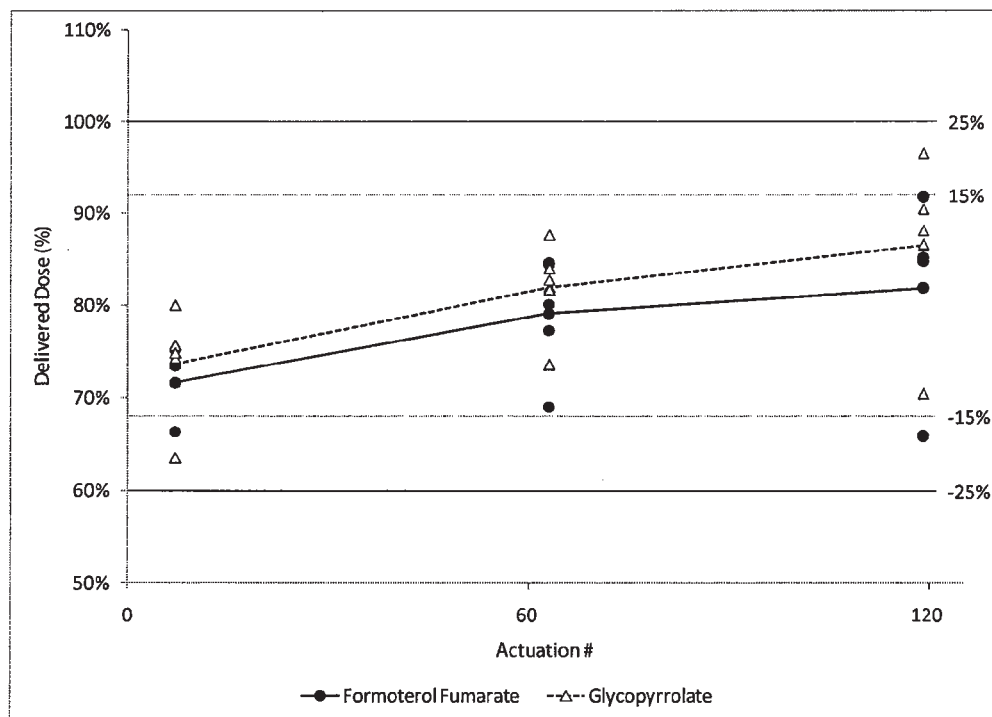


FIG. 1

2/32

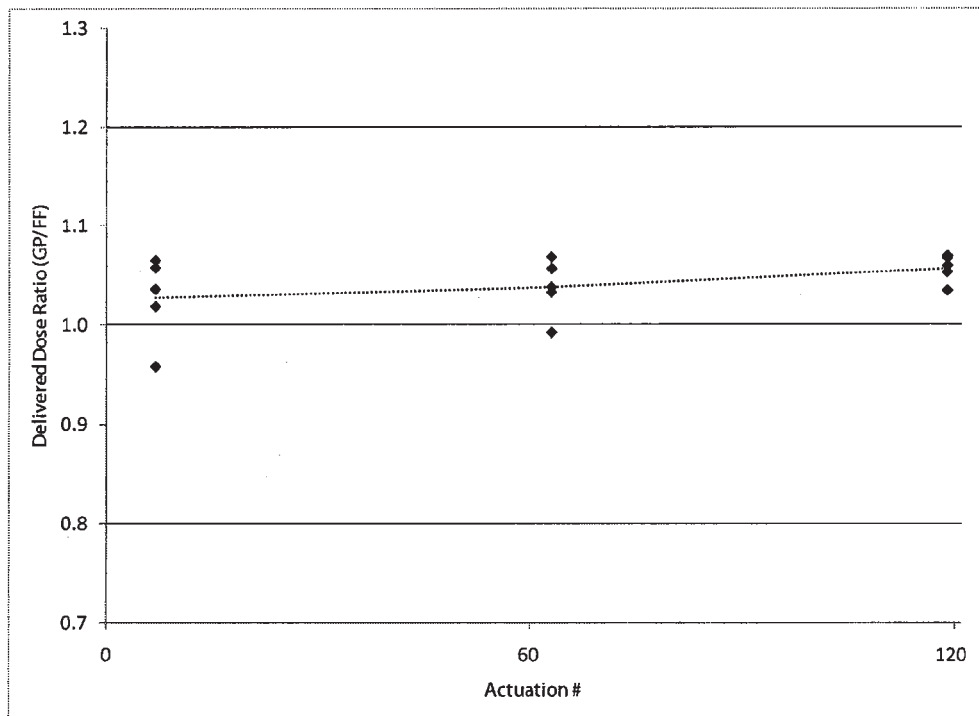


FIG. 2

3/32

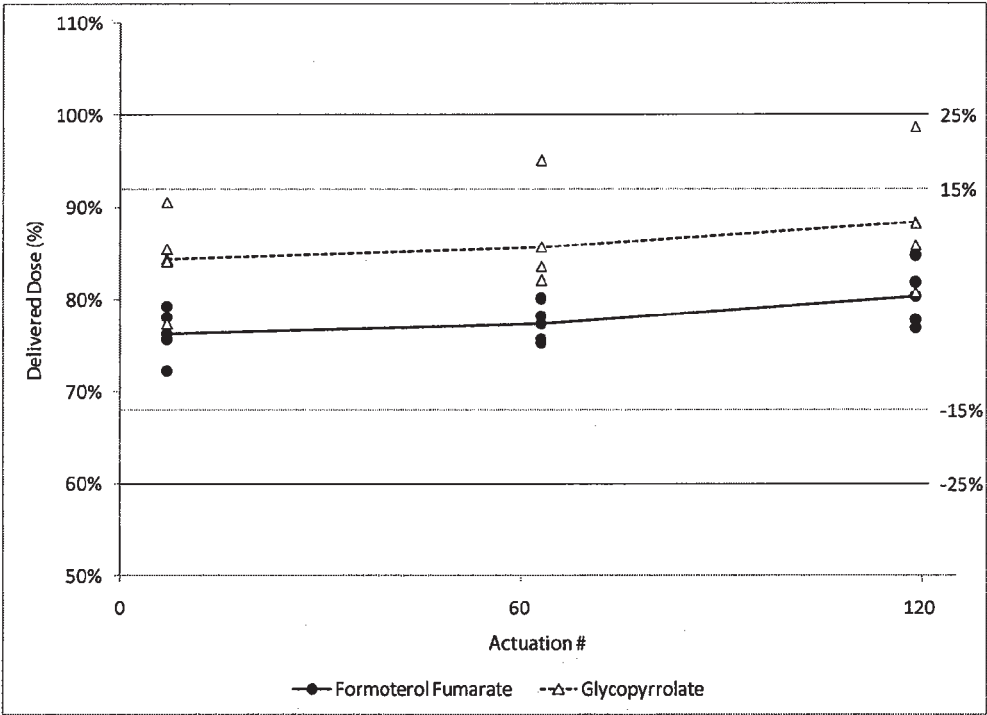


FIG. 3

4/32

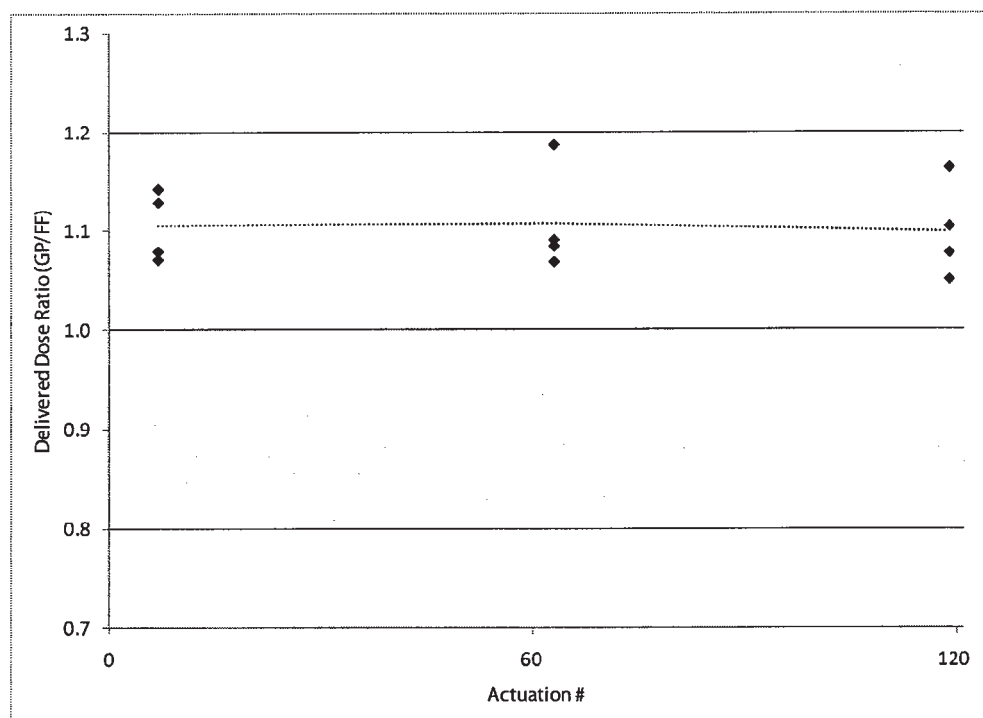


FIG. 4

5/32

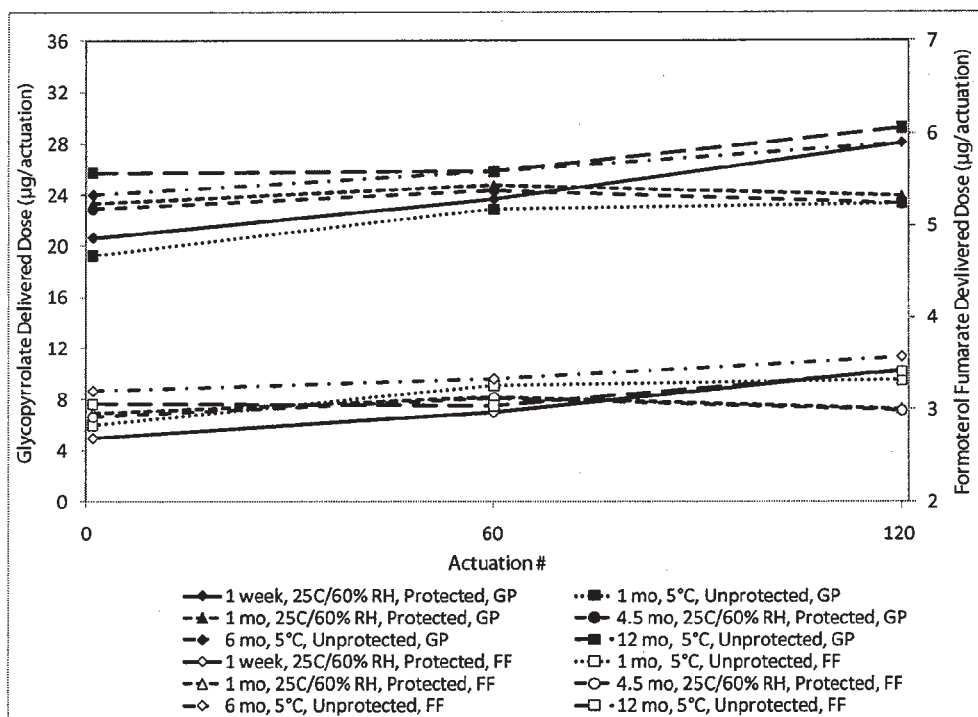


FIG. 5

6/32

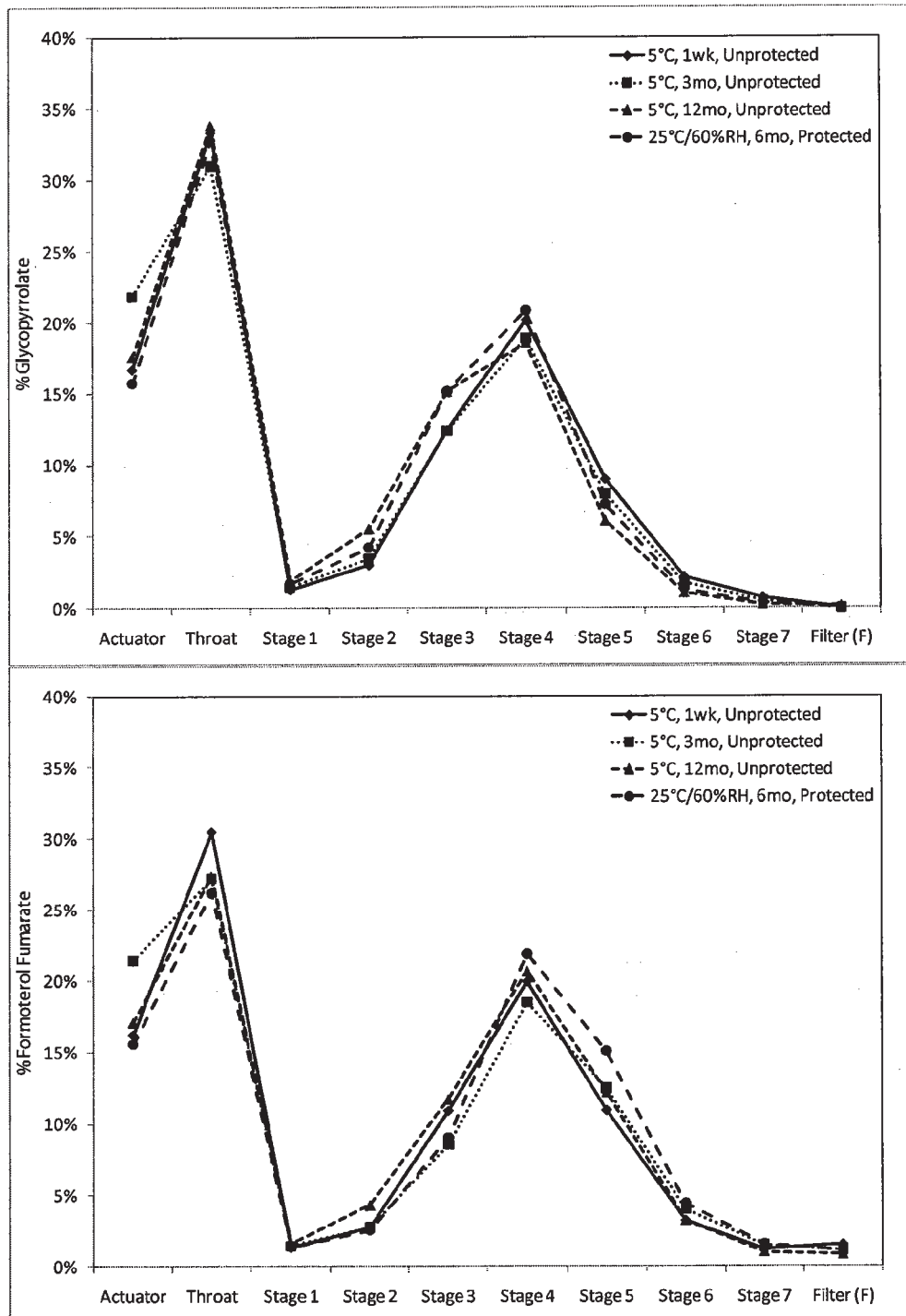


FIG. 6

7/32

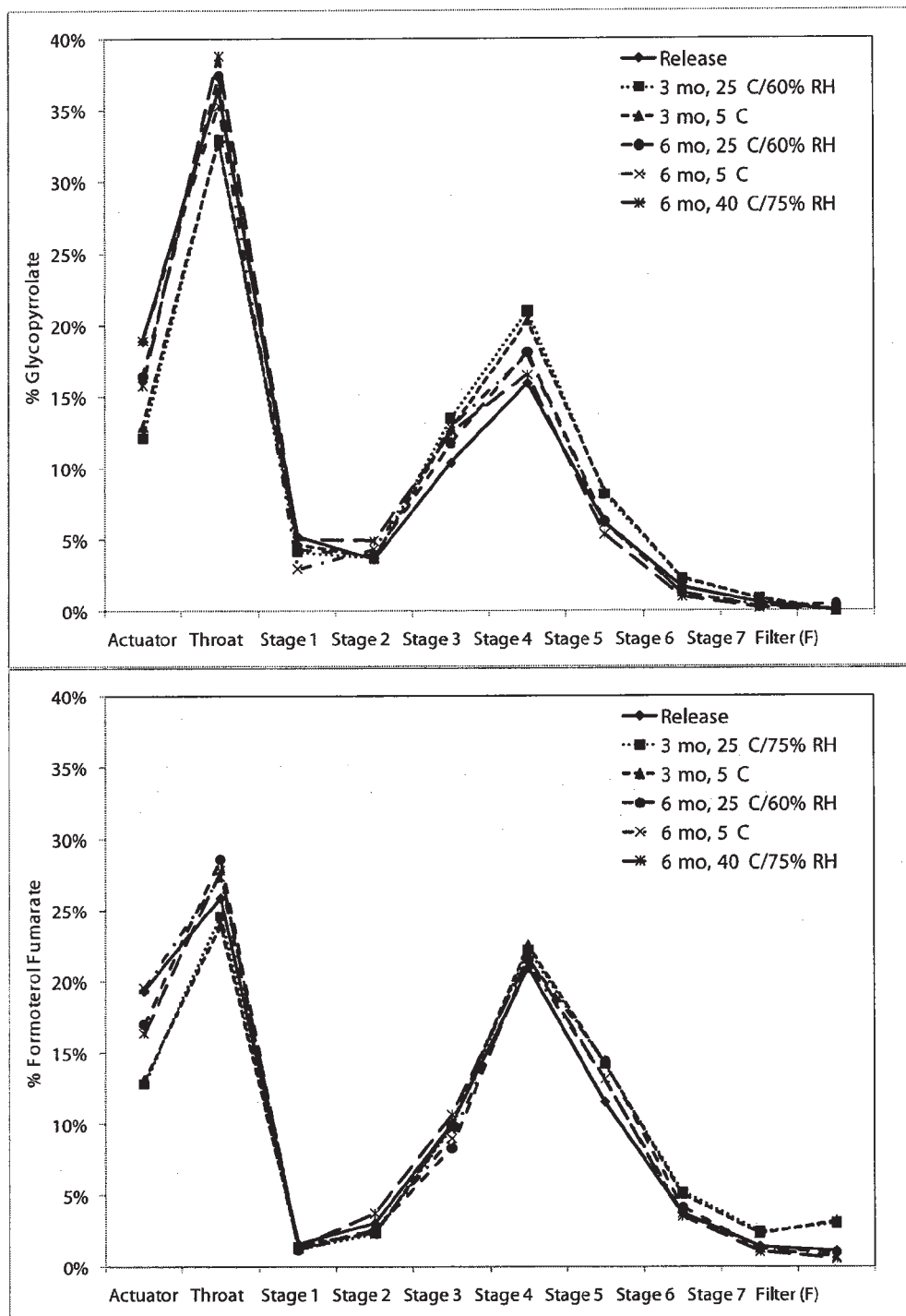


FIG. 7

8 / 32

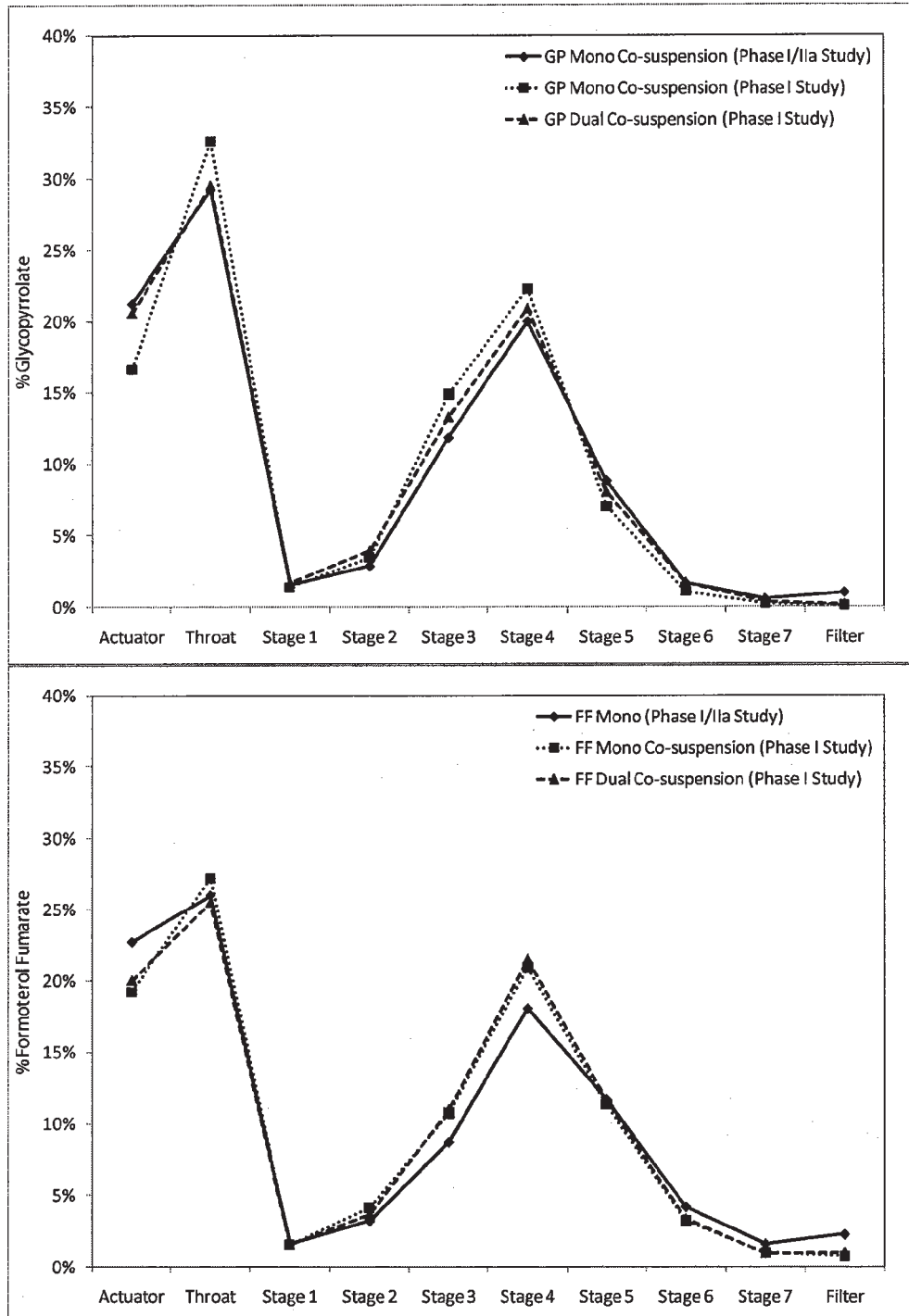


FIG. 8

9/32

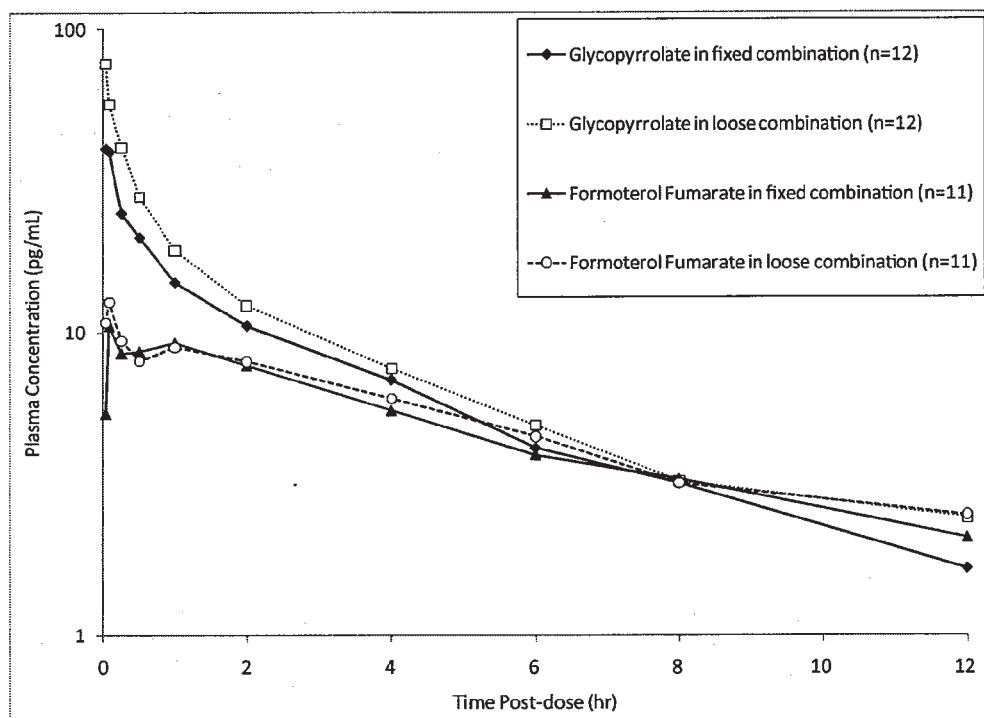


FIG. 9

10/32

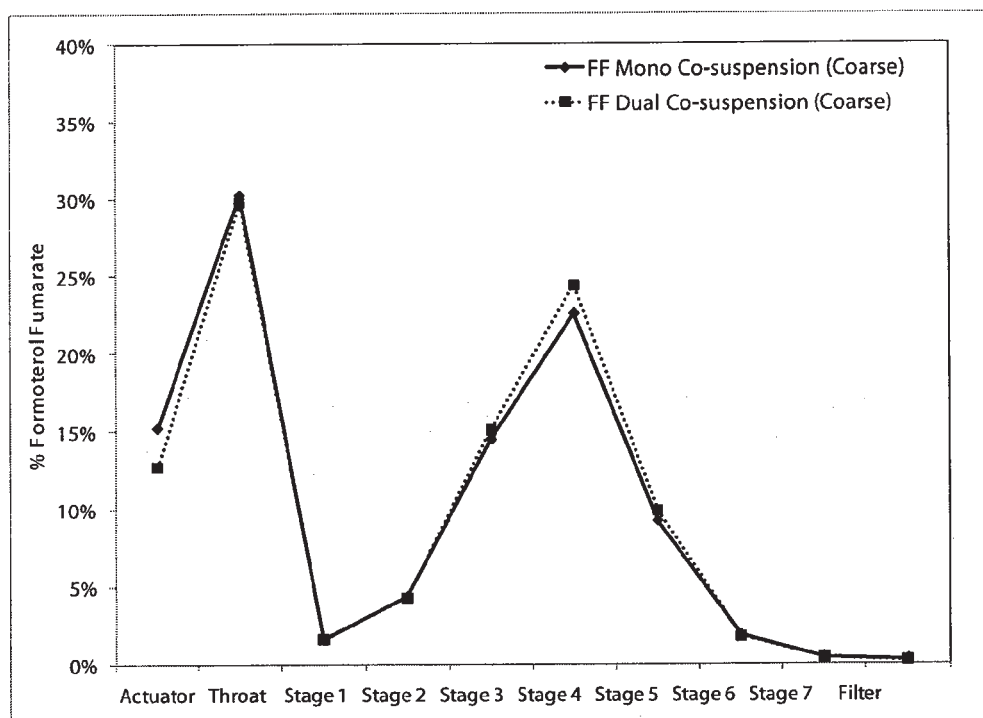


FIG. 10

11 / 32

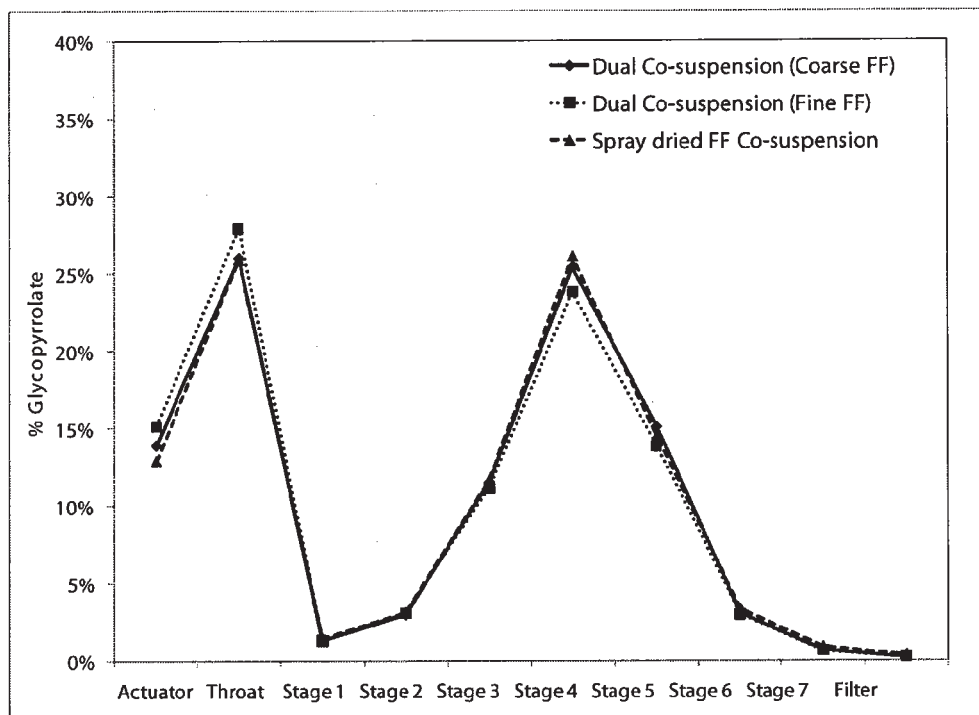


FIG. 11

12/32

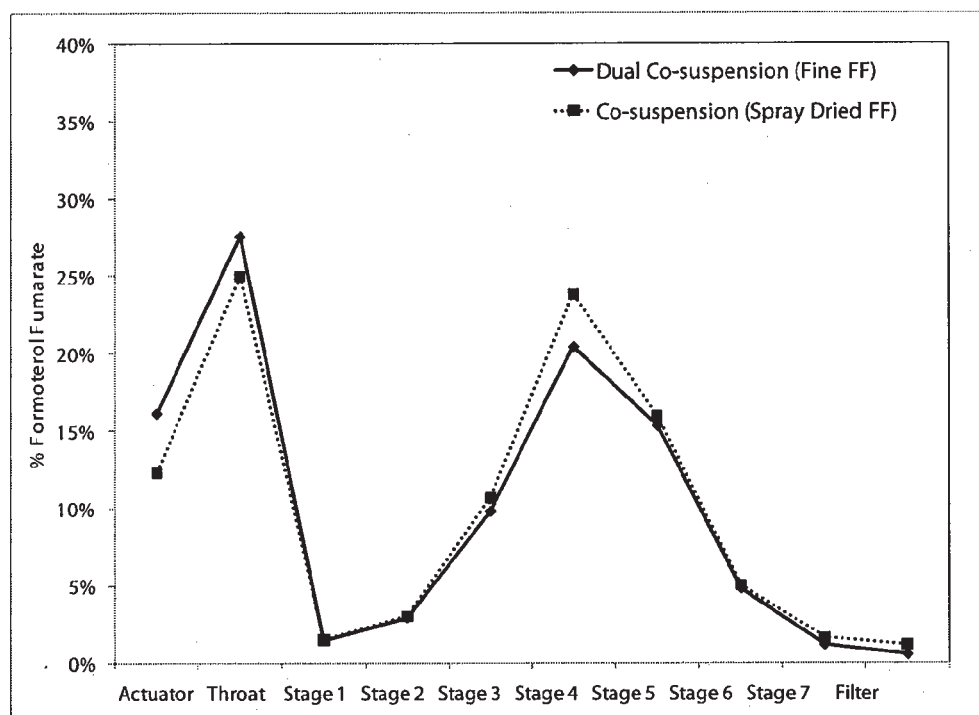


FIG. 12

13/32

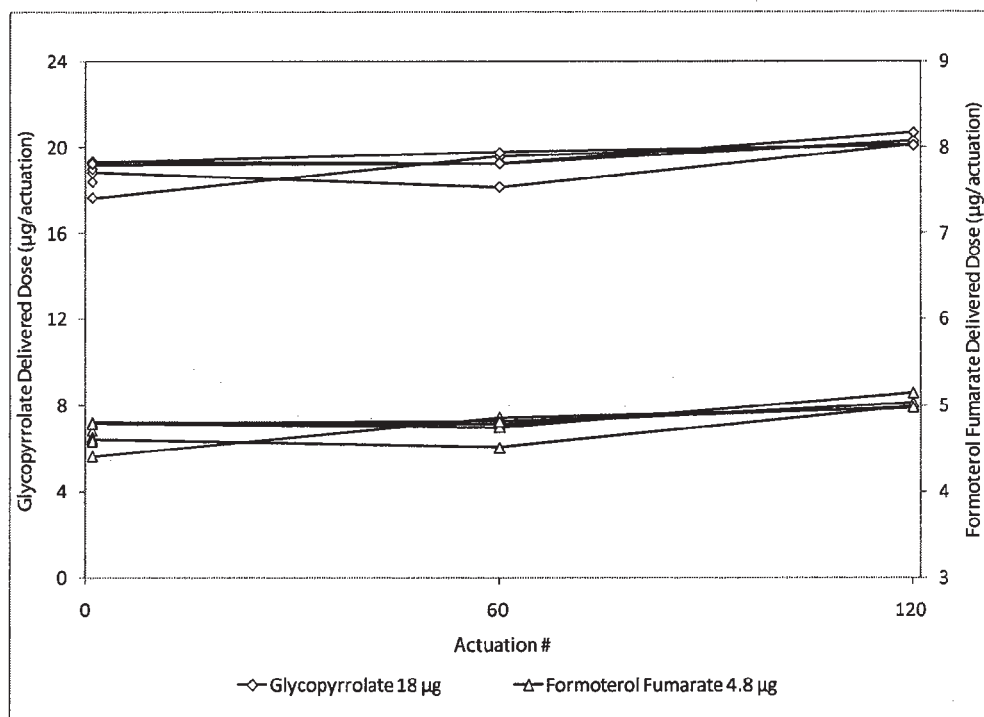


FIG. 13

14 / 32

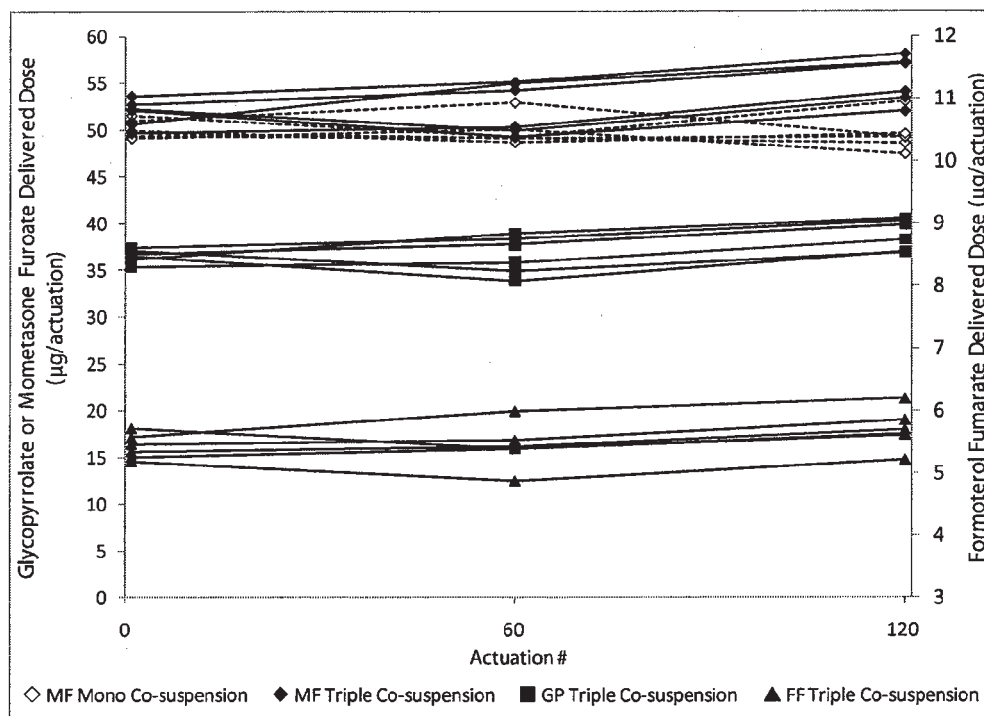


FIG. 14

15 / 32

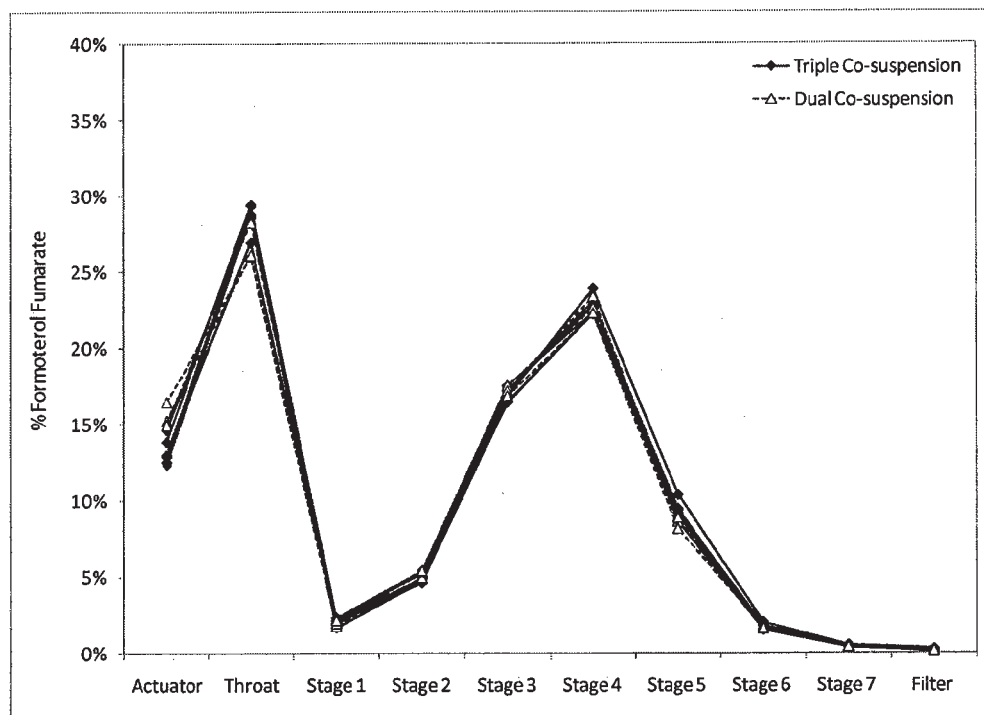


FIG. 15

16 / 32

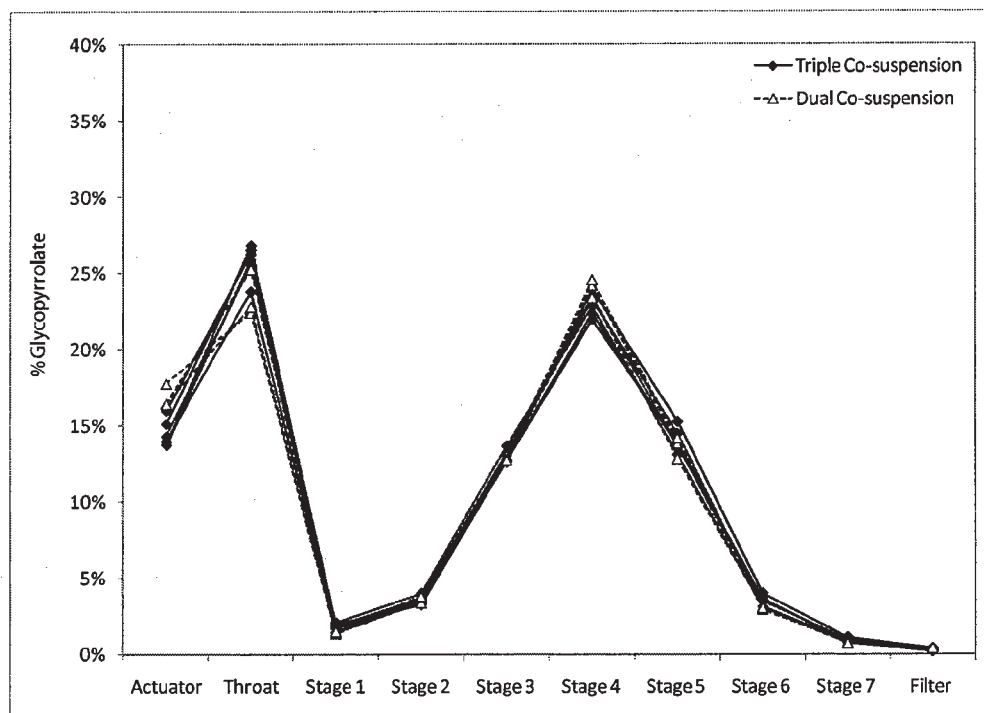


FIG. 16

17 / 32

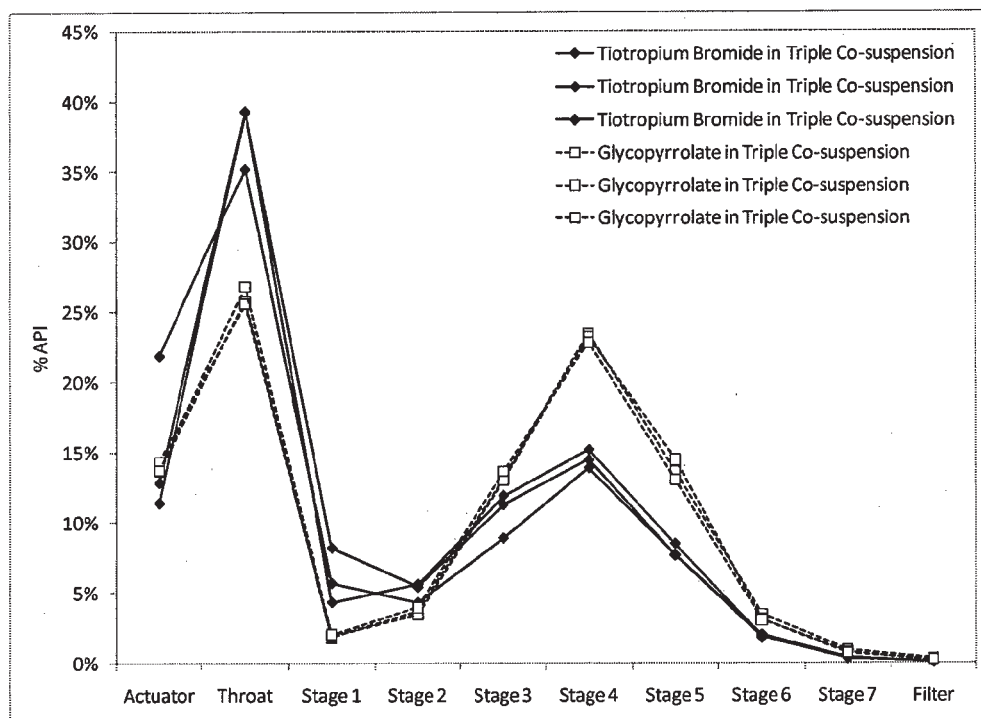


FIG. 17

18 / 32

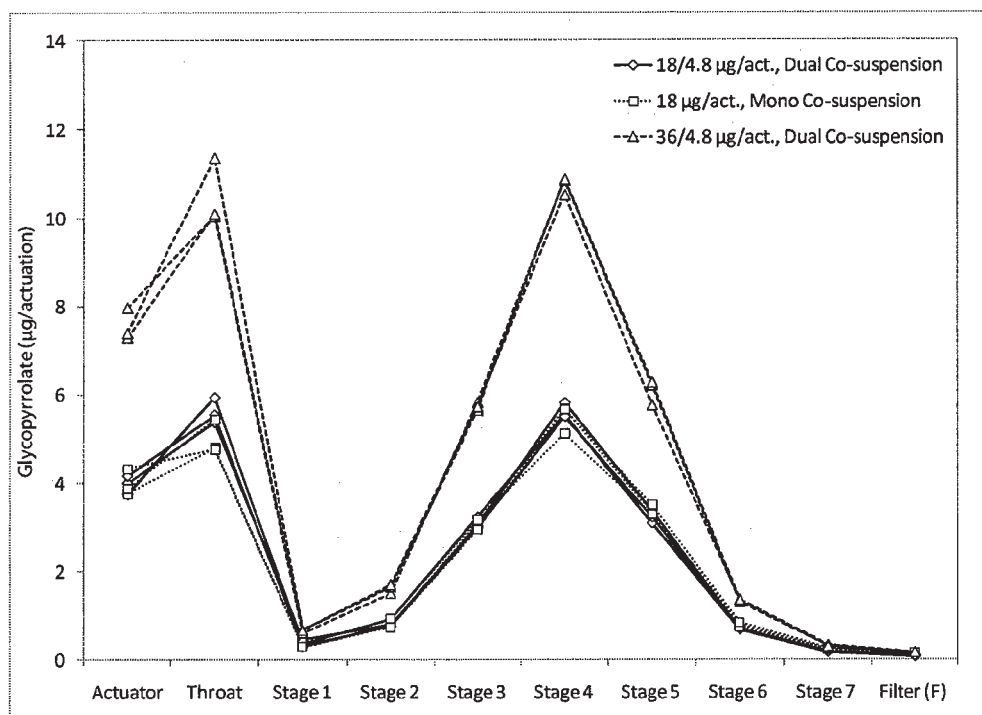


FIG. 18

19 / 32

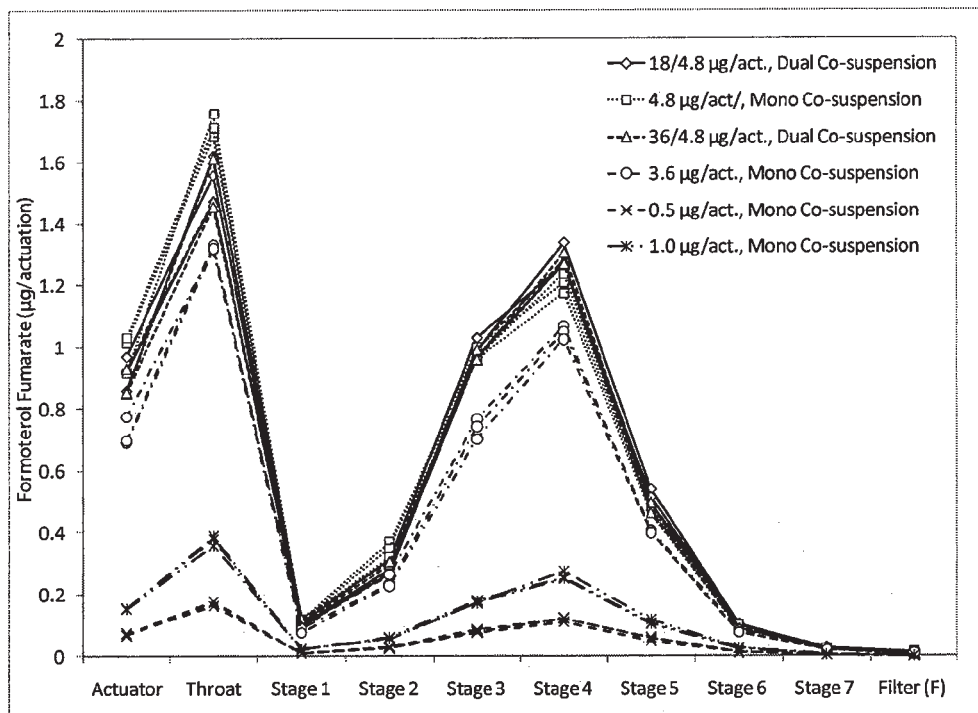


FIG. 19

20 / 32

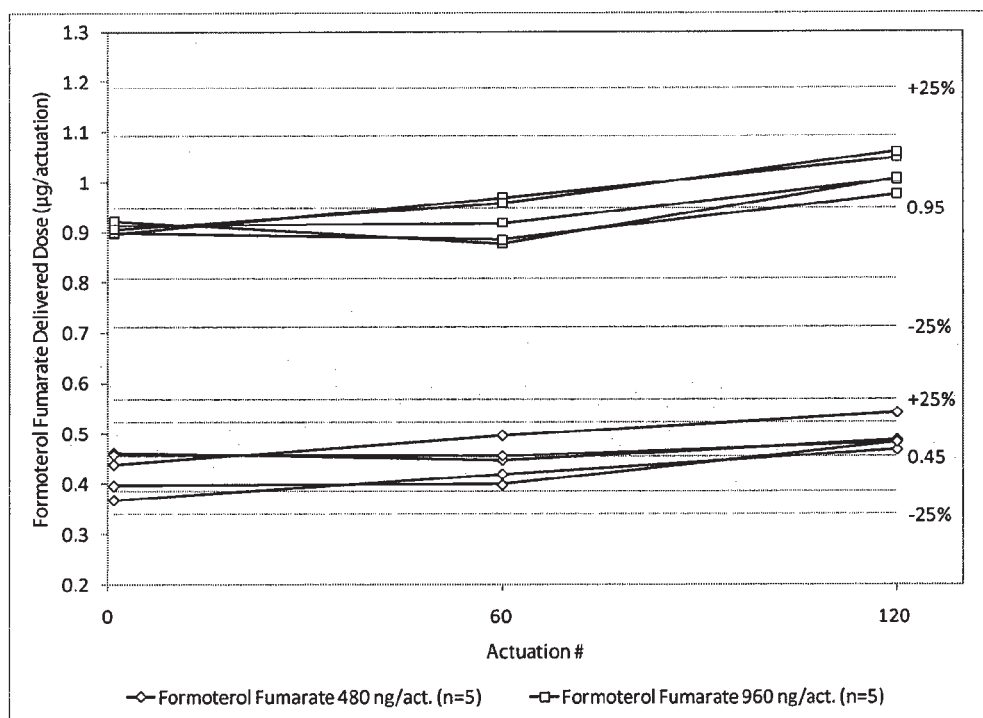
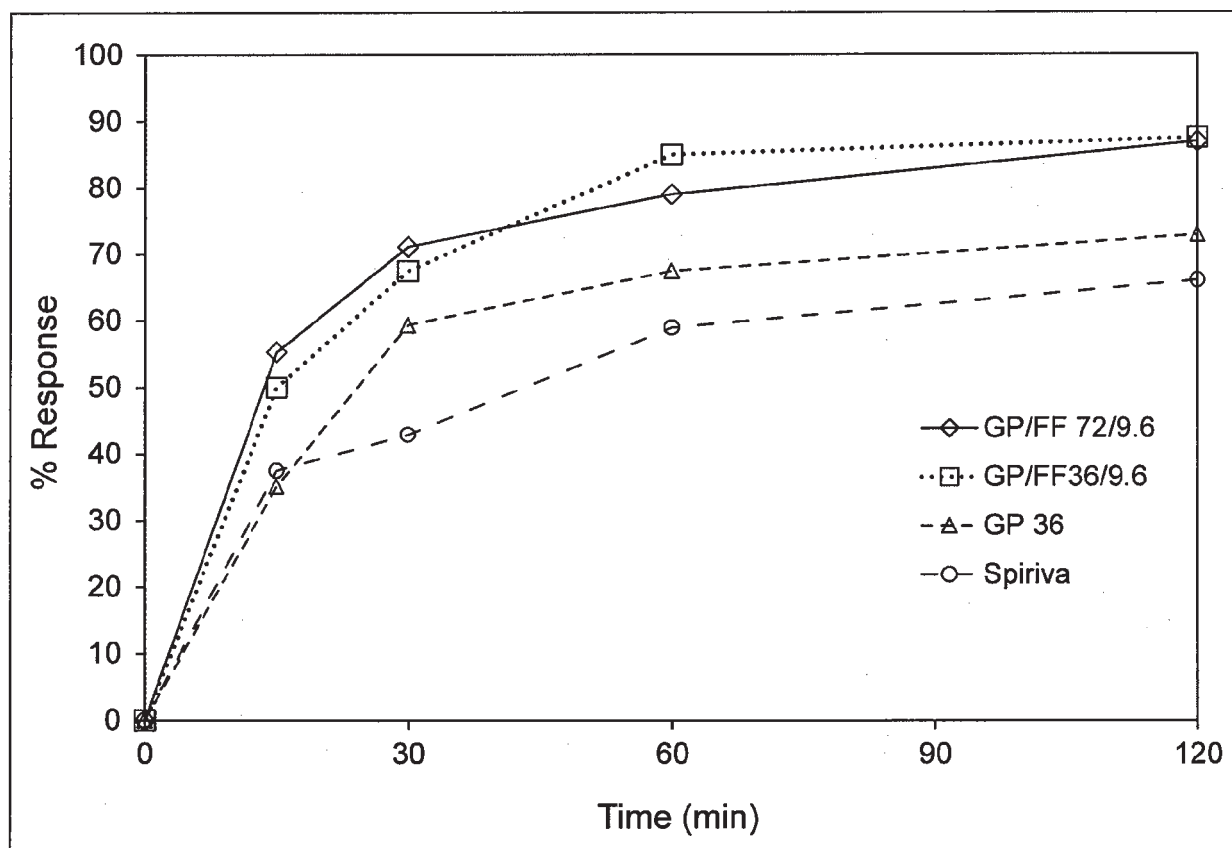


FIG 20

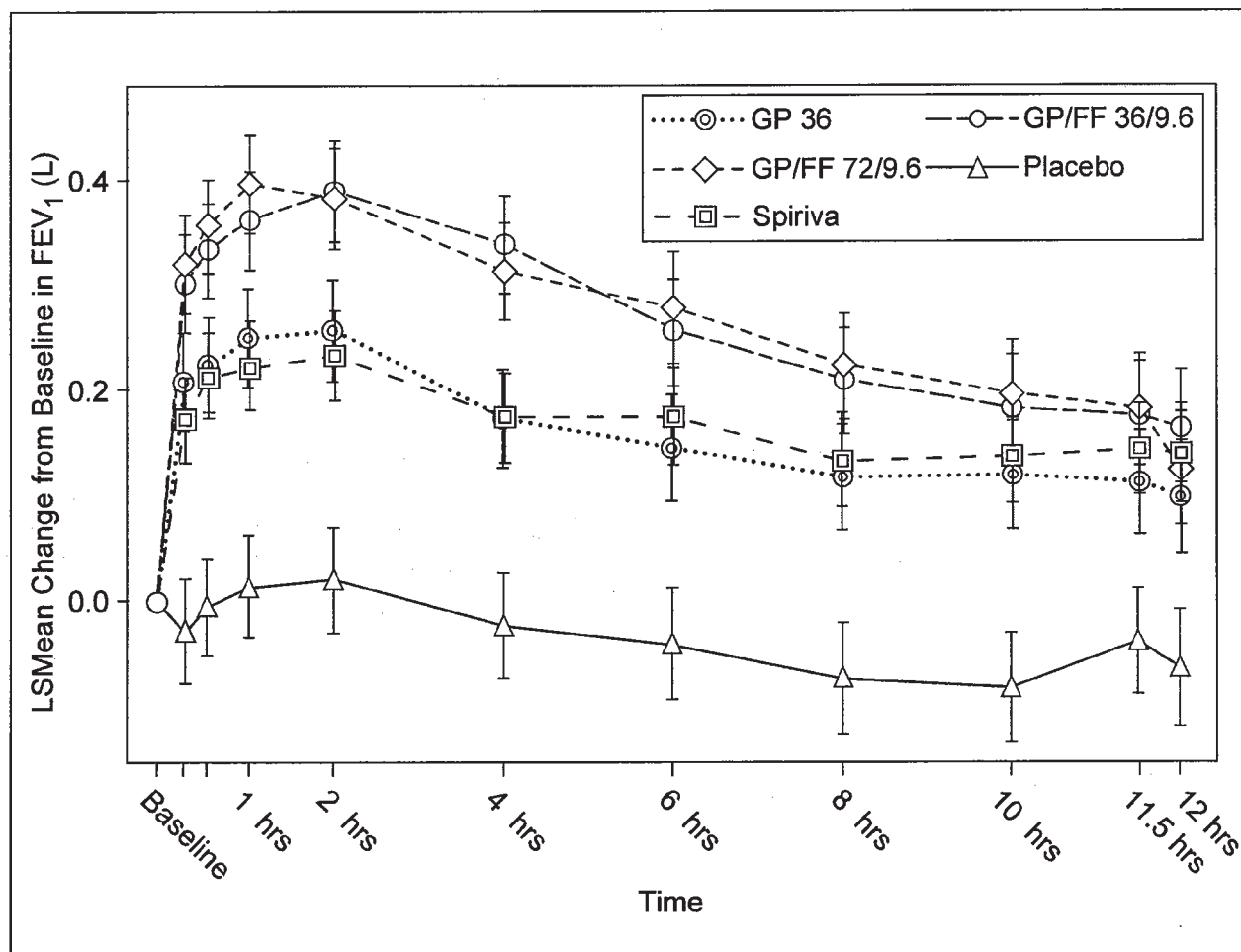
21 / 32

FIG. 21



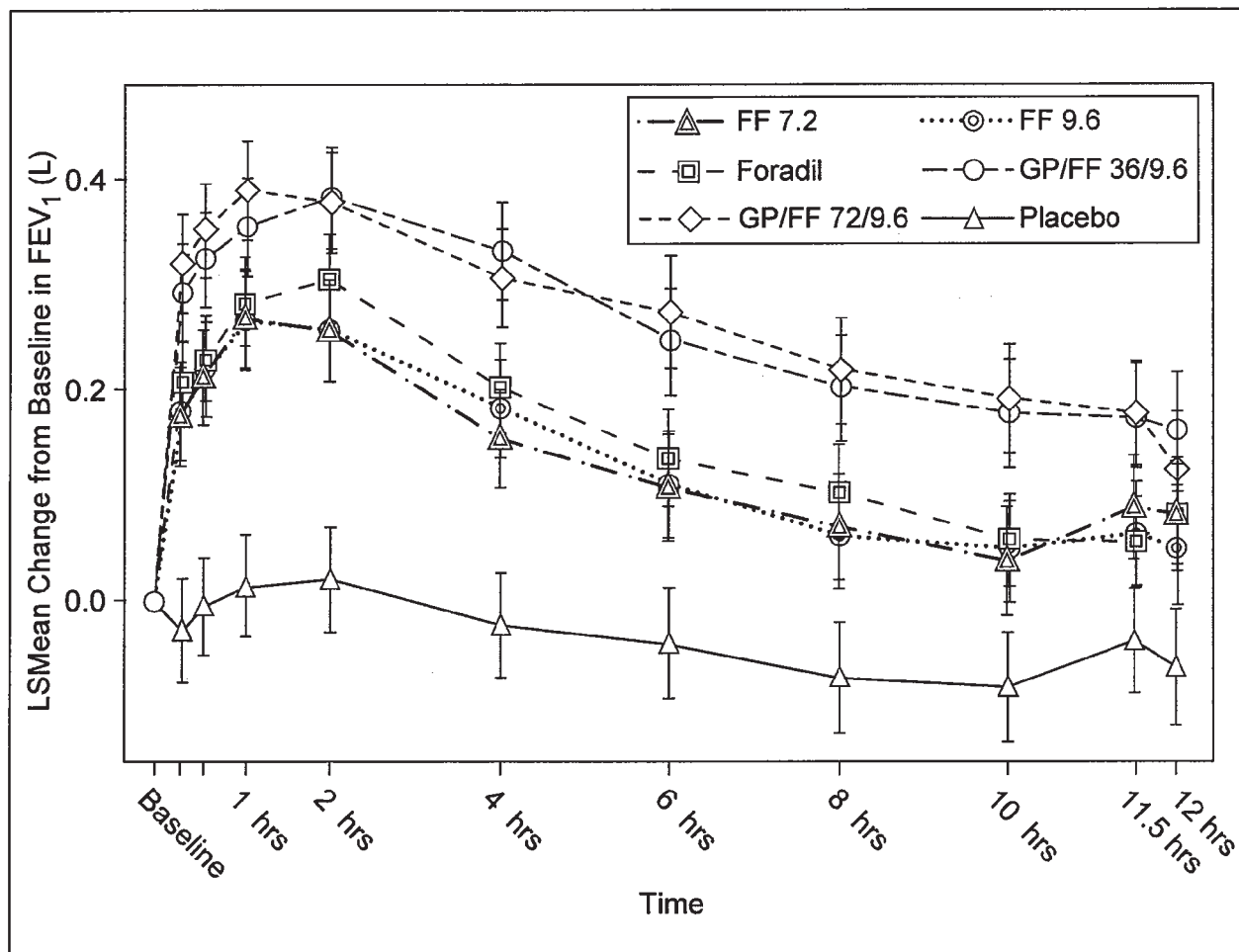
22 / 32

FIG. 22



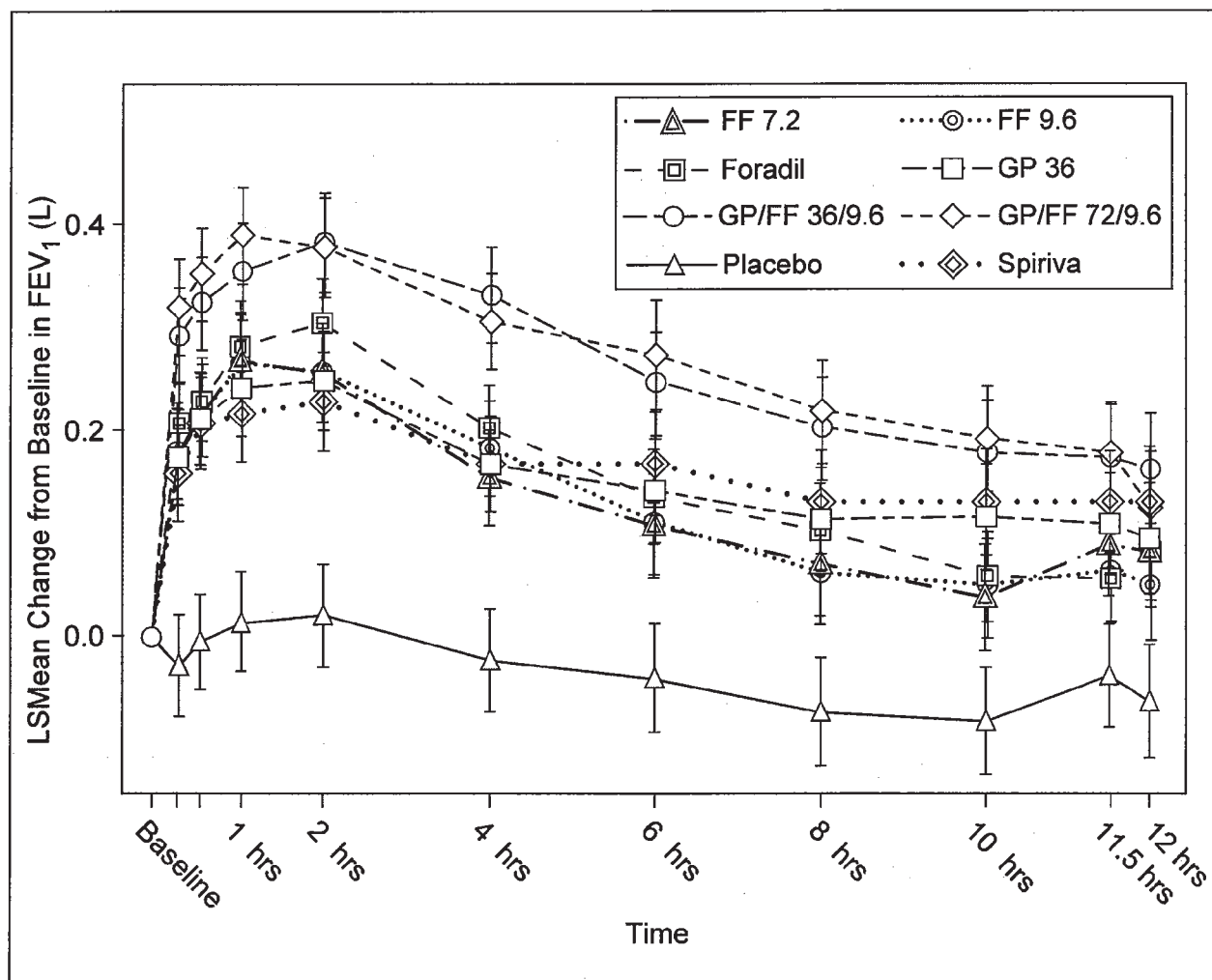
23 / 32

FIG. 23



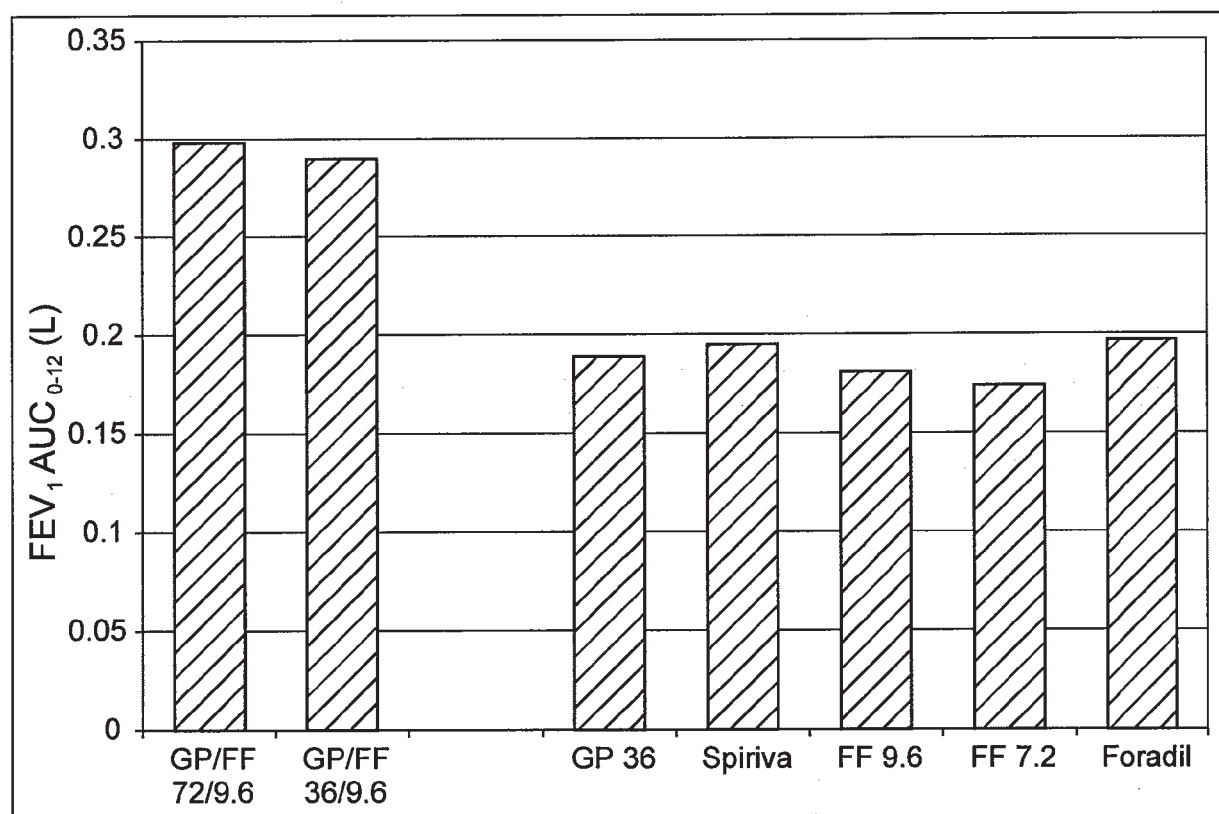
24 / 32

FIG. 24



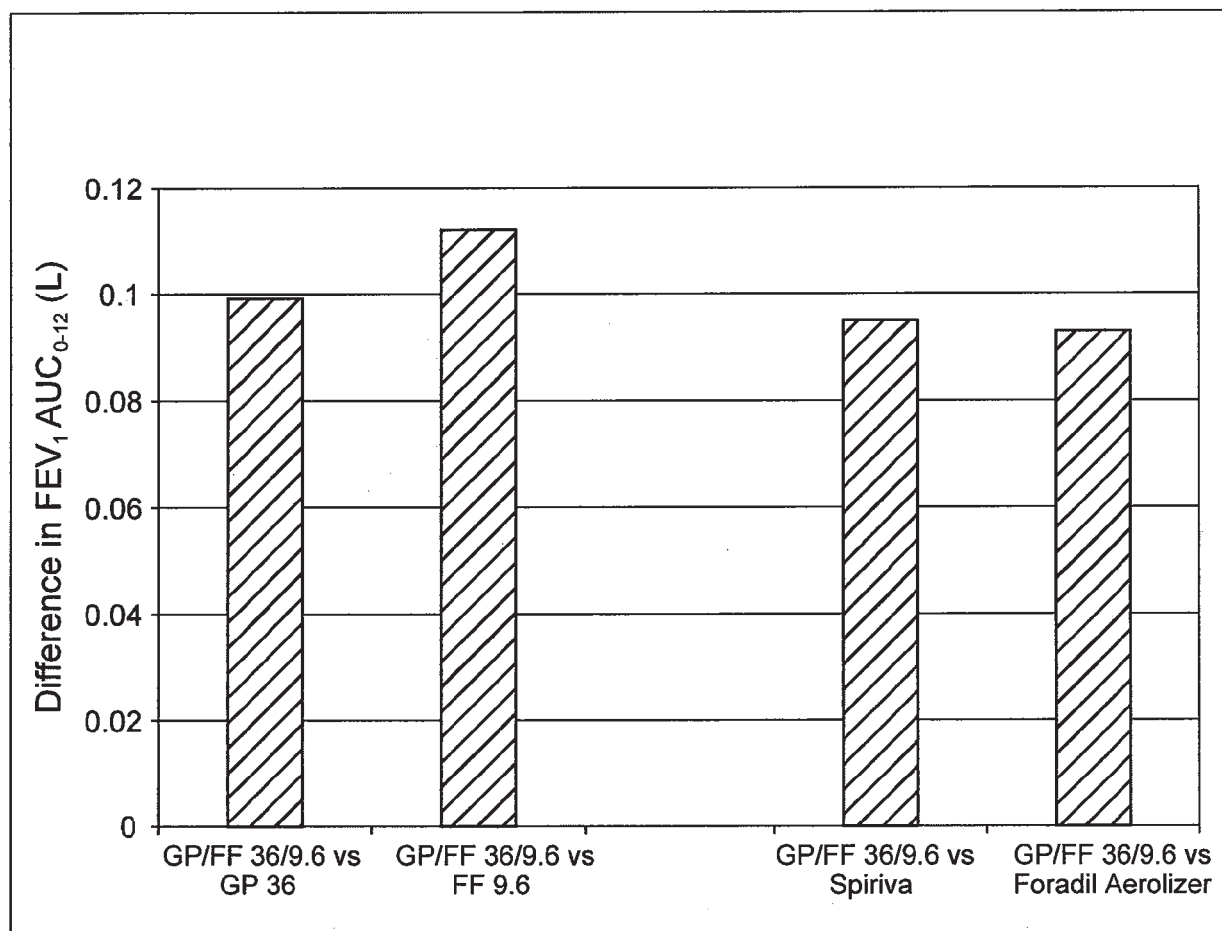
25 / 32

FIG. 25



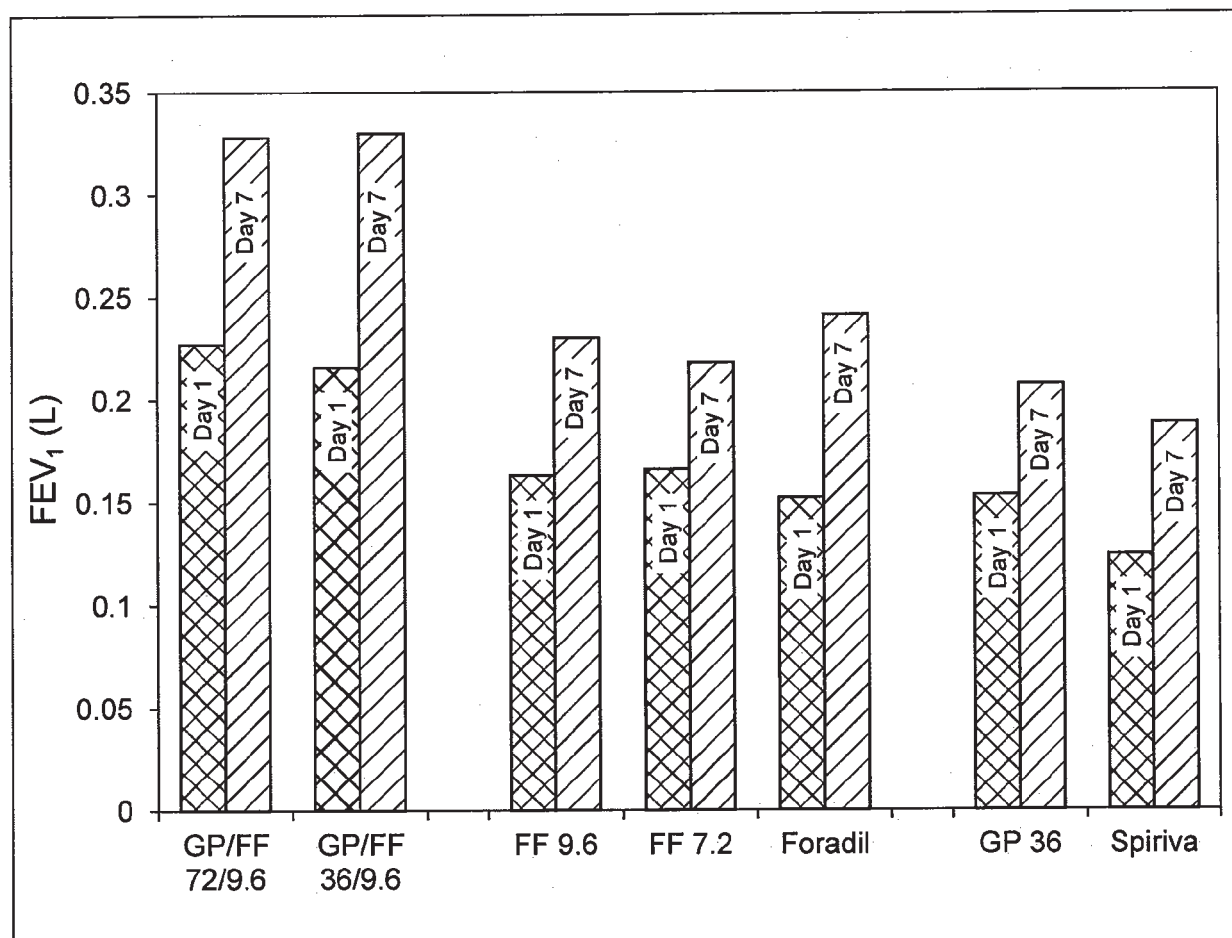
26 / 32

FIG. 26



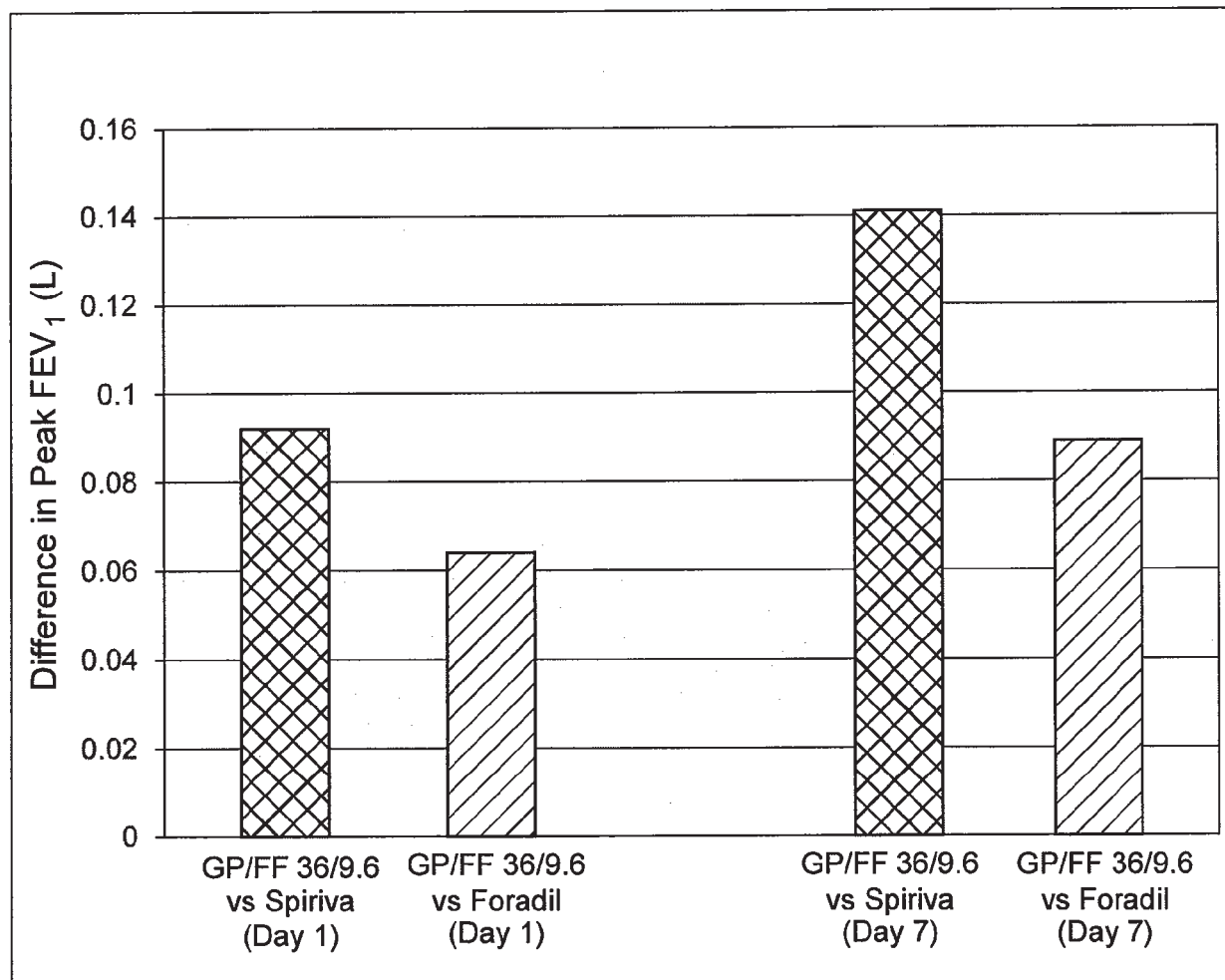
27 / 32

FIG. 27



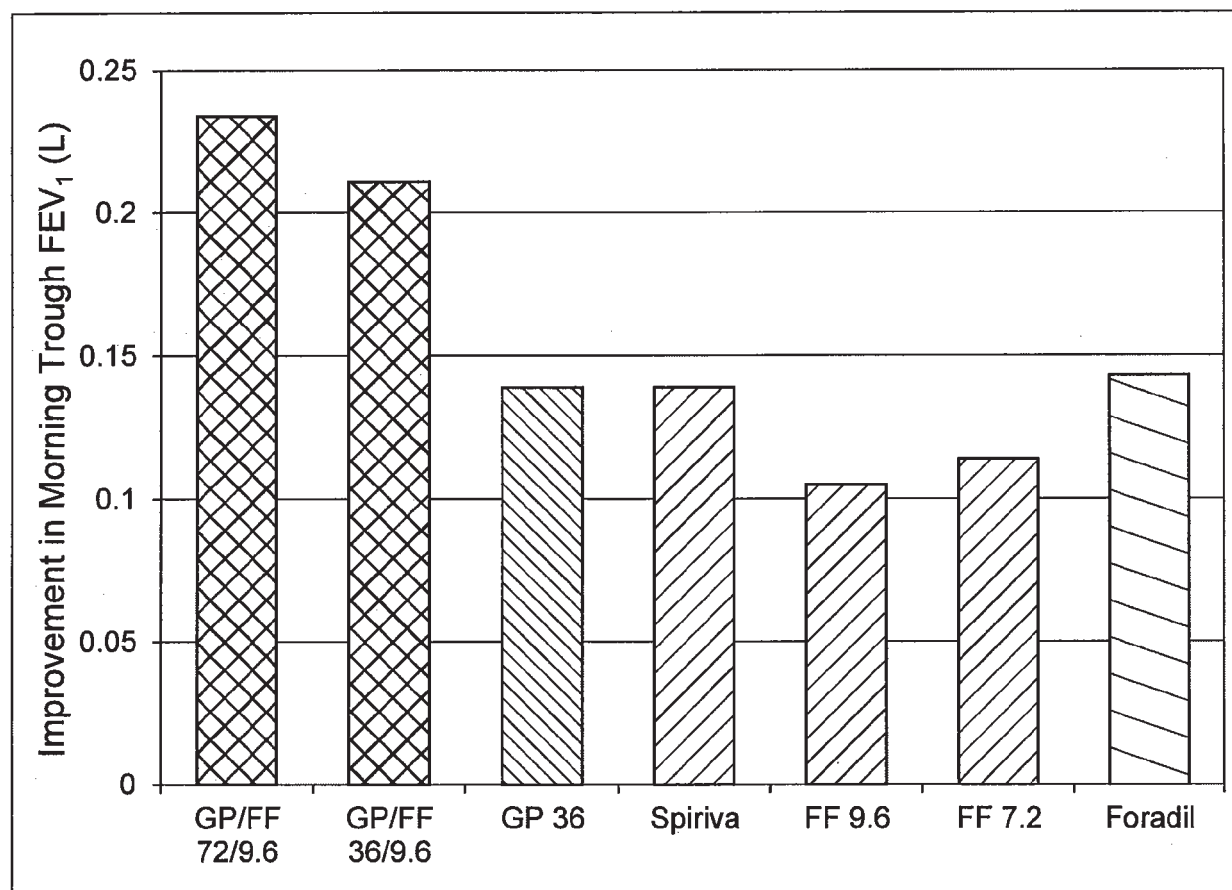
28 / 32

FIG. 28



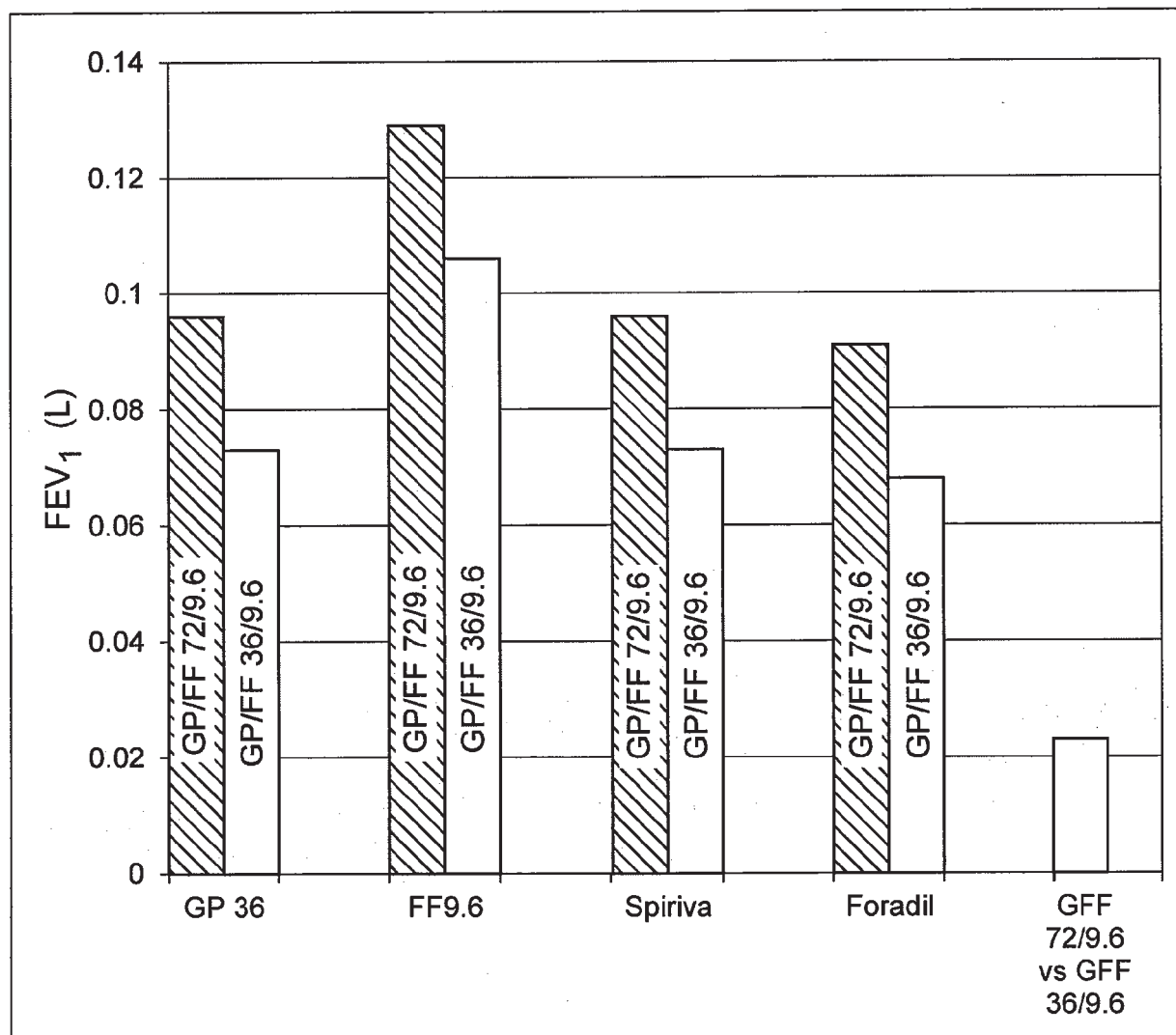
29 / 32

FIG. 29

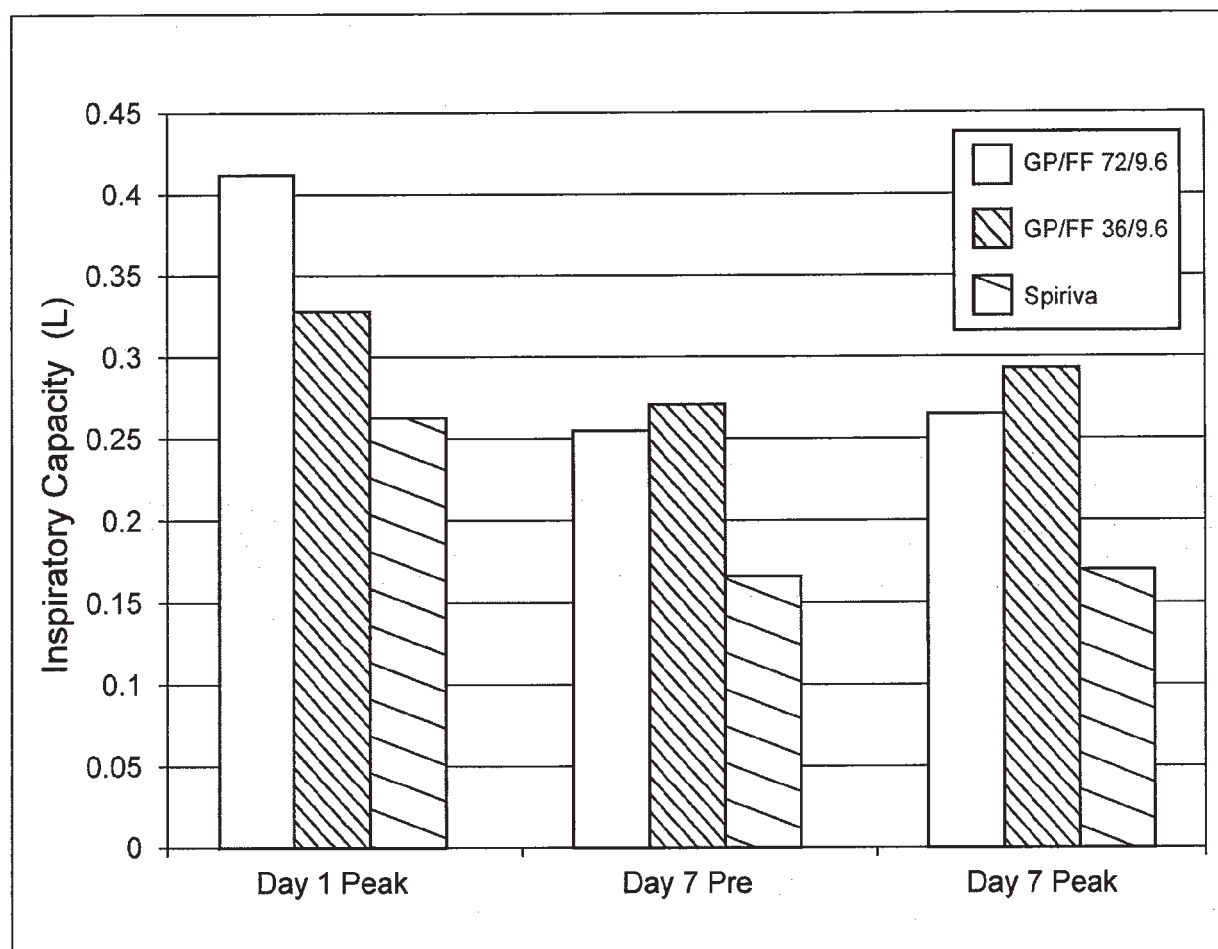


30 / 32

FIG. 30

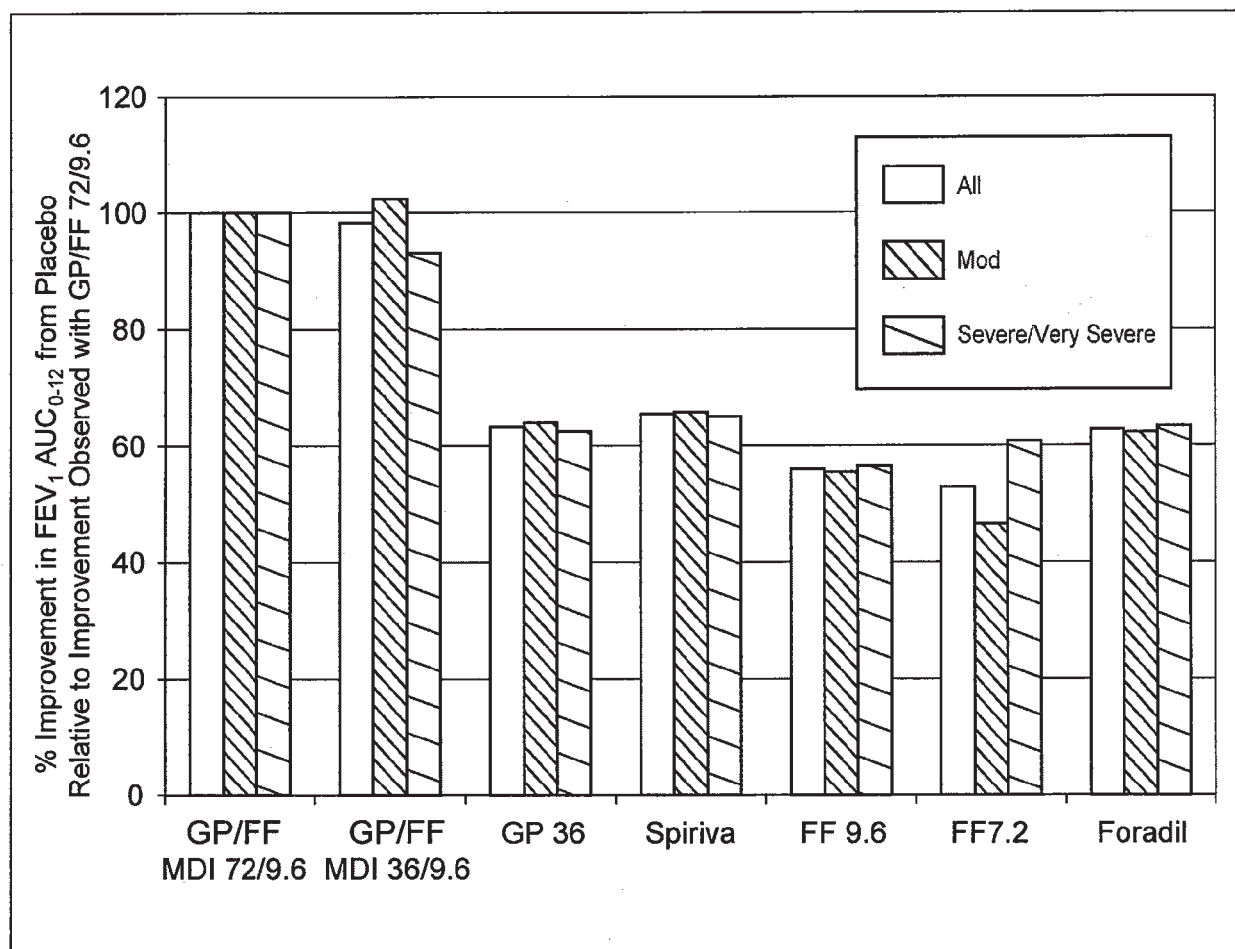


31 / 32

FIG. 31

32 / 32

FIG. 32



COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DOS O MÁS AGENTES ACTIVOS EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Campo técnico

[0001] La presente revelación se relaciona en general con composiciones, métodos y sistemas para administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias. En ciertas modalidades, la presente revelación se relaciona con composiciones, métodos y sistemas para administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias, que se caracteriza porque por lo menos uno de los agentes activos se selecciona de entre agentes activos antagonistas muscarínicos de acción larga ("LAMA"), agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga ("LABA") y corticosteroides.

Antecedentes

[0002] A menudo resultan deseables los métodos de administración dirigida de medicamentos que depositan un agente activo en el lugar de su acción. Por ejemplo, la administración dirigida de agentes activos puede reducir los efectos secundarios indeseables, disminuir los requerimientos de dosificación y reducir costos terapéuticos. En el contexto de la administración en el sistema respiratorio, los inhaladores son dispositivos bien conocidos para administrar un agente activo al tracto respiratorio de un sujeto y en la actualidad existen varios sistemas diferentes de inhaladores disponibles en el comercio. Tres sistemas de inhaladores usuales incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores de dosis medidas (IDM).

[0003] Los IDM se pueden usar para administrar medicamentos en forma solubilizada o en suspensión. Típicamente, los IDM usan un propelente de presión de vapor relativamente alta para expulsar gotitas de aerosol que contienen un agente activo en el interior del tracto respiratorio cuando el IDM es activado. Los inhaladores de polvo seco en general recurren a los esfuerzos inspiratorios del paciente para introducir un medicamento en forma polvo seco en el tracto respiratorio. Por otra parte, los nebulizadores forman un aerosol del medicamento que va a ser inhalado impartiendo energía a una solución o suspensión líquida.

[0004] Los IDM son dispositivos de administración activa que utilizan la presión generada por un propelente. Convencionalmente se han usado clorofluorocarbonos (CFC) como propelentes en sistemas de IDM a causa de su baja toxicidad, deseable presión de vapor e idoneidad para la formulación de suspensiones estables. Sin embargo, se entiende que los propelentes de CFC tradicionales tienen un impacto ambiental negativo, lo cual ha llevado al desarrollo de propelentes alternativos que se cree que son menos nocivos para el medio ambiente, como compuestos perfluorados (PFC) y fluorhidroalcanos (HFA).

[0005] El agente activo que va a ser administrado por una suspensión de IDM típicamente se proporciona en forma de partículas finas dispersadas dentro de un propelente o combinación de dos o más propelentes (es decir, un "sistema" propelente). Con el fin de formar el material en partículas finas, el agente activo típicamente es micronizado. Las

partículas finas de agente activo suspendidas en un propelente o sistema propelente tienden a agregarse o flocular rápidamente. Esto es particularmente cierto para los agentes activos presentes en forma micronizada. A su vez, la agregación o floculación de estas partículas finas pueden complicar la administración del agente activo. Por ejemplo, la agregación o floculación pueden conducir a fallas mecánicas, como las que podrían ser causadas por la obstrucción del orificio de la válvula del recipiente de aerosol. La agregación o floculación indeseadas de las partículas del medicamento también puede conducir a sedimentación o formación de una nata de las partículas del medicamento y dicho comportamiento puede dar lugar a inconsistencia en la administración de la dosis, lo cual puede ser particularmente problemático con medicamentos de alta potencia en dosis bajas. Otro problema asociado con dichas formulaciones en suspensión de IDM se relaciona con el crecimiento de cristales del medicamento durante el almacenamiento, lo cual da lugar a una disminución en el tiempo de las propiedades del aerosol y la uniformidad de la dosis administrada de dicho IDM. En época más reciente, se han propuesto abordajes de solución, como los revelados en la patente estadounidense No. 6.964.759, para formulaciones de IDM que contienen anticolinérgicos.

[0006] Un abordaje a la mejora del desempeño del aerosol en inhaladores de polvo seco ha sido la incorporación de portadores de partículas finas en partículas, como la lactosa. El uso de dichos excipientes finos no ha sido investigado en profundidad en el caso de los IDM. Un informe reciente de Young et al., "The influence of micronized particulates on the aerosolization properties of pressurized metered dose inhalers"; Aerosol Science 40, pp. 324-337 (2009), sugiere que el uso de dichos portadores de partículas finas en IDM realmente da lugar a una disminución en desempeño del aerosol.

[0007] En sistemas tradicionales de CFC, cuando el agente activo presente en una formulación de IDM está suspendido en el propelente o sistema propelente, a menudo se usan surfactantes para recubrir las superficies del agente activo con el fin de minimizar o prevenir el problema de la agregación y mantener una dispersión sustancialmente uniforme. El uso de surfactantes de esta forma en ocasiones se designa como "estabilización" de la suspensión. Con todo, muchos surfactantes que son solubles y por tanto efectivos para Sistemas de CFF no lo son en sistemas propelentes de HFA y PFC porque esos surfactantes exhiben diferentes características de solubilidad en propelentes sin CFC.

Breve descripción de los dibujos

[0008] La FIG. 1 es una gráfica, que ilustra la uniformidad de la dosis administrada de una co-formulación en suspensión que contiene glucopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción.

[0009] La FIG. 2 es una gráfica, que ilustra la proporción de la dosis administrada de la formulación en co-suspensión de la FIG. 1,

[0010] La FIG. 3 es una gráfica, que ilustra la uniformidad de la dosis administrada de una segunda formulación en co-suspensión preparada de acuerdo con la presente descripción

[0011] La FIG. 4 es una gráfica, que ilustra la proporción de la dosis administrada de la segunda formulación en co-suspensión de la FIG. 3.

[0012] La FIG. 5 es una gráfica, que ilustra la uniformidad de la dosis administrada de glucopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación en co-suspensión preparada de acuerdo con la presente descripción luego del almacenamiento bajo diferentes condiciones como queda indicado.

[0013] La FIG. 6 es una gráfica, que ilustra las distribuciones de tamaño de partícula de formulaciones en co-suspensión ejemplares preparadas de acuerdo con la presente descripción luego del almacenamiento bajo diferentes condiciones, como queda indicado.

[0014] La FIG. 7 muestra gráficas que ilustran las distribuciones de tamaño de partícula alcanzadas por una co-suspensión ejemplar que incluye una combinación de glucopirrolato y fumarato de formoterol, luego del almacenamiento en las condiciones indicadas.

[0015] La FIG. 8 muestra gráficas que ilustran la distribución de tamaño de partícula alcanzada por una co-suspensión ejemplar que incluye una combinación de glucopirrolato y fumarato de formoterol comparada con las distribuciones de tamaño de partícula alcanzadas por formulaciones que incluyen bien sea glucopirrolato o fumarato de formoterol solos.

[0016] La FIG. 9 es una gráfica, que ilustra los niveles de concentración sérica de glucopirrolato y formoterol que se alcanzan en el tiempo después de la administración de una co-suspensión ejemplar que incluye glucopirrolato y fumarato de formoterol preparada de acuerdo con la presente descripción. El perfil concentración sérica-tiempo del glucopirrolato y el fumarato de formoterol administrados a partir de la formulación combinada ejemplar se compara con el de composiciones que contienen y aportan glucopirrolato o fumarato de formoterol solos.

[0017] La FIG. 10 es una gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula del formoterol alcanzada por una co-suspensión dual preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual incluía partículas microcristalinas de los agentes activos fumarato de formoterol y glucopirrolato comparada con una co-suspensión que solamente contiene fumarato de formoterol cristalino.

[0018] La FIG. 11 es una gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula del glucopirrolato alcanzada por una co-suspensión dual preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual incluía partículas microcristalinas del agente activo glucopirrolato y partículas microcristalinas del agente activo fumarato de formoterol con dos diferente distribuciones de tamaño de partícula (denotadas "finas" y "gruesas") o fumarato de formoterol en aerosol seco.

[0019] La FIG. 12 es una gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula del fumarato de formoterol alcanzada por una segunda co-suspensión dual preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual incluía partículas microcristalinas de los agentes activos fumarato de formoterol glucopirrolato comparada con una que contenía

partículas microcristalinas de agente activo glucopirrolato y partículas de fumarato de formoterol en aerosol seco.

[0020] La FIG. 13 es una gráfica, que ilustra la uniformidad de la dosis administrada de glucopirrolato y fumarato de formoterol en una formulación dual ejemplar en co-suspensión preparada de acuerdo con la presente descripción.

[0021] La FIG. 14 ilustra la uniformidad de la dosis administrada de cada agente activo incluido en una composición ejemplar en co-suspensión triple, la cual incluía partículas microcristalinas de los agentes activos glucopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona.

[0022] La FIG. 15 es una gráfica que ilustra las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámica de fumarato de formoterol alcanzadas en una co-suspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual incluía partículas microcristalinas de los agentes activos glucopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, comparadas con las alcanzadas en una co-suspensión dual que incluía glucopirrolato y fumarato de formoterol.

[0023] La FIG. 16 es una gráfica que ilustra las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámica de glucopirrolato alcanzadas en una co-suspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual incluía partículas microcristalinas de los agentes activos glucopirrolato, fumarato de formoterol y furoato de mometasona, comparadas con las alcanzadas en una co-suspensión dual la cual incluía glucopirrolato y fumarato de formoterol.

[0024] La FIG. 17 es una gráfica que ilustra las distribuciones de tamaño de partícula aerodinámica de glucopirrolato y bromuro de tiotropio alcanzadas por una co-suspensión triple preparada de acuerdo con la presente descripción, la cual, además de bien sea partículas de agente activo glucopirrolato o bromuro de tiotropio, incluía partículas microcristalinas de los agentes activos fumarato de formoterol y furoato de mometasona.

[0025] La FIG. 18 es una gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula aerodinámica de glucopirrolato alcanzada por dos co-suspensiones duales y una de un solo componente preparadas de acuerdo con la presente descripción. Se muestra la proporcionalidad de la dosis entre las dos co-suspensiones duales así como la equivalencia entre la co-suspensión dual y la de un solo componente.

[0026] La FIG. 19 es una gráfica que ilustra la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de fumarato de formoterol alcanzada por dos co-suspensiones duales y dos de un solo componente preparadas de acuerdo con la presente descripción. Se muestra la proporcionalidad de la dosis entre las dos co-suspensiones duales y las dos de un solo componente así como la equivalencia entre la co-suspensión dual y la de un solo componente.

[0027] La FIG. 20 es una gráfica que ilustra la uniformidad de la dosis administrada de co-suspensiones ultrabajas de componente único fumarato de formoterol preparadas de acuerdo con la presente descripción.

[0028] La FIG. 21 es una gráfica que ilustra la respuesta acumulativa en el tiempo en el primer día de administración de dos tratamientos en los que se usaron composiciones de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas (GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6) comparadas con dos diferentes que administran un agente activo único (una que administra solamente glucopirrolato – GP 36 y una segunda que administra solamente bromuro de tiotropio – Spiriva). Estas composiciones fueron administradas a pacientes como parte del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12. Específicamente, la gráfica ilustra el porcentaje de pacientes que alcanzan >12% de mejoría del FEV₁ y el tiempo en el cual se alcanzaron esos porcentajes.

[0029] La FIG. 22 - FIG. 24 muestra gráficas que ilustran la media del cambio desde el valor inicial en el FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el día 7 del tratamiento (Día 7) para varias composiciones en estudio administradas a pacientes como parte del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12. Dos tratamientos en los que se usaron composiciones de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas (GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6) se comparan con un placebo y varias composiciones activas diferentes que administran un agente activo único (una que administra solamente glucopirrolato – GP 36, una segunda que administra solamente bromuro de tiotropio – Spiriva y tres que administran solamente fumarato de formoterol - FF 7,2, FF 9,6 y Foradil).

[0030] La FIG. 25 es una gráfica que ilustra el FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 para cada una de las composiciones activas en estudio administradas a pacientes como parte del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12. Se muestra la mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ ofrecida por cada una de las composiciones activas en estudio con respecto al placebo.

[0031] La FIG. 26 es una gráfica que ilustra la diferencia entre el FEV₁ ABC₀₋₁₂ alcanzada por el tratamiento con GP/FF 36/9,6 en el Día 7 con respecto a los comparadores activos GP 36, FF 9,6, Spiriva y Foradil. Como se puede apreciar fácilmente en la FIG. 26, el tratamiento con GP/FF 36/9,6 ofreció mejorías significativamente mayores del FEV₁ ABC₀₋₁₂.

[0032] La FIG. 27 es una gráfica que muestra el pico de FEV₁ en el día 1 (Día 1) y en el Día 7 de tratamiento alcanzado por varias composiciones en estudio administradas a pacientes como parte del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12. El pico de FEV₁ que se muestra representa el pico del cambio en el FEV₁ desde el valor inicial alcanzado por cada una de las composiciones activas en estudio con respecto al placebo en el día indicado del estudio.

[0033] La FIG. 28 es una gráfica que ilustra la diferencia entre el pico de FEV₁ alcanzado por el tratamiento con GP/FF 36/9,6 en el Día 1 y Día 7 con respecto a los comparadores activos Spiriva y Foradil. Como se puede apreciar fácilmente en la FIG. 28, el tratamiento con GP/FF 36/9,6 obtuvo mejorías significativamente mayores en el pico de FEV₁ en comparación con los comparadores activos.

[0034] La FIG. 29 es una gráfica que ilustra las mejorías del FEV₁ nadir matutino alcanzadas por varias composiciones en estudio administradas a pacientes como parte

del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12. La gráfica ilustra la mejoría de los valores del FEV₁ nadir matutino valores alcanzadas por cada de las composiciones activas en estudio con respecto al placebo.

[0035] La FIG. 30 es una gráfica que muestra la diferencia entre el aumento del FEV₁ previo a la dosis en el Día 7 del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12 alcanzado por dos tratamientos en los que se usaron composiciones de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas (GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6) con respecto a los diferentes comparadores activos de agente único y entre sí. Como se puede apreciar fácilmente en la FIG. 30, los tratamientos con GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 alcanzaron mejorías significativamente mayores del FEV₁ previo a la dosis comparados con los comparadores de agente activo único, pero no difirieron significativamente entre sí.

[0036] La FIG. 31 proporciona un gráfica que ilustra los picos del Día 1 y el Día 7 y las mejorías previas a la dosis en el Día 7 en la capacidad inspiratoria (CI) con respecto al placebo alcanzadas por los dos tratamientos en los que se usaron composiciones de co-suspensiones combinadas (GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6) y la composición de comparador activo Spiriva administradas como parte del estudio clínico descrito en el Ejemplo 12.

[0037] La FIG. 32 proporciona un gráfica que ilustra la coherente respuesta del paciente alcanzada en el estudio clínico descrito en el Ejemplo 12 cualquiera que fuese la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sufrida por los pacientes.

Descripción detallada

[0038] La presente revelación proporciona composiciones, métodos y sistemas para la administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias. Específicamente, en ciertas modalidades, la presente revelación incluye composiciones farmacéuticas, sistemas y métodos para la administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias por medio de un IDM y en modalidades particulares por lo menos uno de los agentes activos se selecciona de entre agentes activos que son antagonistas muscarínicos de acción larga ("LAMA"), agonistas β 2 adrenérgicos de acción larga ("LABA") y corticosteroides. Las composiciones aquí descritas pueden estar formuladas para administración pulmonar o nasal por medio de un IDM. Los métodos aquí descritos incluyen métodos de estabilización de formulaciones que incluyen dos o más agentes activos para administración en el sistema respiratorio, así como métodos para administración pulmonar de dos o más agentes activos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar por medio de un IDM. También se describen aquí sistemas de IDM para la administración de dos o más agentes activos, así como métodos para preparar dichos sistemas.

[0039] La formulación de composiciones farmacéuticas que incorporan dos o más agentes activos suele ser complicada debido a interacciones impredecibles o inesperadas entre los agentes activos o cambios en las formulaciones que resultan de la incorporación de múltiples agentes activos. Dichas interacciones en general se conocen como "efecto

combinado”, y en el contexto de las formulaciones en suspensión administradas con un IDM, un efecto combinado puede manifestarse, por ejemplo, por una desviación de la similitud entre una formulación que incluye un agente activo único y una formulación que incluye una combinación de dos o más agentes activos en una o más de las siguientes áreas: las características del aerosol y la distribución del tamaño de partícula proporcionadas por la formulación; la uniformidad de la dosis administrada para uno o más de los agentes activos; la posibilidad de administración o absorción de uno o más de los agentes activos; o la proporcionalidad de la dosis observada con uno o más de los agentes activos.

[0040] En modalidades específicas, las composiciones en co-suspensión aquí descritas evitan los efectos combinados que se asocian con las formulaciones combinadas. Para efectos de la presente descripción, una composición evita los efectos combinados en los cuales, para un agente activo seleccionado, las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula y la uniformidad de la dosis administrada alcanzadas por una formulación combinada no se desvían de las alcanzadas por una formulación comparable que se caracteriza porque el único agente activo es el agente activo seleccionado. En algunas modalidades, la falta de un efecto combinado se evidencia para un agente activo seleccionado en el cual la concentración plasmática en el tiempo para una dosis objetivo del agente activo seleccionado administrada desde una formulación combinada no se desvía de la concentración plasmática que es alcanzada en el tiempo cuando el agente activo seleccionado se administra a la misma dosis de una formulación comparable en donde el único agente activo es el agente activo seleccionado.

[0041] Tal como se usan en este contexto, las frases “no se desvían” o “no se desvía” significan que, para un parámetro dado, el desempeño alcanzado por una formulación combinada es $\pm 20\%$ del alcanzado por una formulación comparable que incluye solo uno de los agentes activos incluidos en la formulación combinada. En ciertas modalidades, el desempeño alcanzado por una formulación combinada no varía del alcanzado por una formulación comparable que incluye solo uno de los agentes activos incluidos en la combinación. Por ejemplo, una co-suspensión como las aquí descritas, que incluye dos o más agentes activos, se considera que no exhibe un efecto combinado cuando, con respecto a cada uno de dichos agentes activos a una dosis dada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática que son alcanzadas en el tiempo por la co-suspensión combinada caen dentro del $\pm 20\%$ de las alcanzadas por una formulación comparable que incluye solo un agente activo único. En algunas modalidades, para cada agente activo a una dosis dada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática que son alcanzadas en el tiempo por las composiciones de co-suspensiones combinadas aquí descritas caen dentro de $\pm 15\%$ de las alcanzadas por una formulación comparable que incluye solo un agente activo

único. Todavía en otras modalidades, para cada agente activo a una dosis dada, una o más de las propiedades del aerosol, las características de la distribución de tamaño de partícula, la uniformidad de la dosis administrada y la concentración plasmática que son alcanzadas en el tiempo por las composiciones de co-suspensiones combinadas aquí descritas caen dentro de $\pm 10\%$ de las alcanzadas por una formulación comparable que incluye solo un agente activo único. En ciertas modalidades, con respecto a cada agente activo a una dosis dada, las composiciones de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas no muestran diferencia con formulaciones comparables que incluyen solo uno de los agentes activos incluidos en la combinación en una o más de las siguientes áreas: Las propiedades del aerosol para la formulación; las características de la distribución de tamaño de partícula; la uniformidad de la dosis administrada; y la concentración plasmática alcanzada en el tiempo.

[0042] La combinación de dos o más agentes activos incluidos en las composiciones aquí proporcionadas puede, en algunas modalidades, ofrecer ventajas sobre formulaciones farmacéuticas que incluyen solo un agente activo único. Por ejemplo, cuando una combinación de dos o más agentes activos se administra de forma simultánea, la dosis terapéuticamente efectiva de los dos agentes activos puede ser relativamente menor que cuando cualquiera de los agentes activos combinados se administra solo, evitando o reduciendo de esta forma posibles efectos secundarios. Más aún, las combinaciones de dos o más agentes activos pueden alcanzar un comienzo más rápido o una duración más prolongada del beneficio terapéutico de la que puede ser alcanzada administrando uno de los agentes activos combinados solo.

[0043] En modalidades específicas, los métodos aquí descritos incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de ser tratado por administración en el sistema respiratorio de una composición en co-suspensión como las aquí descritas. Por ejemplo, las composiciones, métodos y sistemas aquí descritos se pueden usar para tratar enfermedades o patologías pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertas modalidades, las composiciones, métodos y sistemas aquí descritos se pueden usar para tratar pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), exacerbación de hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otra terapia medicamentosa, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar y cualquier otra enfermedad respiratoria, condición, rasgo, genotipo o fenotipo que puedan responder a la administración de, por ejemplo, un LAMA, LABA, corticosteroide, u otro agente activo como los aquí descritos, bien sea solo o en combinación con otras terapias. En ciertas modalidades, las composiciones, sistemas y métodos aquí descritos se pueden usar para tratar la inflamación y la obstrucción pulmonares que se asocian con la fibrosis quística. Tal como se usan en este contexto, los términos “epoc” y “enfermedad pulmonar obstructiva crónica” abarcan, enfermedad

obstructiva crónica de las vías respiratorias (eocvr), limitación crónica del flujo aéreo (LCFA) y enfermedad respiratoria obstructiva crónica (eroc) e incluyen bronquitis crónica, bronquiectasias y enfisema. Tal como se usa en este contexto, el término “asma” se refiere a asma de cualquier tipo o génesis, incluida el asma intrínseca (no alérgica) y el asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida por una infección bacteriana. También se debe entender que el término asma abarca el síndrome del bebé sibilante.

[0044] Cuando se administran a pacientes que sufren de pulmonar enfermedad, las modalidades de las composiciones en co-suspensión aquí descritas proporcionan un aumento significativo de uno o más medidas de función o capacidad pulmonar en comparación con composiciones que administran solo un agente activo único. En ciertas de esas modalidades, la administración de una composición en co-suspensión como las aquí descritas que incluyen dos o más agentes activos se traduce en un aumento significativo de una o ambas del FEV₁ y la capacidad inspiratoria (CI) con respecto a composiciones que contienen solo un agente activo único.

[0045] Se entenderá fácilmente que las modalidades, como en general las aquí descritas, son ejemplares. La siguiente descripción más detallada de diversas modalidades no tiene por objeto limitar el alcance de la presente revelación, sino que es simplemente representativa de diversas modalidades. En tal sentido, las especificaciones aquí citadas pueden incluir objetos patentables independientemente. Más aún, el orden de las etapas o acciones de los métodos descritos en relación con las modalidades que aquí se revelan puede ser cambiado por la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente sin apartarse del alcance de la presente revelación. En otras palabras, a menos que se requiera un orden específico de etapas o acciones para la operación adecuada de la modalidad, el orden o uso de etapas o acciones específicas se puede modificar.

I. Definiciones

[0046] A menos que se defina específicamente de otra manera, los términos técnicos, tal como se usan en este contexto, tienen el significado normal que se les da en el estado de la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente en aras de la claridad.

[0047] El término “agente activo” se usa en este contexto para incluir cualquier agente, medicamento, compuesto, composición u otra sustancia que se puede usar en o administrar a un ser humano o animal para cualquier propósito, incluidos agentes terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, diagnósticos, cosméticos y profilácticos e inmunomoduladores. El término “agente activo” se puede usar de forma intercambiable con los términos, “medicamento”, “fármaco”, “medicamento”, “sustancia medicamentosa” o “agente terapéutico”. Tal como se usa en este contexto el “agente activo” también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que en general no se consideran terapéuticos.

[0048] Los términos “asociado”, “asociado con” o “asociación” se refiere a una interacción o relación entre una entidad química, composición o estructura en condición de proximidad a una superficie, como la superficie de otra entidad química, composición o estructura. La asociación incluye, por ejemplo, adsorción, adhesión, enlace covalente, enlace de hidrógeno, enlace iónico y atracción electrostática, interacciones de Lifshitz-van der Waals e interacciones polares. El término “adherir” o “adhesión” es una forma de asociación y se usa como un término genérico para todas las fuerzas que tienen a causar que una partícula o masa sea atraída hacia una superficie. “Adherir” también se refiere a traer y mantener las partículas en contacto entre sí, de manera que haya separación sustancialmente no visible entre partículas debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente en condiciones normales. En una modalidad, una partícula que se adhiere o se enlaza a una superficie está comprendida en el término “adherir”. Las condiciones normales pueden incluir almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debida a la gravedad. Como se describe aquí, las partículas de agente activo se pueden asociar con partículas en suspensión para formar una co-suspensión, en donde existe separación sustancialmente no visible entre las partículas en suspensión y las partículas de agente activo o flóculos de las mismas debido a diferencias de flotabilidad dentro de un propelente.

[0049] La expresión “partículas en suspensión” se refiere a un material o combinación de materiales que es aceptable para administración en el sistema respiratorio y actúa como un vehículo para partículas de agente activo. Las partículas en suspensión interactúan con las partículas de agente activo para facilitar la dosificación repetible, administración o transporte de agente activo hasta el lugar diana de administración, es decir, el tracto respiratorio. Las partículas en suspensión aquí descritas están dispersas dentro de un medio de suspensión que incluye un propelente o sistema propelente y pueden estar configuradas de acuerdo con cualquier forma, tamaño o característica de superficie adecuadas para alcanzar una estabilidad deseada en la suspensión o desempeño deseado de la administración del agente activo. Las partículas en suspensión ejemplares incluyen partículas que exhiben un tamaño de partícula que facilita la administración en el sistema respiratorio del agente activo y tienen configuraciones físicas apropiadas para la formulación y administración de las suspensiones estabilizadas como las aquí descritas.

[0050] El término “co-suspensión” se refiere a una suspensión de dos o más tipos de partículas que tienen diferentes composiciones dentro de un medio de suspensión, que se caracterizan porque un tipo de partícula se asocia por lo menos parcialmente con uno o más de los otros tipos de partícula. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de por lo menos uno de los tipos individuales de partículas suspendidas en el medio de suspensión. Las características modificadas por la asociación pueden incluir, por ejemplo, uno o más de la tasa de agregación o floculación, la tasa y naturaleza de separación, es decir sedimentación o formación de nata, densidad de una

capa de nata o sedimento, adhesión a las paredes del recipiente, adhesión a los componentes de la válvula y tasa y nivel de dispersión con la agitación.

[0051] Los métodos ejemplares para valorar si una co-suspensión está presente pueden incluir los siguientes: Si un tipo de partícula tiene una densidad picnométrica mayor que el propelente y otro tipo de partícula tiene una densidad picnométrica menor que el propelente, una observación visual del comportamiento de formación de nata o sedimentación se puede emplear para determinar la presencia de una co-suspensión. El término “densidad picnométrica” se refiere a la densidad de un material que compone una partícula, excluidos los vacíos dentro de la partícula. En una modalidad, los materiales pueden ser formulados o transferidos al interior de un vial transparente, típicamente un vial de vidrio, para observación visual. Después de agitación inicial el vial se deja en reposo durante un tiempo suficiente para la formación de una capa de sedimento o nata, típicamente 24 horas. Si se observa que la capa de sedimento o nata es completamente o en su mayoría una capa única uniforme, una co-suspensión está presente. El término “co-suspensión” incluye co-suspensiones parciales, en donde una mayoría de los por lo menos dos tipos de partícula se asocian entre sí; sin embargo, se puede observar algo de separación (es decir, menos de una mayoría) de los por lo menos dos tipos de partícula.

[0052] La prueba ejemplar de co-suspensión se puede llevar a cabo a diferentes temperaturas del propelente para acentuar el comportamiento de sedimentación o formación de nata de tipos de partícula con una densidad cercana a la densidad del propelente a temperatura ambiente. Si los diferentes tipos de partícula tienen la misma naturaleza de separación, es decir todo sedimento o toda nata, la presencia de una co-suspensión se puede determinar midiendo otras características de la suspensión, como la tasa de agregación o floculación, la tasa de separación, la densidad de la capa de nata o sedimento, la adhesión a las paredes del recipiente, la adhesión a los componentes de la válvula y la tasa y el nivel de dispersión con la agitación y comparándolas con las características respectivas de los tipos de partícula individuales suspendidos de manera similar. Diversos métodos analíticos conocidos en general de la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente se pueden emplear para medir estas características.

[0053] En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas respirables, etc., como las composiciones aquí descritas, el término “dosis de partículas finas” o “DPF” se refiere a la dosis, bien sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que se encuentra dentro de un intervalo respirable. La dosis que se encuentra dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la dosis que se deposita más allá del nivel de la garganta de un impactor de cascada, es decir, la sumatoria de dosis administrada en las etapas 3 hasta el filtro en un Impactor de Siguiente Generación operado a una velocidad de flujo de 30 L/min.

[0054] En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas respirables, etc., como las composiciones aquí descritas, el término “fracción de partículas finas” o “FPF” se refiere a la proporción del material administrado con respecto a la dosis administrada (es decir, la cantidad que sale del accionador de un dispositivo de administración, como un IDM) que se encuentra dentro de un intervalo respirable. La cantidad de material administrado dentro del intervalo respirable se mide *in vitro* como la cantidad de material que se deposita más allá del nivel de la garganta de un impactor de cascada, p.ej., la sumatoria del material administrado en las etapas 3 hasta el filtro en un Impactor de Siguierte Generación operado a una velocidad de flujo de 30 L/min.

[0055] Tal como se usa en este contexto, el término “inhibir” se refiere a aminoramiento cuantificable de la tendencia a suceder de un fenómeno, síntoma o condición o el grado hasta el cual ese fenómeno, síntoma o condición sucede. El término “inhibir” o cualquier forma del mismo, se usa en este sentido más amplio e incluye minimizar, prevenir, reducir, reprimir, suprimir, refrenar, constreñir, restringir, detener el avance y similares.

[0056] La “mediana del diámetro aerodinámico de la masa” o “MMAD” tal como se usa en este contexto se refiere al diámetro aerodinámico de un aerosol por debajo del cual 50% de la masa del aerosol está compuesta por partículas que tienen un diámetro aerodinámico menor de la MMAD, en donde la MMAD se calcula de acuerdo con la monografía 601 de la Farmacopea de Estados Unidos (“USP”).

[0057] Cuando se menciona en este contexto, el término “diámetro óptico” indica el tamaño de una partícula medido por el modo de difracción de Fraunhofer usando un analizador de tamaño de partícula de difracción de láser equipado con un dispensador de polvo seco (p.ej., Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

[0058] El término transformación mediada por la solución se refiere al fenómeno en el cual una forma más soluble de un material sólido (es decir partículas con pequeño radio de curvatura (una fuerza impulsora de la maduración de Ostwald) o material amorfo) se disuelve y recrystaliza en la forma de cristal más estable que puede coexistir en equilibrio con su solución propelente saturada.

[0059] El término “paciente” se refiere a un animal en el cual una combinación de agentes activos como los aquí descritos tendrá un efecto terapéutico. En una modalidad, el paciente es un ser humano.

[0060] El término “microestructuras perforadas” se refiere a partículas en suspensión que incluyen una matriz estructural que exhibe, define o comprende vacíos, poros, defectos, cavidades, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones u orificios que permiten que el medio de suspensión circundante permee, llene o se difunda en la microestructura, como los materiales y preparaciones descritos en la patente estadounidense No. 6.309.623 concedida a Weers, et al. La forma primaria de la microestructura perforada, en general, no es esencial y cualquier configuración global que proporciona las características deseadas de la formulación está contemplada en la

presente. De acuerdo con lo anterior, en una modalidad, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, como microesferas huecas, en suspensión, secadas en aerosol. Sin embargo, las partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas de cualquier forma primaria o razón de aspecto también pueden ser compatibles.

[0061] Como es verdadero de las partículas en suspensión aquí descritas, las microestructuras perforadas pueden estar hechas de cualquier material biocompatible que no se degrada o disuelve sustancialmente en el medio de suspensión seleccionado. Aunque una amplia gama de materiales se pueden usar para formar las partículas, en algunas modalidades, la matriz estructural está asociada con o incluye, un surfactante como, un fosfolípido o surfactante fluorado. Aunque no se requiere, la incorporación de un surfactante compatible en la microestructura perforada o, más en general, las partículas en suspensión, puede mejorar la estabilidad de las dispersiones respiratorias, aumentar el depósito en el pulmón y facilitar la preparación de la suspensión.

[0062] El término “medio de suspensión” tal como se usa en este contexto se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual se pueden dispersar partículas del agente activo y partículas en suspensión para proporcionar una formulación en co-suspensión. El medio de suspensión que se usa en las formulaciones en co-suspensión aquí descritas incluye el propelente. Tal como se usa en este contexto, el término “propelente” se refiere a una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor suficientemente alta a temperatura ambiente normal para propulsar un medicamento del frasco de un IDM a un paciente cuando se acciona la válvula medidora del IDM. Por consiguiente, el término “propelente” se refiere tanto a un propelente único como a una combinación de dos o más propelentes diferentes que forman un “sistema propelente”. [0063] El término “respirable” en general se refiere a partículas, agregados, gotas, etc. de tamaño tal que pueden ser inhaladas y alcanzar las vías aéreas del pulmón.

[0064] Cuando se usan para referirse a las composiciones en co-suspensión aquí descritas, los términos “estabilidad física” y “físicamente estable” se refieren a una composición que es resistente a uno o más de entre agregación, floculación y cambios del tamaño de partícula debidos a transformaciones mediadas por la solución y es capaz de mantener sustancialmente la MMAD de partículas en suspensión y la dosis de partículas finas. En una modalidad, la estabilidad física puede ser evaluada sometiendo las composiciones a condiciones aceleradas de degradación, como ciclos de temperatura como los aquí descritos.

[0065] Cuando se refiere a agentes activos, el término “potente” indica agentes activos que son terapéuticamente efectivos a o por debajo de dosis que oscilan de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1 mg/kg. Las dosis típicas de agentes activos potentes están en el intervalo general de cerca de 100 µg a cerca de 100 mg.

[0066] Cuando se refiere a agentes activos, el término “altamente potente” indica agentes activos que son terapéuticamente efectivos en o por debajo de dosis de cerca de 10 µg/kg. Las dosis típicas de agentes activos altamente potentes se encuentran en el intervalo general de hasta cerca de 100 µg.

[0067] Los términos “estabilidad de la suspensión” y “suspensión estable” se refieren a formulaciones en suspensión capaces de mantener las propiedades de una co-suspensión de partículas de agente activo y partículas en suspensión durante un periodo de tiempo. En una modalidad, la estabilidad de la suspensión puede ser medida a través de la uniformidad de la dosis administrada alcanzada por las composiciones en co-suspensión aquí descritas.

[0068] El término “sustancialmente insoluble” significa que una composición es o bien totalmente insoluble en un solvente particular o es poco soluble en ese solvente particular. El término “sustancialmente insoluble” significa que un soluto particular tiene una solubilidad de menos de una parte por 100 partes de solvente. El término “sustancialmente insoluble” incluye las definiciones de “ligeramente soluble” (de 100 a 1000 partes de solvente por 1 parte de soluto), “muy ligeramente soluble” (de 1000 a 10,000 partes de solvente por 1 parte de soluto) y “prácticamente insoluble” (más de 10,000 partes de solvente por 1 parte de soluto) como se da en la Tabla 16-1 de Remington: The Science and Practice de Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

[0069] El término “surfactante”, tal como se usa en este contexto, se refiere a cualquier agente que preferencialmente se adsorbe a un interface entre dos fases inmiscibles, como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz solvente orgánico/aire. Los surfactantes en general poseen un grupo funcional hidrófilo y un grupo funcional lipofílico, de manera que, una vez que se adsorbe a las micropartículas, estas tienden a presentar grupos funcionales a la fase continua que no atraen partículas recubiertas de forma similar, lo cual reduce la aglomeración de las partículas. En algunas modalidades, los surfactantes también pueden promover la adsorción de un medicamento y aumentar la biodisponibilidad del medicamento.

[0070] Una “cantidad terapéuticamente efectiva” es la cantidad de compuesto que alcanza un efecto terapéutico al inhibir una enfermedad o trastorno en un paciente o al inhibir profilácticamente o prevenir la aparición de una enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad que alivia hasta cierto punto uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente; regresa a la normalidad ya sea parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad o trastorno; y/o reduce la probabilidad de la aparición de la enfermedad de trastorno.

[0071] Los términos “químicamente estable” y “estabilidad química” se refieren a formulaciones en co-suspensión que se caracterizan porque los productos individuales de degradación del agente activo permanecen por debajo de los límites especificados por

requerimientos regulatorios durante la vida útil del producto para uso humano (p.ej., 1% del área pico cromatográfica por los lineamientos de la ICH Q3B(R2)) y existe aceptable balance de masa (p.ej., como se define en el lineamiento de la ICH Q1 E) entre la determinación del agente activo y los productos totales de degradación.

II. Composiciones

[0072] Las composiciones aquí descritas son co-suspensiones que incluyen dos o más agentes activos e incluyen un medio de suspensión, una o más especies de partículas de agente activo y una o más especies de partículas en suspensión. Por supuesto, si se desea, las composiciones aquí descritas pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Más aún, se pueden usar variaciones y combinaciones de componentes de las composiciones aquí descritas.

[0073] Las composiciones en co-suspensión de acuerdo con la presente descripción pueden estar encarnadas en diversas formulaciones diferentes. En ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un primer agente activo proporcionado en partículas de agente activo que están co-suspendidas con por lo menos una especie de partículas en suspensión que incorpora un segundo agente activo. En otras modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo co-suspendidas con por lo menos una especie de partículas en suspensión que incorpora un agente activo diferente del contenido en cualquiera de las partículas de agente activo. Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo co-suspendidas con por lo menos una especie de partículas en suspensión que incorpora un agente activo que puede ser el mismo o diferente del contenido en cualquiera de las partículas de agente activo. Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen dos o más agentes activos proporcionados en dos o más especies diferentes de partículas de agente activo co-suspendidas con una o más especies de partículas en suspensión que están libres de agente activo. En donde las composiciones aquí descritas incluyen dos o más especies de partículas de agente activo, dichas composiciones se pueden denominar como “multi” co-suspensiones. Por ejemplo, una composición que incluye dos especies de partículas de agente activo co-suspendidas con una o más especies de partículas en suspensión se puede denominar como una co-suspensión dual, una composición que incluye tres especies de partículas de agente activo co-suspendidas con una o más especies de partículas en suspensión se pueden denominar como una co-suspensión triple, etc.

[0074] En composiciones de acuerdo con la presente descripción, aun cuando múltiples especies diferentes de partículas de agente activo se encuentran presentes en la composición, las partículas de agente activo exhiben una asociación con las partículas en suspensión de manera que las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se localizan conjuntamente dentro del medio de suspensión. En general, debido a

diferencias de densidad entre distintas especies de partículas y el medio dentro de la cual se encuentran suspendidas (p.ej., un propelente o sistema propelente), las fuerzas de flotabilidad causan la formación de nata de partículas con densidad más baja que el propelente y la sedimentación de partículas con densidad más alta que el propelente. Por consiguiente, en suspensiones que constan de una mezcla de diferentes tipos de partículas con diferente densidad o diferentes tendencias a la floculación, se espera que el comportamiento de sedimentación o formación de nata sea específico de cada uno de los diferentes tipos de partícula y se espera que conduzca a la separación de los diferentes tipos de partícula dentro del medio de suspensión.

[0075] Sin embargo, las combinaciones de propelente, partículas de agente activo y partículas en suspensión aquí descritas proporcionan co-suspensiones que incluyen combinaciones de dos o más agentes activos que se caracterizan porque las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se localizan conjuntamente dentro del propelente (es decir, las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que las partículas en suspensión y las partículas de agente activo no exhiben separación sustancial entre sí, como por diferencias en la sedimentación o formación de nata, aun después de un tiempo suficiente para la formación de una capa de nata o sedimento). En modalidades particulares, por ejemplo, las composiciones aquí descritas forman co-suspensiones que se caracterizan porque las partículas en suspensión permanecen asociadas con partículas de agente activo cuando se someten a las fuerzas de flotabilidad amplificadas por fluctuaciones de temperatura y/o centrifugación a aceleraciones de hasta, por ejemplo, 1 g, 10 g, 35 g, 50 g y 100 g y más. Sin embargo, las co-suspensiones aquí descritas no tienen que ser definidas por un umbral específico de la fuerza de asociación. Por ejemplo, una co-suspensión como la aquí contemplada se puede lograr con éxito cuando las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión de manera que no hay separación sustancial de las partículas de agente activo y las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión en las condiciones típicas de uso por parte del paciente.

[0076] Las co-suspensiones de partículas de agente activo y las partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan características deseables de estabilidad química, estabilidad de la suspensión y administración del agente activo. Por ejemplo, en ciertas modalidades, cuando se encuentran presentes dentro de un frasco de IDM, las co-suspensiones como las aquí descritas pueden inhibir uno o más de los siguientes fenómenos: floculación del material del agente activo; diferencias en la sedimentación o formación de nata de las partículas de agente activo y las partículas en suspensión; transformación mediada por la solución del material del agente activo; degradación química de un componente de la formulación, incluido el material del agente activo o un surfactante; y pérdida de agente activo en las superficies del sistema de cierre del recipiente, en particular los componentes medidores de la válvula. Esas cualidades funcionan alcanzando y conservando el desempeño del aerosol ya que la formulación en

co-suspensión es administrada desde un IDM de manera que se logran las características de fracción deseable de las partículas finas, dosis de las partículas finas y uniformidad de la dosis administrada y se mantienen sustancialmente hasta la terminación de un frasco de IDM dentro del cual está contenida la formulación en co-suspensión. Además, las co-suspensiones de acuerdo con la presente descripción pueden proporcionar una formulación física y químicamente estable que proporciona características coherentes de dosificación para dos o más agentes activos, aun cuando dichos agentes activos se administran en dosis significativamente diferentes, mientras que utiliza un medio de suspensión HFA relativamente simple que no requiere modificación por la adición de, por ejemplo, cosolventes, antisolventes, agentes solubilizadores o adyuvantes. Todavía más, las composiciones preparadas como se describe aquí, cuando se administran desde un IDM, eliminan o sustancialmente evitan los efectos farmacéuticos que a menudo se experimentan con formulaciones que incluyen múltiples agentes activos. Por ejemplo, como lo ejemplifican modalidades específicas que se detallan aquí, las formulaciones combinadas aquí descritas proporcionan características de administración para cada uno de los agentes activos allí contenidos comparables a las características de administración de los mismos agentes activos cuando se formulan y administran por separado.

[0077] Proporcionar una co-suspensión de acuerdo con la presente descripción también puede simplificar la formulación, administración y dosificación de los agentes activos deseados. Sin quedar limitado a una teoría en particular, se piensa que al lograr una co-suspensión de partículas de agente activo y partículas en suspensión, la administración, estabilidad física y dosificación de un agente activo contenido dentro de dicha dispersión puede ser sustancialmente controlada a través del control del tamaño, la composición, morfología y la cantidad relativa de las partículas en suspensión y es menos dependiente del tamaño y la morfología de las partículas del agente activo. Más aún, en modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se pueden formular con un propelente sin CFC o un sistema propelente sustancialmente libre de antisolventes, agentes solubilizadores, cosolventes o adyuvantes.

[0078] Las composiciones en co-suspensión formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación física y química de los agentes activos incluidos allí. Por ejemplo, en modalidades específicas, las composiciones aquí descritas pueden inhibir uno o más de degradación química, floculación, agregación y transformación mediada por la solución de los agentes activos incluidos en las composiciones. La estabilidad física y química de la suspensión ofrecida por las composiciones en co-suspensión aquí descritas permiten que las composiciones se puedan dispensar de una manera que alcanza la uniformidad deseable de la dosis administrada hasta la terminación de un frasco de IDM ("DDU") para múltiples agentes activos, aun cuando por lo menos uno de los agentes activos que se van a administrar puede ser altamente potente y la dosis administradas de cada uno de los agentes activos varían en grado considerable.

[0079] Las composiciones en co-suspensión como las aquí descritas, las cuales incluyen dos o más agentes activos, pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$ o mejor para cada uno de los agentes activos incluidos allí. En una de dichas modalidades, las composiciones aquí descritas alcanzan una DDU de $\pm 25\%$ o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos allí. En otra de dichas modalidades, las composiciones aquí descritas alcanzan una DDU de $\pm 20\%$ o mejor, para cada uno de los agentes activos incluidos allí. Más aún, las composiciones en co-suspensión de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar sustancialmente el desempeño de FPF y DPF hasta la terminación de un frasco de IDM, aun después de haber sido sometidas a condiciones aceleradas de degradación. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95% o más, del desempeño original de FPF o DPF, aun después de haber sido sometidas a condiciones aceleradas de degradación.

[0080] Las composiciones en co-suspensión aquí descritas ofrecen el beneficio agregado de alcanzar dicho desempeño mientras que están siendo formuladas usando propelentes sin CFC. En modalidades específicas, las composiciones aquí descritas alcanzan uno o más de una DDU, FPF o DPF deseado, mientras que están siendo formuladas con medio de suspensión que incluyen solo uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin CFC, como por la adición de, por ejemplo, uno o más cosolventes, antisolventes, agentes solubilizadores, adyuvantes u otro material modificador del propelente.

(i) Medio de suspensión

[0081] El medio de suspensión incluido en una composición de las aquí descritas incluye uno o más propelentes. En general, propelentes adecuados para usar como medios de suspensión son aquellos gases propelentes que pueden ser licuados bajo presión a temperatura ambiente y con la inhalación o uso tópico, son seguros y toxicológicamente inocuos. Además, es deseable que el propelente elegido sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión y las partículas de agente activo. Algunos propelentes ejemplares compatibles incluyen fluorhidroalcanos (HFA), compuestos perfluorados (PFC) y clorofluorocarbonos (CFC).

[0082] Algunos ejemplos específicos de propelentes que se pueden usar para formar el medio de suspensión de las co-suspensiones que aquí se revelan incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA- 227), perfluoroetano, monocloro-fluorometano, 1,1 difluoroetano y combinaciones de los mismos. Todavía más, los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de cadena corta; clorofluorocarbonos C1-4 que contienen hidrógeno como CH_2ClF , $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ y CClF_2CH_3 ; fluorocarbonos C₁₋₄ que contienen hidrógeno (p.ej., HFA) como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$; y perfluorocarbonos como CF_3CF_3 y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[0083] Algunos fluorocarbonos o clases de compuestos fluorados, que se pueden usar como medios de suspensión incluyen, pero sin limitaciones, fluoroheptano,

fluorocicloheptano, fluorometilcicloheptano, fluorohexano, fluorociclohexano, fluoropentano, fluorociclopentano, fluorometilciclopentano, fluorodimetilciclopentanos, fluorometilciclobutano, fluorodimetilciclobutano, fluorotrimetilciclobutano, fluorobutano, fluorociclobutano, fluoropropano, fluoroéteres, fluoropoliéteres y fluorotrietilaminas. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con propelentes más volátiles.

[0084] Además de los fluorocarbonos y fluorhidroalcanos arriba mencionados, también se pueden usar varios clorofluorocarbonos y compuestos fluorados sustituidos ejemplares como medios de suspensión. A este respecto, FC-11 (CCl_3F), FC-11 B1 (CBrCl_2F), FC-11 B2 (CBr_2ClF), FCl_2B_2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21 B1 (CHBrClF), FC-21 B2 (CHBr_2F), FC-31 B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141 B (CCl_2FCH_3), FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$), FC-152 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$), FC-1112 ($\text{CClF}=\text{CClF}$), FC-1121 ($\text{CHCl}=\text{CFCl}$) y FC-1131 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$) también se pueden usar, aunque teniendo en cuenta los posibles riesgos ambientales asociados. En este sentido, todos estos compuestos se pueden usar, solos o en combinación con otros compuestos (es decir, fluorocarbonos menos volátiles) para formar las suspensiones estabilizadas que aquí se revelan.

[0085] En algunas modalidades, el medio de suspensión puede estar hecho de un propelente único. En otras modalidades, una combinación de propelentes se puede usar para formar el medio de suspensión. En algunas modalidades, compuestos relativamente volátiles se pueden mezclar con componentes de menor presión de vapor para proporcionar medios de suspensión que tienen características físicas seleccionadas para mejorar la estabilidad o intensificar la biodisponibilidad de los agentes activos en dispersión. En algunas modalidades, los compuestos de menor presión de vapor comprenderán compuestos fluorados (p.ej. fluorocarbonos) que tienen un punto de ebullición mayor de cerca de 25°C . En algunas modalidades, los compuestos fluorados de menor presión de vapor para usar en el medio de suspensión pueden incluir perfluorooctilbromuro $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$, perfluorooctiletano $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ (PFOE), perfluorodecilbromuro $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$ (PFDB) o perfluorobutiletano ($\text{CF}_3\text{C}_2\text{H}_5$). En ciertas modalidades, estos compuestos de menor presión de vapor se encuentran presentes en un nivel relativamente bajo. Esos compuestos se pueden añadir directamente al medio de suspensión o se pueden asociar con las partículas en suspensión.

[0086] El medio de suspensión incluido en composiciones como las aquí descritas puede estar hecho de un propelente o sistema propelente que está sustancialmente libre de materiales adicionales, incluidos, por ejemplo, antisolventes, agentes solubilizadores, cosolventes o adyuvantes. Por ejemplo, en algunas modalidades, el medio de suspensión puede estar hecho de un propelente o sistema propelente sin CFC, como un propelente o sistema propelente HFA, que está sustancialmente libre de materiales adicionales. Dichas modalidades simplifican la formulación y manufactura de las composiciones farmacéuticas

de los agentes activos incluidos en las composiciones en co-suspensión adecuadas para administrar en el sistema respiratorio.

[0087] Con todo, en otras modalidades, dependiendo de la selección del propelente, las propiedades de las partículas en suspensión, o la naturaleza de los agentes activos que se van a administrar, el medio de suspensión utilizado puede incluir materiales además del propelente o sistema propelente. Dichos materiales adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un antisolvente, agente solubilizador, cosolvente o adyuvante adecuado para ajustar, por ejemplo, la presión de vapor de la formulación o la estabilidad o solubilidad de las partículas en suspensión. Por ejemplo, propano, etanol, alcohol isopropílico, butano, isobutano, pentano, isopentano o un éter dialquílico, como dimetil éter, se puede incorporar con el propelente en el medio de suspensión. De manera parecida, el medio de suspensión puede contener un fluorocarbono volátil. En otras modalidades, se pueden añadir uno o ambos de polivinilpirrolidona ("PVP") o polietilenglicol ("PEG") al medio de suspensión. La adición de PVP o PEG al medio de suspensión puede alcanzar una o más características funcionales deseadas y en un ejemplo, PVP o PEG se pueden añadir al medio de suspensión como un inhibidor del crecimiento de cristales. En general, cuando se usa un cosolvente o adyuvante volátil, dicho adyuvante o cosolvente se puede seleccionar de entre materiales de hidrocarburos o fluorocarbonos conocidos y puede dar cuenta hasta de cerca de 1% p/p del medio de suspensión. Por ejemplo, cuando un cosolvente o adyuvante se incorporan en el medio de suspensión, el cosolvente o adyuvante puede comprender menos de cerca de 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión. Cuando se incluyen PVP o PEG en el medio de suspensión, esos constituyentes pueden ser incluidos hasta en cerca de 1% p/p o pueden comprender menos de cerca de 0,01%, 0,1% o 0,5% p/p del medio de suspensión.

(ii) Partículas de agente activo

[0088] Las partículas de agente activo incluidas en las co-suspensiones aquí descritas están hechas de un material capaz de ser dispersado y suspendidas dentro del medio de suspensión y son de tamaño adecuado para facilitar la administración de partículas respirables a partir de la co-suspensión. En una modalidad, por consiguiente, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 90% de las partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico de cerca de 7 μm o menos. En otras modalidades, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 90% de las partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de entre un intervalo de cerca de 7 μm a cerca de 1 μm , cerca de 5 μm a cerca de 2 μm y cerca de 3 μm a cerca de 2 μm . En otras modalidades, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 90% de las partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de entre 6 μm o menos, 5 μm

o menos, 4 μm o menos o 3 μm o menos. En otra modalidad, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 50% del material en partículas del agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de cerca de 4 μm o menos. En modalidades adicionales, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 50% del material en partículas del agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico seleccionado de entre cerca de 3 μm o menos, cerca de 2 μm o menos, cerca de 1,5 μm o menos y cerca de 1 μm o menos. Todavía en otras modalidades, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado que se caracteriza porque por lo menos 50% de las partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de entre un intervalo de cerca de 4 μm a cerca de 1 μm , cerca de 3 μm a cerca de 1 μm , cerca de 2 μm a cerca de 1 μm , cerca de 1,3 μm y cerca de 1,9 μm .

[0089] Las partículas de agente activo pueden estar hechas por completo de agente activo o pueden estar formuladas para que incluyan uno o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes. En modalidades específicas, un agente activo presente en las partículas de agente activo puede ser completa o sustancialmente cristalino, es decir, un mayoría de las moléculas del agente activo están configuradas en un patrón repetitivo regular, sobre un largo intervalo de planos de la cara externa. En otra modalidad, las partículas de agente activo pueden incluir un agente activo presente en estados tanto cristalino como amorfo. Todavía en otra modalidad, las partículas de agente activo pueden incluir un agente activo presente sustancialmente en un estado amorfo, es decir, las moléculas del agente activo son en general de naturaleza no cristalina y no tienen una configuración repetitiva regular que se mantiene sobre un intervalo largo. Todavía en otra modalidad más, en donde dos o más agentes activos se encuentran presentes como partículas de agente activo, todos esos agentes activos pueden estar presentes en forma cristalina o sustancialmente cristalina. En modalidades alternativas con dos o más agentes activos presentes, por lo menos uno de dichos agentes activos puede estar presente en forma cristalina o sustancialmente cristalina y por lo menos otro agente activo puede estar presente en un estado amorfo.

[0090] Cuando las partículas de agente activo aquí descritas incluyen dos o más agentes activos en combinación con uno o más excipientes o adyuvantes, los excipientes y adyuvantes se pueden seleccionar con base en las propiedades químicas y físicas de los agentes activos empleados. Más aún, los excipientes apropiados para la formulación de las partículas de agente activo incluyen los aquí descritos en asociación con las partículas en suspensión. En modalidades específicas, por ejemplo, las partículas de agente activo pueden estar formuladas con uno o más de los materiales lípido, fosfolípido, carbohidrato, aminoácido, sal orgánica, péptido, proteína, alditos, polímeros o surfactantes naturales o sintéticos materiales como se describe, por ejemplo, en asociación con las partículas en suspensión.

[0091] En otras modalidades, por ejemplo, un agente activo se puede añadir a una solución de uno o más de lípido, fosfolípido, carbohidrato, aminoácido, sal metálica, sal orgánica, péptido, proteína, alditos, polímeros o surfactantes naturales o sintéticos y secado por aerosol dentro de una partícula en suspensión que contiene el agente activo dentro del material que forma la partícula en suspensión.

[0092] Cualquier proceso adecuado se puede emplear para lograr el material micronizado del agente activo para usar como o para incluir en partículas del agente activo o partículas en suspensión como las aquí descritas. Dichos procesos incluyen, pero sin limitaciones, micronización por procesos de molienda o trituración, procesos de cristalización o recristalización y procesos que usan precipitación de solventes supercríticos o casi supercríticos, secado por aerosol, o liofilización. Se describen antecedentes de Patentes que enseñan métodos adecuados para obtener partículas micronizadas de agente activo, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 6,063.138, la patente estadounidense No. 5.858,410, la patente estadounidense No. 5.851,453, la patente estadounidense No. 5.833.891, la patente estadounidense No. 5.707.634 y Publicación de Patente Internacional No. WO 2007/009164. Cuando las partículas de agente activo incluyen material del agente activo formulado con uno o más excipientes o adyuvantes, las partículas micronizadas de agente activo pueden ser hechas usando uno o más de los procesos precedentes y esos procesos se pueden utilizar para lograr partículas de agente activo que tienen una distribución de tamaño y la configuración de partícula deseadas.

[0093] Las partículas de agente activo se pueden proporcionar en cualquier concentración adecuada dentro del medio de suspensión. Por ejemplo, en algunas modalidades, las partículas de agente activo pueden estar presentes en concentraciones entre cerca de 0,01 mg/mL y cerca de 20 mg/mL. En ciertas de esas modalidades, las partículas de agente activo pueden estar presentes en una concentración seleccionada de entre cerca de 0,05 mg/mL a cerca de 20 mg/mL, cerca de 0,05 mg/mL a cerca de 10 mg/mL y de cerca de 0,05 mg/mL a cerca de 5 mg/mL.

[0094] Una variedad de agentes terapéuticos o profilácticos se puede utilizar como activos en las composiciones en co-suspensión que aquí se revelan. Algunos agentes activos ejemplares incluyen aquellos que puede ser administradas en forma de medicamentos y agentes activos en aerosol adecuados para usar en las composiciones aquí descritas incluyen aquellos que pueden presentarse en una forma o formularse en un manera que es dispersable dentro del medio de suspensión seleccionado (p.ej., es sustancialmente insoluble o exhibe una solubilidad en el medio de suspensión que sustancialmente mantiene una formulación en co-suspensión), es capaz de formar una co-suspensión con las partículas en suspensión y está sujeto a captación respirable en cantidades fisiológicamente efectivas. Los agentes activos que se puede utilizar para formar las partículas de agente activo aquí descritas pueden tener una variedad de actividades biológicas.

[0095] Algunos ejemplos de agentes activos específicos que pueden incluirse en una composición de acuerdo con la presente descripción pueden ser, por ejemplo, beta agonistas de acción corta, p.ej., bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pirbuterol, procaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, tulobuterol, reproterol, ipratropio y epinefrina; agonistas del receptor β_2 adrenérgico de acción larga ("LABA"), p.ej., bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol; agonistas del receptor β_2 adrenérgico de acción ultra larga, p.ej., carmoterol, milveterol, indacaterol y β_2 agonistas que contienen saligenina o indol- y derivados de adamantil; corticosteroides, p.ej., beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona; anti-inflamatorios, p.ej. propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedan, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona o acetona de triamcinolona; antitusivos, p.ej., noscipina; broncodilatadores, p.ej., efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; y antagonistas muscarínicos, incluidos antagonistas muscarínicos de acción larga ("LAMA"), p.ej., glucopirrolato, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, trospio, ipatropio, atropina, benzatropina u oxitropio.

[0096] Cuando sea del caso, los agentes activos proporcionados en la composición, incluidos pero no limitados a aquellos específicamente descritos aquí, se pueden usar en la forma de sales (p.ej., sales de metales alcalinos o aminos o como sales de adición ácida) o como ésteres, solvatos (hidratos), derivados o una base libre. Además, los agentes activos pueden estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o como mezclas de los mismos. A este respecto, la forma de los agentes activos se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del agente activo y/o para minimizar la solubilidad del agente activo en el medio de suspensión.

[0097] Como las composiciones reveladas ofrecen administración reproducible de dosis muy bajas de los agentes activos, en ciertas modalidades los agentes activos incluidos en las composiciones aquí descritas pueden ser seleccionados de entre uno o más agentes activos potentes o altamente potentes. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir uno o más agentes activos potentes que se van a administrar a una dosis seleccionada de entre cerca de 100 μg y cerca de 100 mg por dosis, cerca de 100 μg y cerca de 10 mg por dosis y cerca de 100 μg y 1 mg por dosis. En otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir una combinación de dos o más agentes activos potentes o altamente potentes que se van a administrar a una dosis seleccionada de entre hasta cerca de 80 μg por dosis, de hasta cerca de 40 μg por dosis, de hasta cerca de 20 μg por dosis, de hasta cerca de 10 μg por dosis o entre cerca de 10 μg y cerca de 100 μg por dosis. Además, en ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir una combinación de dos o

más agentes activos altamente potentes que se van a administrar a una dosis seleccionada de entre cerca de 0,1 y cerca de 2 µg por dosis, cerca de 0,1 y cerca de 1 g por dosis y cerca de 0,1 y cerca de 0,5 g por dosis.

[0098] En ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un agente activo LABA. En una de dichas modalidades, la composición incluye un agente activo LABA en combinación con un agente activo LAMA o un agente activo corticosteroide. En otra de dichas modalidades, la composición incluye un agente activo LAMA en combinación con un agente activo LABA y un corticosteroide. En dichas modalidades, un agente activo LABA se puede seleccionar de entre, por ejemplo, bambuterol, clembuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y β2agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y cualesquiera sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas de esas modalidades, el agente activo se selecciona de entre formoterol y sus sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0099] El formoterol se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos como, por ejemplo, los aquí descritos. El formoterol tiene el nombre químico (±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil] formanilida y se usa a menudo en composiciones farmacéuticas como la sal dihidratada del fumarato racémico. Cuando sea del caso, el formoterol se puede usar en la forma de sales (p.ej. sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición ácida) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Además, el formoterol puede encontrarse en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. A este respecto, la forma del formoterol se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del formoterol y/o para minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Las sales farmacéuticamente aceptables del formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos como fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, oleico, benzoico, p- metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y ácidos 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílicos. Los hidratos del formoterol se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 3.994.974 y la patente estadounidense No. 5.684.199. Se describen formas cristalinas específicas, por ejemplo, en WO95/05805 y se describen isómeros específicos del formoterol en la patente estadounidense No. 6,040.344.

[0100] En modalidades específicas, el material de formoterol que se utiliza para formar las partículas de formoterol es el fumarato de formoterol y en una de dichas modalidades, el fumarato de formoterol está presente en la forma de dihidrato. Cuando las composiciones aquí descritas incluyen formoterol, en ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir formoterol a una concentración que alcanza una dosis

administrada seleccionada de entre cerca de 0,5 µg y cerca de 30 µg, 0,5 µg y cerca de 1 µg, cerca de 1 µg y cerca de 10 µg, cerca de 2 µg y 5 µg, cerca de 2 µg y cerca de 10 µg, cerca de 5 µg y cerca de 10 µg y 3 µg y cerca de 30 µg por cada actuación de un IDM. En otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre hasta cerca de 30 µg, de hasta cerca de 10 µg, de hasta cerca de 5 µg, de hasta cerca de 2,5 µg, de hasta cerca de 2 µg o de hasta cerca de 1,5 µg por cada actuación de un IDM. Con el fin de alcanzar dosis administradas como las aquí descritas, en donde las composiciones aquí descritas incluyen formoterol como agente activo, en modalidades específicas, la cantidad del formoterol incluida en las composiciones se puede seleccionar de entre, por ejemplo, entre cerca de 0,01 mg/mL y cerca de 1 mg/mL, entre cerca de 0,01 mg/mL y cerca de 0,5 mg/mL y entre cerca de 0,03 mg/mL y cerca de 0,4 mg/mL.

[0101] Cuando las composiciones farmacéuticas en co-suspensión aquí descritas incluyen un agente activo LABA, en ciertas modalidades, el agente activo se selecciona de entre salmeterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo. El salmeterol se puede usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos como, por ejemplo, los aquí descritos. De nuevo, cuando el salmeterol se incluye como agente activo LABA, en algunas de dichas modalidades, las composiciones también pueden incluir un agente activo LAMA o corticosteroide. En otras de dichas modalidades, las composiciones incluyen salmeterol en combinación con un agente activo LAMA y un corticosteroide. El salmeterol, las sales farmacéuticamente aceptables del salmeterol y los métodos para producirlo se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4.992,474, la patente estadounidense No. 5.126.375 y la patente estadounidense 5.225,445.

[0102] Cuando el salmeterol se incluye como agente activo LABA, en ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir salmeterol a una concentración que alcanza una dosis administrada seleccionada de entre cerca de 2 µg y cerca de 120 µg, cerca de 4 µg y cerca de 40 µg, cerca de 8 µg y 20 µg, cerca de 8 µg y cerca de 40 µg, cerca de 20 µg y cerca de 40 µg y cerca de 12 g y cerca de 120 µg por cada actuación de un IDM. En otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir salmeterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre hasta cerca de 120 µg, de hasta cerca de 40 µg, de hasta cerca de 20 µg, de hasta cerca de 10 µg, de hasta cerca de 8 µg o de hasta cerca de 6 µg por cada actuación de un IDM. Con el fin de alcanzar dosis administradas deseadas como las aquí descritas, cuando las composiciones aquí descritas incluyen salmeterol como agente activo, en modalidades específicas, la cantidad de salmeterol incluida en las composiciones se puede seleccionar de entre, por ejemplo, entre cerca de 0,04 mg/mL y cerca de 4 mg/mL, entre cerca de 0,04 mg/mL y cerca de 2,0 mg/mL y entre cerca de 0,12 mg/mL y cerca de 0,8 mg/mL. Por ejemplo, las composiciones aquí descritas pueden incluir suficiente

salmeterol para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre cerca de 4 µg y cerca de 120 µg, cerca de 20 µg y cerca de 100 µg y entre cerca de 40 µg y cerca de 120 µg por cada actuación de un IDM. Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir suficiente salmeterol para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre hasta cerca de 100 µg, de hasta cerca de 40 µg o de hasta cerca de 15 µg por cada actuación de un IDM.

[0103] En ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un agente activo antagonista muscarínico de acción larga (LAMA). Algunos ejemplos de agentes activos LAMA que se pueden usar en las composiciones aquí descritas incluyen, glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un agente activo LAMA en combinación con un agente activo LABA o un corticosteroide. En otras de dichas modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un agente activo LAMA en combinación tanto con agentes activos LABA y corticosteroide. Cuando las composiciones incluyen un agente activo LAMA, en modalidades particulares se puede seleccionar glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,.

[0104] El glucopirrolato se pueden usar para tratar enfermedades y trastornos pulmonares inflamatorios u obstructivos como, por ejemplo, los aquí descritos. Dado que es un anticolinérgico, el glucopirrolato proporciona un efecto antisecretorio, que es un beneficio en la terapia de enfermedades y trastornos pulmonares caracterizados por aumento de las secreciones mucosas. El glucopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Cuando sea del caso, glucopirrolato se puede usar en forma de sales (p.ej. sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición ácida), ésteres, solvatos (hidratos) o isómeros seleccionados. Además, el glucopirrolato puede encontrarse en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas como, por ejemplo, un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. A este respecto, la forma de glucopirrolato se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del glucopirrolato y/o para minimizar la solubilidad del glucopirrolato en el medio de suspensión. Algunos contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables incluidos, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinate, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1 -hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En modalidades particulares de las composiciones aquí descritas, la sal bromuro de glucopirrolato, es decir bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, se usa y puede ser preparada de acuerdo con los procedimientos expresados en la patente estadounidense No. 2.956.062.

[0105] Cuando las composiciones aquí descritas incluyen glucopirrolato, en ciertas modalidades las composiciones pueden incluir suficiente glucopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre cerca de 10 µg y cerca de 100 µg, cerca de 15 µg y cerca de 100 µg, cerca de 15 µg y cerca de 80 µg y cerca de 10 µg y cerca de 80 µg por cada actuación de un IDM. En otras de dichas modalidades, las formulaciones incluyen suficiente glucopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre hasta cerca de 100 µg, de hasta cerca de 80 µg, de hasta cerca de 40 µg, de hasta cerca de 20 µg o de hasta cerca de 10 µg por cada actuación de un IDM. Todavía en otras modalidades, las formulaciones incluyen suficiente glucopirrolato para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre cerca de 9 µg, 18 µg, 36 µg y 72 µg por cada actuación del IDM. Con el fin de alcanzar dosis administradas como las aquí descritas, cuando las composiciones aquí descritas incluyen glucopirrolato como agente activo, en modalidades específicas, la cantidad del glucopirrolato incluida en las composiciones se puede seleccionar de entre, por ejemplo, entre cerca de 0,04 mg/mL y cerca de 2,25 mg/mL.

[0106] En otras modalidades, se puede seleccionar tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, como un agente activo LAMA para ser incluido en una composición como las aquí descritas. El tiotropio es un medicamento anticolinérgico de acción larga conocido apropiado para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con inflamación u obstrucción pulmonar, como los aquí descritos. El tiotropio, incluidas las formas de sales cristalinas farmacéuticamente aceptables del tiotropio, está descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5.610.163, la patente estadounidense No. RE39820, la patente estadounidense No. 6.777,423 y la patente estadounidense No. 6.908.928. Cuando las composiciones aquí descritas incluyen tiotropio, en ciertas modalidades las composiciones pueden incluir suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre cerca de 2,5 µg y cerca de 25 µg, cerca de 4 µg y cerca de 25 µg, cerca de 2,5 µg y cerca de 20 µg y cerca de 10 µg y cerca de 20 µg por cada actuación de un IDM. En otras de dichas modalidades, las formulaciones incluyen suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre hasta cerca de 25 µg, de hasta cerca de 20 µg, de hasta cerca de 10 µg, de hasta cerca de 5 µg o de hasta cerca de 2,5 µg por cada actuación de un IDM. Todavía en otras modalidades, las formulaciones incluyen suficiente tiotropio para proporcionar una dosis administrada seleccionada de entre cerca de 3 µg, 6 µg, 9 µg y 18 µg por cada actuación del IDM. Con el fin de alcanzar dosis administradas como las aquí descritas, cuando las composiciones aquí descritas incluyen tiotropio como agente activo, en modalidades específicas, la cantidad de tiotropio incluida en las composiciones se puede seleccionar de entre, por ejemplo, entre cerca de 0,01 mg/mL y cerca de 0,5 mg/mL.

[0107] Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un corticosteroide. Dichos agentes activos se pueden seleccionar de entre, por ejemplo,

beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, dichas composiciones incluyen un agente activo corticosteroide en combinación con un agente activo LAMA o LABA. En otras de dichas modalidades, las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide en combinación con un agente activo LAMA y un LABA. Cuando las composiciones incluyen un agente activo corticosteroide, en modalidades particulares se puede seleccionar mometasona

[0108] La mometasona, las sales farmacéuticamente aceptables de la mometasona, como furoato de mometasona y la preparación de dichos materiales son conocidos y están descritos, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4,472.393, la patente estadounidense No. 5.886.200 y la patente estadounidense No. 6.177,560. La mometasona es apropiada para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con inflamación u obstrucción pulmonar, como los aquí descritos (ver, p.ej., la patente estadounidense No. 5.889.015, la patente estadounidense No. 6.057.307, la patente estadounidense No. 6.057,581, la patente estadounidense No. 6.677.322, la patente estadounidense No. 6.677.323 y la patente estadounidense No. 6.365,581).

[0109] Cuando las composiciones aquí descritas incluyen mometasona, en modalidades particulares las composiciones incluyen mometasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre cerca de 20 µg y cerca de 400 µg, cerca de 20 µg y cerca de 200 µg, cerca de 50 µg y cerca de 200 µg, cerca de 100 µg y cerca de 200 µg, cerca de 20 µg y cerca de 100 µg y cerca de 50 µg y cerca de 100 µg, por cada actuación de un IDM. Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir mometasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre hasta cerca de 400 µg, de hasta cerca de 200 µg o de hasta cerca de 100 µg por cada actuación de un IDM.

[0110] En otras modalidades, las composiciones aquí descritas incluyen un corticosteroide seleccionado de entre fluticasona y budesonida. Tanto la fluticasona como la budesonida son apropiadas para usar en tratamiento de patologías asociadas con inflamación u obstrucción pulmonares, como las aquí descritas. La fluticasona, las sales farmacéuticamente aceptables de la fluticasona, como el propionato de fluticasona y la preparación de dichos materiales son conocidos y están descritos, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4.335.121, la patente estadounidense No. 4.187.301 y la publicación de patente estadounidense No. US2008/25407. La budesonida es también bien conocida y está descrita, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 3.929.768. En ciertas modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir fluticasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente

aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre cerca de 20 µg y cerca de 200 µg, cerca de 50 µg y cerca de 175 µg y entre cerca de 80 µg y cerca de 160 µg por cada actuación de un IDM. En otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir fluticasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre hasta cerca de 175 µg, de hasta cerca de 160 µg, de hasta cerca de 100 µg o de hasta cerca de 80 µg por cada actuación de un IDM. En modalidades particulares, las composiciones aquí descritas pueden incluir budesonida, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre cerca de 30 µg y cerca de 240 µg, cerca de 30 µg y cerca de 120 µg y entre cerca de 30 µg y cerca de 50 µg por cada actuación de un IDM. Todavía en otras modalidades, las composiciones aquí descritas pueden incluir budesonida, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis administrada deseada seleccionada de entre hasta cerca de 240 µg, de hasta cerca de 120 µg o de hasta cerca de 50 µg por cada actuación de un IDM.

[0111] En cada modalidad, una composición como las aquí descritas incluye dos o más agentes activos. En algunas modalidades, las composiciones incluyen una combinación de dos o más especies de partículas de agente activo las cuales pueden estar co-suspendidas con una única especie de partículas en suspensión. Como alternativa, una composición puede incluir dos o más especies de partículas de agente activo co-suspendidas con dos o más especies diferentes de partículas en suspensión. Todavía otras composiciones alternativas como las aquí descritas pueden incluir una única especie de partículas de agente activo suspendidas con una única especie de partículas en suspensión, que se caracterizan porque la especie única de partículas de agente activo incorpora uno o más agentes activos y la especie única de partículas en suspensión incorpora uno o más agentes activos. Todavía más, una composición como las aquí descritas pueden incluir dos o más agentes activos combinados dentro de una única especie de partícula de agente activo. Por ejemplo, cuando las partículas de agente activo se formulan usando uno o más excipientes o adyuvantes además del material del agente activo, dichas partículas de agente activo pueden incluir partículas individuales que incluyen dos o más agentes activos diferentes.

(iii) Partículas en suspensión

[0112] Las partículas en suspensión incluidas en las composiciones en co-suspensión aquí descritas funcionan facilitando la estabilización y administración del agente activo incluido en las composiciones. Aunque se pueden usar varias formas de partículas en suspensión, las partículas en suspensión típicamente se forman a partir de material farmacológicamente inerte que es aceptable para inhalación y es sustancialmente

insoluble en el propelente seleccionado. En general, la mayoría de las partículas en suspensión tienen un tamaño dentro de un intervalo respirable. En modalidades particulares, por consiguiente, la MMAD de las partículas en suspensión no superará cerca de 10 μm pero no será no menor de cerca de 500 nm. En una modalidad alternativa, la MMAD de las partículas en suspensión es entre cerca de 5 μm y cerca de 750 nm. Todavía en otra modalidad, la MMAD de las partículas en suspensión es entre cerca de 1 μm y cerca de 3 μm . Cuando se usa en una modalidad para administración nasal de un IDM, la MMAD de las partículas en suspensión está entre 10 μm y 50 μm .

[0113] Con el fin de alcanzar partículas respirables en suspensión dentro del intervalo descrito de la MMAD, las partículas en suspensión típicamente exhibirán una mediana del volumen del diámetro óptico entre cerca de 0,2 μm y cerca de 50 μm . En una modalidad, las partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico que no supera cerca de 25 μm . En otra modalidad, las partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico seleccionado de entre cerca de 0,5 μm y cerca de 15 μm , entre cerca de 1,5 μm y cerca de 10 μm y entre cerca de 2 μm y cerca de 5 μm .

[0114] La concentración de las partículas en suspensión incluidas en una composición de acuerdo con la presente descripción puede ser ajustada, dependiendo de, por ejemplo, la cantidad de partículas de agente activo y medio de suspensión empleados. En una modalidad, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración seleccionada de entre cerca de 1 mg/mL a cerca de 15 mg/mL, cerca de 3 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, 5 mg/mL a cerca de 8 mg/mL y cerca de 6 mg/mL. En otra modalidad, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración de hasta cerca de 30 mg/mL. Todavía en otra modalidad, las partículas en suspensión están incluidas en el medio de suspensión a una concentración de hasta cerca de 25 mg/mL.

[0115] La cantidad relativa de partículas en suspensión a partículas de agente activo se selecciona para alcanzar una co-suspensión como las aquí contempladas. Se puede alcanzar una composición en co-suspensión en la cual la cantidad de partículas en suspensión, medida por la masa, supera la de las partículas de agente activo. Por ejemplo, en modalidades específicas, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de partículas de agente activo puede ser de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1, o como alternativa de cerca de 2:1 y 8:1. Como alternativa, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de partículas de agente activo puede ser de más de cerca de 1, como de hasta cerca de 1,5, de hasta cerca de 5, de hasta cerca de 10, de hasta cerca de 15, de hasta cerca de 17, de hasta cerca de 20, de hasta cerca de 30, de hasta cerca de 40, de hasta cerca de 50, de hasta cerca de 60, de hasta cerca de 75, de hasta cerca de 100, de hasta cerca de 150 y de hasta cerca de 200, dependiendo de la naturaleza de las partículas en suspensión y las partículas de agente activo que se usen. En modalidades adicionales, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede

seleccionar de entre cerca de 10 y cerca de 200, entre cerca de 60 y cerca de 200, entre cerca de 15 y cerca de 60, entre cerca de 15 y cerca de 170, entre cerca de 15 y cerca de 60, cerca de 16, cerca de 60 y cerca de 170.

[0116] En otras modalidades, la cantidad de partículas en suspensión, medida por la masa, es menor que la de las partículas de agente activo. Por ejemplo, en modalidades particulares, la masa de las partículas en suspensión puede ser tan baja como 20% de la masa total de las partículas de agente activo. Sin embargo, en algunas modalidades, la masa total de las partículas en suspensión también puede aproximarse o igualar a la masa total de las partículas de agente activo.

[0117] Las partículas en suspensión apropiadas para usar en las composiciones aquí descritas pueden estar hechas de uno o más materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables que son apropiado para administración por inhalación y no se degradan o disuelven sustancialmente en el medio de suspensión. En una modalidad se pueden usar microestructuras perforadas, como las que se definen aquí, como partículas en suspensión. Los excipientes ejemplares que se pueden usar en la formulación de las partículas en suspensión aquí descritas incluyen, pero sin limitaciones, (a) carbohidratos, p.ej., monosacáridos como fructosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, como sacarosa, lactosa, trehalosa, celobiosa y similares; ciclodextrinas, como 2-hidroxipropil-ciclodextrina; y polisacáridos, como raffinosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, quitina, quitosán, inulina y similares; (b) aminoácidos, como alanina, glicina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina y similares; (c) sales metálicas y orgánicas preparadas de ácidos y bases orgánicos, como citrato de sodio, ascorbato de sodio, gluconato de magnesio, gluconato de sodio, clorhidrato de trometamina y similares; (d) péptidos y proteínas como aspartame, trileucina, albúmina sérica humana, colágeno, gelatina y similares; (e) alditos, como manitol, xilitol y similares; (f) polímeros naturales o sintéticos o combinaciones de los mismos, como poliláctidos, poliláctido-glicólidos, ciclodextrinas, poliacrilatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, polianhídridos, polilactámicos, polivinilpirrolidonas, ácido hialurónico, polietilenglicoles; y (g) surfactantes, incluidos compuestos fluorados y no fluorados como lípidos saturados y no saturados, detergentes no iónicos, copolímeros de bloqueo no iónicos, surfactantes iónicos y combinaciones de los mismos. En modalidades particulares, las partículas en suspensión pueden incluir una sal de calcio, como cloruro de calcio, como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 7,442.388.

[0118] Además, se pueden usar fosfolípidos de fuentes tanto naturales como sintéticas en la preparación de las partículas en suspensión apropiadas para usar en las composiciones aquí descritas. En modalidades particulares, el fosfolípido seleccionado tendrá una transición de fase de gel a cristal líquido de más de cerca de 40°C. Algunos fosfolípidos ejemplares son lípidos saturados relativamente de cadena larga (es decir, C₁₆-C₂₂) y pueden comprender fosfolípidos saturados, como saturados fosfatidilcolinas que

tienen longitudes de cadena de acilo de 16 C o 18 C (palmitoilo y estearoilo). Algunos fosfolípidos ejemplares incluyen fosfoglicéridos como dipalmitoilfosfatidilcolina, diesteroilfosfatidilcolina, diaraquidooilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidilglicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilglicerol saturadas de cadena larga y fosfatidilinositoles saturadas de cadena larga. Algunos excipientes adicionales se revelan en la Publicación de Patente Internacional No. WO 96/32149 y las patentes estadounidenses Nos. 6.358,530, 6.372.258 y 6,518.239.

[0119] En modalidades particulares, las partículas en suspensión pueden estar hechas con el uso de uno o más lípidos, fosfolípidos o sacáridos, como los aquí descritos. En algunas modalidades, las partículas en suspensión incluyen uno o más surfactantes. El uso de partículas en suspensión hechas de o que incorporan uno o más surfactantes puede promover la absorción del agente activo seleccionado, aumentando de esta forma la biodisponibilidad. Las partículas en suspensión aquí descritas, como, por ejemplo, partículas en suspensión formadas usando uno o más lípidos, pueden estar hechas para que exhiban una rugosidad deseada superficie (rugosidad), lo cual puede además reducir las interacciones entre partículas y mejorar la aerosolización al reducir la superficie disponible para la interacción partícula-partícula. En modalidades adicionales, si resulta apropiado, un lípido que se encuentra naturalmente en el pulmón se podría usar para formar las partículas en suspensión, por cuanto dichas partículas en suspensión tienen el potencial de reducir la opsonización (y con ello reducir la fagocitosis por macrófagos alveolares), proporcionando así una partícula de liberación controlada de vida más larga en el pulmón.

[0120] En otro aspecto, las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones aquí descritas se pueden seleccionar para aumentar la estabilidad en el almacenamiento del agente activo seleccionado, similar al revelado en la Publicación de Patente Internacional No WO 2005/000267. Por ejemplo, en una modalidad, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes de estabilización en vidrio farmacéuticamente aceptables que tienen un Tg de por lo menos 55°C, por lo menos 75°C o por lo menos 100°C. Los formadores de vidrio apropiado para usar en las composiciones aquí descritas incluyen, pero sin limitaciones, uno o más de trileucina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa y prolina. Algunos ejemplos de excipientes formadores de vidrio adicionales se revelan en las patentes estadounidenses Nos. RE 37.872, 5.928,469, 6.258.341 y 6.309.671.

[0121] Las partículas en suspensión pueden tener el diseño, tamaño y forma apropiados para proporcionar la estabilidad y las características de administración del agente activo deseadas. En una modalidad ejemplar, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como las aquí descritas. Cuando las microestructuras perforadas se usan como partículas en suspensión en las composiciones aquí descritas, pueden estar hechas usando uno o más excipientes como los aquí descritos. Por ejemplo,

en modalidades particulares, las microestructuras perforadas pueden incluir por lo menos uno de lo siguiente: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloque no iónicos, surfactantes iónicos, biosurfactantes fluorados compatibles y combinaciones de los mismos, particularmente los aprobados para uso pulmonar. Algunos surfactantes específicos que se pueden usar en la preparación de microestructuras perforadas incluyen poloxamer 188, poloxamer 407 y poloxamer 338. Otros surfactantes específicos incluyen ácido oleico o sus sales alcalinas. En una modalidad, las microestructuras perforadas incluyen más de cerca de 10% p/p de surfactante.

[0122] En algunas modalidades, las partículas en suspensión se pueden preparar formando una emulsión de aceite en agua, usando un aceite fluorocarbonado (p.ej., perfluorooctilbromuro, perfluorodecalina) el cual se puede emulsionar usando un surfactante como un fosfolípido saturado de cadena larga. El perfluorocarbono que da lugar a la emulsión en agua se puede procesar entonces usando un homogeneizador a alta presión para reducir el tamaño de las gotitas de aceite. La emulsión de perfluorocarbono se puede introducir dentro de un secador de aerosol, opcionalmente con una solución de agente activo, si es deseable incluir el agente activo dentro de la matriz de las microestructuras perforadas. Como es bien conocido, el secado por aerosol es un proceso de una etapa que convierte un líquido en partículas secas. El secado por aerosol se ha utilizado para proporcionar material farmacéutico en polvo para diversas rutas de administración, incluida la inhalación. Las condiciones operativas del secador de aerosol (como temperatura de entrada y de salida, tasa de alimentación, presión de atomización, velocidad de flujo del aire de secado y configuración de la boquilla) se pueden ajustar para producir el tamaño de partícula deseado y arrojar como producto las microestructuras secas resultantes. Esos métodos para producir microestructuras perforadas ejemplares se revelan en la patente estadounidense No. 6.309.623 concedida a Weers et al.

[0123] Las microestructuras perforadas como las aquí descritas también se pueden formar por medio de liofilización y molienda o micronización subsiguientes. La liofilización es un proceso de secado por congelación en el cual el agua se sublima de la composición después de que esta es congelada. Este proceso permite el secado sin temperaturas elevadas. Todavía en otras modalidades, las partículas en suspensión pueden ser producidas usando un proceso de secado en aerosol con congelación, como se revela en la patente estadounidense 5.727.333.

[0124] Además, las partículas en suspensión como las aquí descritas pueden incluir agentes de volumen, como partículas poliméricas. Las partículas poliméricas pueden estar hechas de polímeros biocompatibles y/o biodegradables, copolímeros o mezclas. En una modalidad, se pueden usar polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, como copolímeros funcionalizados de injerto de poliéster y polianhídridos biodegradables. Por ejemplo, se pueden usar polímeros de erosión de volumen con base en poliésteres incluidos los ácidos poli(hidroxi). Se pueden usar ácido

poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) o copolímeros de los mismos para formar partículas en suspensión. Los poliésteres pueden incluir un grupo cargado o funcionalizable, como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar hechas de ácido poli(D,L-láctico) y/o ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA), los cuales incorporan un surfactante como DPPC.

[0125] Otros posibles polímeros candidatos para usar en las partículas en suspensión pueden incluir poliamidas, policarbonatos, polialquilenos como polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), óxido de poli(etileno), tereftalato de poli(etileno), compuestos polivinílicos como alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos y ésteres polivinílicos, polímeros de ácidos acrílico y metacrílico, celulosas y otros polisacáridos y péptidos o proteínas o copolímeros o mezclas de los mismos. Los polímeros se pueden seleccionar con o modificarse para que tengan tasas adecuadas de estabilidad y degradación *in vivo* para diferentes aplicaciones de administración controlada de medicamentos.

[0126] Las composiciones aquí descritas pueden incluir dos o más especies de partículas en suspensión. Todavía más, las composiciones de acuerdo con la presente descripción pueden incluir partículas en suspensión que incluyen uno o más agentes activos incorporados dentro de las partículas en suspensión. Cuando un agente activo se incorpora dentro de las partículas en suspensión, las partículas en suspensión serán de un tamaño respirable y se pueden formular y producir usando, por ejemplo, los métodos y materiales aquí descritos.

[0127] Las composiciones formuladas de acuerdo con las presentes enseñanzas pueden inhibir la degradación del agente activo incluido en ellas. Por ejemplo, en modalidades específicas, las composiciones aquí descritas inhiben uno o más de floculación, agregación y la transformación mediada por la solución del material del agente activo incluido en las composiciones. Las composiciones farmacéuticas aquí descritas son apropiadas para la administración en el sistema respiratorio a través de un IDM en una forma que alcanza la uniformidad deseable de la dosis administrada ("DDU") de cada agente activo incluido en la combinación de dos o más agentes activos, aun con combinaciones que incluyen agentes activos potentes y altamente potentes. Como se ilustra en detalle en los Ejemplos incluidos aquí, aun cuando se administren dosis muy bajas de dos o más agentes activos, las composiciones aquí descritas pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$ o mejor, para cada agente activo hasta la terminación de un frasco de IDM. En una de dichas modalidades, las composiciones aquí descritas alcanzan una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada agente activo hasta la terminación de un frasco de IDM. Todavía en otra de dichas modalidades, las composiciones aquí descritas alcanzan una DDU para el agente activo de $\pm 20\%$ o mejor, para cada agente activo hasta la terminación de un frasco de IDM.

[0128] Las composiciones farmacéuticas aquí descritas también sirven para preservar sustancialmente el desempeño de FPF y DPF hasta la terminación de un frasco de IDM, aun después de haber sido sometidas a condiciones aceleradas de degradación. Por

ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantener tanto como 80%, 90%, 95% o más, del desempeño original de FPF y DPF hasta la terminación de un frasco de IDM, aun después de haber sido sometidas a condiciones aceleradas de degradación. Las composiciones aquí descritas ofrecen el beneficio agregado de alcanzar dicho desempeño mientras que están siendo formuladas usando propelentes sin CFC y eliminar o sustancialmente evitar los efectos farmacéuticos que a menudo se experimentan con composiciones que incorporan múltiples agentes activos. En modalidades específicas, las composiciones aquí descritas alcanzan uno o todos de los desempeños deseados u objetivo de DDU, FPF y DPF mientras que están siendo formuladas con medios de suspensión que incluyen solo uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin CFC, como por la adición de, por ejemplo, uno o más cosolventes, antisolventes, agentes solubilizadores, adyuvantes u otro material modificador del propelente.

[0129] En una modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprenden microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0130] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una

concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0131] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, que se caracteriza porque la pluralidad de partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, están incluidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, y se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0132] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una pluralidad de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre

cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, que se caracteriza porque la pluralidad de partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, están incluidas en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, y se asocian con la pluralidad de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0133] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende un corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0134] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende budesonida, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre cerca de 30 µg y cerca de 50 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0135] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una tercera especie de partículas

de agente activo que comprende budesonida, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre cerca de 30 µg y cerca de 50 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0136] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre cerca de 20 µg y cerca de 100 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo por volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la

masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0137] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre cerca de 20 µg y cerca de 100 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm, que se caracteriza porque la primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo se asocian con la pluralidad de partículas en suspensión para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente por volumen exhiben un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera, segunda y tercera especies de partículas del agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0138] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una

concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan un corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se caracteriza porque las partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0139] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan budesonida, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, que se caracteriza porque las partículas en suspensión incluyen suficiente budesonida para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre cerca de 30 µg y cerca de 50 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total

de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0140] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de glucopirrolato de entre cerca de 15 µg y cerca de 80 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas del agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan mometasona, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de la misma, que se caracteriza porque las partículas en suspensión incluyen suficiente mometasona para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre cerca de 20 µg y cerca de 100 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0141] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10

µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan un corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se caracteriza porque las partículas en suspensión exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0142] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan budesonida, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se caracteriza porque las partículas en suspensión incluyen suficiente budesonida para proporcionar una dosis administrada de budesonida de entre cerca de 30 µg y cerca de 50 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

[0143] En otra modalidad, una composición en co-suspensión que se puede administrar con un inhalador de dosis medidas de acuerdo con la presente descripción incluye lo siguiente: Un medio de suspensión que comprende un propelente HFA farmacéuticamente aceptable; una primera especie de partículas de agente activo que comprende tiotropio, incluidas cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de tiotropio de entre cerca de 5 µg y cerca de 20 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; una segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, suspendida en el medio de suspensión a una concentración suficiente para proporcionar una dosis administrada de formoterol de entre cerca de 2 µg y cerca de 10 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas; y una pluralidad de partículas respirables en suspensión que comprende microestructuras perforadas que incorporan mometasona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma, que se caracteriza porque las partículas en suspensión incluyen suficiente mometasona para proporcionar una dosis administrada de mometasona de entre cerca de 20 µg y cerca de 100 µg por cada actuación del inhalador de dosis medidas, exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico de entre cerca de 1,5 µm y cerca de 10 µm y se asocian con la primera y la segunda especies de partículas de agente activo para formar una co-suspensión. En una de dichas modalidades, por lo menos 90% de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo por volumen exhibe un diámetro óptico de menos de 7 µm y la proporción de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de la primera y la segunda especies de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.

III. Sistemas de inhaladores de dosis medidas

[0144] Como se describe en relación con los métodos que aquí se proporcionan, las composiciones en co-suspensión que aquí se revelan se pueden usar en un sistema de IDM. Los IDM están configurados para administrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una modalidad, un sistema de IDM incluye un frasco presurizado lleno con una formulación en fase líquida que dispone de un accionador formado con una boquilla. El sistema de IDM puede incluir las formulaciones aquí descritas, las cuales incluyen un medio de suspensión, por lo menos una especie de partículas de agente activo y por lo menos una especie de partículas en suspensión. El frasco que se usa en el IDM puede ser de cualquier configuración apropiada y, en una modalidad ejemplar, el frasco puede tener un volumen que oscila de cerca de 5 mL a cerca de 25 mL, como, por ejemplo un frasco que tienen un volumen de 19 mL. Después de agitar el dispositivo, la boquilla se inserta dentro de la boca del paciente entre los

labios y los dientes. El paciente típicamente exhale profundo para vaciar los pulmones y luego hace una inhalación profunda y lenta al tiempo que opera el cartucho.

[0145] En el interior de un cartucho ejemplar hay una válvula medidora que incluye una cámara contadora capaz de contener un volumen definido de la formulación (p.ej., 63 μ L o cualquier otro volumen apropiado disponible en las válvulas medidoras comerciales), el cual se libera dentro de una cámara de expansión en el extremo distal del vástago de la válvula cuando se opera. El accionador retiene el frasco y también puede incluir un puerto con una boquilla accionador para recibir el vástago de la válvula de la válvula medidora. Cuando se opera, el volumen especificado de formulación se desplaza hacia la cámara de expansión, saliendo de la boquilla accionador y dentro de un aerosol de alta velocidad que es llevado hacia el interior de los pulmones del paciente.

IV. Métodos

[0146] Aquí se proporcionan los métodos para formular una composición farmacéutica de por lo menos dos agentes activos para administrar en el sistema respiratorio. En una modalidad, el método involucra las etapas de proporcionar un medio de suspensión, una o más especies de partículas del agente activo y una o más especies de partículas en suspensión y combinar esos constituyentes para formar una composición que se caracteriza porque las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se localizan conjuntamente con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión de manera que se forma una co-suspensión como las aquí descritas. En una de dichas modalidades, la asociación de las partículas de agente activo y las partículas en suspensión es tal que ellas no se separan debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente. Como podrá apreciarse, un método para formular una composición farmacéutica como las aquí descritas puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas de agente activo en combinación con una o más especies de partículas en suspensión. En modalidades adicionales, el método puede incluir proporcionar dos o más especies de partículas en suspensión en combinación con dos o más especies de partículas de agente activo de forma tal que se traduzca en una co-suspensión. Todavía en otras modalidades, una o más especies de partículas de agente activo se pueden combinar con una o más especies de partículas en suspensión, como las aquí descritas. En modalidades particulares, el material del agente activo incluido en las partículas de agente activo se selecciona de entre uno o más de agentes activos LABA, LAMA o corticosteroides. En ciertas modalidades, las partículas de agente activo consisten esencialmente de material del agente activo y están libres de excipientes, adyuvantes, estabilizadores adicionales, etc.

[0147] En modalidades específicas de los métodos para proporcionar una composición estabilizada de una combinación de dos o más agentes activos, la presente revelación proporciona métodos para inhibir la transformación mediada por la solución de los agentes activos en una composición farmacéutica para administración pulmonar. En una modalidad, se obtiene un medio de suspensión como los aquí descritos, como un medio

de suspensión formado por un propelente HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como está descrito aquí. También se obtienen las partículas de agente activo y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas del agente activo se combinan para formar una co-suspensión que se caracteriza porque las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se localizan conjuntamente con las partículas en suspensión dentro de la fase continua formada por el medio de suspensión. En comparación con las partículas de agente activo contenidas en el mismo medio de suspensión en ausencia de partículas en suspensión, se ha encontrado que las co-suspensiones de acuerdo con la presente descripción exhiben una tolerancia más alta a la transformación de fase mediada por la solución que conduce a agregación irreversible de los cristales y con ello puede conllevar mejores estabilidad y uniformidad de la dosificación.

[0148] En modalidades adicionales, los métodos para formar composiciones estabilizadas que incluyen dos o más agentes activos para administración pulmonar incluyen preservar la FPF y/o la DPF de la composición hasta la terminación de un frasco de IDM. En modalidades específicas de métodos para preservar la FPF y/o la DPF proporcionados por una composición farmacéutica para administración pulmonar, se proporciona una co-suspensión respirable como las aquí descritas que es capaz de mantener la DPF y/o la FPF a dentro de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$ o incluso $\pm 5\%$ de la DPF y/o FPF iniciales, respectivamente, hasta la terminación de un frasco de IDM. Dicho desempeño se puede alcanzar en donde dos o más agentes activos están incorporados dentro de la co-suspensión y aun después de que la co-suspensión se ha sometido a condiciones aceleradas de degradación. En una modalidad, se obtiene un medio de suspensión como los aquí descritos, como un medio de suspensión formado por un propelente HFA. Las partículas en suspensión también se obtienen o preparan como está descrito aquí. También se obtienen las partículas de agente activo y el medio de suspensión, las partículas en suspensión y las partículas de agente activo se combinan para formar una co-suspensión que se caracteriza porque las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se localizan conjuntamente con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión. Aun después de la exposición de dicha composición a uno o más eventos de ciclos de temperatura, la co-suspensión mantiene una DPF o FPF dentro de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o incluso $\pm 5\%$ de los valores respectivos medidos antes de la exposición de la composición a múltiples eventos de ciclos de temperatura.

[0149] Se revelan métodos para preparar un IDM para la administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias. En ciertas modalidades, dicho método puede incluir cargar un frasco, como los aquí descritos, con partículas de agente activo y partículas en suspensión. Se puede conectar una válvula accionador a un extremo del frasco y sellar el frasco. La válvula accionador puede ser adaptada para dispensar una cantidad medida de los agentes activos incluidos en la composición en co-suspensión por

cada actuación del IDM. El frasco puede ser cargado con un medio de suspensión farmacéuticamente aceptable, como un propelente como los aquí descritos, con lo cual las partículas de agente activo y las partículas en suspensión arrojan una co-suspensión estable en el medio de suspensión.

[0150] En métodos que involucran la administración de dos o más agentes activos en las vías respiratorias usando las composiciones aquí descritas, las composiciones pueden ser administradas por un IDM. Por consiguiente, en modalidades particulares de esos métodos, se obtiene un IDM cargado con una composición de las aquí descritas y se administran dos o más agentes activos a un paciente en el sistema respiratorio a través de la actuación del IDM. Por ejemplo, en una modalidad que involucra la administración pulmonar de dos o más agentes activos, después de agitar el dispositivo IDM, la boquilla se inserta dentro de la boca del paciente entre los labios y los dientes. El paciente típicamente hace una exhalación profunda para vaciar los pulmones y luego hace una inhalación profunda y lenta al tiempo que opera el cartucho del IDM. Cuando se opera, el volumen especificado de la formulación se desplaza hacia la cámara de expansión, saliendo de la boquilla accionador y dentro de un aerosol de alta velocidad que es llevado hacia el interior de los pulmones del paciente. En una modalidad la dosis de cada agente activo administrada hasta la terminación de un frasco de IDM no es más de 30% mayor que la media de la dosis administrada y no es menos del 30% menor que la media de la dosis administrada. Por consiguiente, también se proporcionan métodos para alcanzar una DDU deseada de dos o más agentes activos administrados desde un IDM. En dichas modalidades, el método puede incluir alcanzar una DDU para cada uno de los dos o más agentes activos administrados desde un IDM seleccionado de entre, por ejemplo, una DDU de $\pm 30\%$ o mejor, una DDU de $\pm 25\%$ o mejor y una DDU de $\pm 20\%$ o mejor hasta la terminación del frasco de IDM desde el cual se administra la composición en co-suspensión.

[0151] Aquí se proporcionan métodos para tratar pacientes que sufren de una enfermedad o patología pulmonar inflamatoria u obstructiva. En modalidades específicas, dichos métodos incluyen la administración pulmonar de una composición farmacéutica de las aquí descritas y en ciertas de esas modalidades, la administración pulmonar de la composición farmacéutica se logra administrando la composición con un IDM. La enfermedad o patología que se va a tratar se puede seleccionar de entre cualquier enfermedad o patología pulmonar inflamatoria u obstructiva que responde a la administración de, por ejemplo, los agentes activos aquí descritos. En algunas modalidades, la combinación de agentes activos incluye por lo menos un agente activo seleccionado de entre agentes activos LAMA, LABA o corticosteroides. En modalidades particulares, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se pueden usar para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de entre asma, epoc, exacerbación de hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otra terapia medicamentosa, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad

respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema y cualquier otra enfermedad respiratoria, patología, rasgo, genotipo o fenotipo que puedan responder a la administración de las combinaciones de agentes activos aquí descritas. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se pueden usar para tratar la inflamación y la obstrucción pulmonar que se asocian con la fibrosis quística.

[0152] Además, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción administrada desde un IDM proporcionan un desempeño farmacodinámico (DF) deseable. En modalidades particulares, la administración pulmonar de las composiciones farmacéuticas aquí descritas se traduce en mejoría rápida y significativa de la capacidad pulmonar, la cual puede caracterizarse por una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo del paciente (FEV_1). Por ejemplo, en modalidades particulares, se proporcionan métodos para alcanzar un aumento clínicamente significativo del FEV_1 , los cuales métodos se caracterizan porque incluyen proporcionar una composición en co-suspensión que comprende dos o más agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos uno de esos agentes activos se selecciona de entre agentes activos LABA, LAMA o corticosteroides, como los aquí descritos y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares por medio de un IDM. En una de dichas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroides, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides. Para propósitos de la presente revelación, un aumento clínicamente significativo del FEV_1 es cualquier aumento de 100 mL o mayor y en ciertas modalidades de los métodos aquí descritos, la administración de las composiciones de acuerdo con la presente descripción a un paciente se traduce en un aumento clínicamente significativo del FEV_1 al cabo de 1 hora o menos. En otras de dichas modalidades, los métodos para administrar una composición como las aquí descritas a un paciente por medio de un IDM se traducen en un aumento clínicamente significativo del FEV_1 al cabo de 0,5 horas o menos.

[0153] En modalidades adicionales, se proporcionan métodos para alcanzar un aumento del FEV_1 mayor de 100 mL. Por ejemplo, en ciertas modalidades, los métodos aquí descritos incluyen métodos para alcanzar un FEV_1 de 150 mL o mayor dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos. En otras modalidades, los métodos aquí descritos incluyen métodos para alcanzar un FEV_1 de 200 mL o mayor dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y 2 horas o menos. Todavía en otras de dichas modalidades, los métodos aquí descritos incluyen métodos para alcanzar un FEV_1 de 250 mL o mayor dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y 2 horas o menos. Todavía en otras de dichas modalidades,

los métodos aquí descritos incluyen métodos para alcanzar un FEV₁ de 300 mL o mayor dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y 2 horas o menos. Todavía en otras de dichas modalidades, los métodos aquí descritos incluyen métodos para alcanzar un FEV₁ de 350 mL o mayor dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y 2 horas o menos. En ciertas de esas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroides, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides, que se caracteriza porque la composición se administra al paciente por medio de un IDM.

[0154] Todavía en otras modalidades, se proporcionan métodos para alcanzar y mantener un aumento clínicamente significativo del FEV₁. En modalidades particulares, tras la administración de una dosis única de una combinación de agentes activos formulados en una composición como las aquí descritas a un paciente por medio de un IDM, se alcanza un aumento clínicamente significativo del FEV₁ en un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos y el aumento clínicamente significativo del FEV₁ se mantiene hasta por 12 horas o más. En ciertas de esas modalidades, el aumento del FEV₁ se puede seleccionar de entre un aumento de 150 mL o mayor, 200 mL o mayor, 250 mL o mayor, 300 mL o mayor y 350 mL o mayor y el aumento del FEV₁ sigue siendo clínicamente significativo durante un periodo seleccionado de entre hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas o más. En ciertas de estas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroides, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides, que se caracteriza porque la composición se administra al paciente por medio de un IDM.

[0155] Las composiciones, sistemas y métodos aquí descritos no son solo adecuados para alcanzar un desempeño farmacodinámico deseable en periodos cortos, sino que alcanzarán dichos resultados un elevado porcentaje de pacientes. Por ejemplo, aquí se proporcionan métodos para alcanzar un aumento del 10% o más del FEV₁ en 50% o más de los pacientes que experimentan inflamación u obstrucción pulmonares. Por ejemplo, en modalidades particulares, los métodos para alcanzar un aumento del 10% o más del FEV₁ en un paciente incluyen proporcionar una composición en co-suspensión que comprende una combinación de agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos un agente activo se selecciona de entre agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides como aquí se describe y administrar dicha composición por medio de un IDM a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares. En ciertas de esas modalidades, la administración de la composición se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁

dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en 50% o más de los pacientes. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 o menos horas en 60% o más de los pacientes. Todavía en otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas o menos en 70% o más de los pacientes. Todavía en otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 o menos horas en 80% o más de los pacientes. En ciertas de esas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroide, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides, que se caracteriza porque la composición se administra al paciente por medio de un IDM.

[0156] En modalidades específicas, los métodos aquí descritos facilitan el tratamiento de pacientes que experimentan inflamación u obstrucción pulmonares, que se caracteriza porque esos métodos incluyen proporcionar una composición en co-suspensión que comprende una combinación de agentes activos como los aquí descritos y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonar por medio de un IDM y la administración de la composición por medio de un IDM se traduce en que los pacientes experimenten bien sea un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL. En ciertas de esas modalidades, la administración de la composición se traduce bien sea en un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas, o menos, en 50% o más de los pacientes. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce en un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas, o menos, en 60% o más de los pacientes. Todavía en otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce bien sea en un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 1,5 horas o menos, 2 horas o menos, 2,5

horas, o menos y 3 horas o menos, en 70% o más de los pacientes. Todavía en otras de dichas modalidades, la administración de la composición se traduce bien sea en un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 1,5 horas o menos, 2 horas, o menos, 2,5 horas o menos y 3 horas o menos, en 80% o más de los pacientes. En ciertas de esas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroides, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides, que se caracteriza porque la composición se administra al paciente por medio de un IDM.

[0157] En algunas modalidades, los métodos para alcanzar y mantener un aumento clínicamente significativo del FEV₁ como se describe aquí se traducen en un aumento del FEV₁ que representa una mejoría significativa del FEV₁ con respecto a la mejoría proporcionada por composiciones que administran solo un agente activo único. Para efectos de comparar el desempeño con respecto al FEV₁ de una composición como las aquí descritas con una que administra solo un agente activo único, una mejoría significativa del FEV₁ es una mejoría de 60 mL o mayor. Por ejemplo, en modalidades particulares, los métodos para alcanzar una mejoría significativa del FEV₁ con respecto a la mejoría proporcionada por composiciones que administran solo un agente activo único incluyen proporcionar una composición en co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos un agente activo se selecciona de entre agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides como los aquí descritos, y administrar dicha composición por medio de un IDM a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares. En ciertas de esas modalidades, la administración de la composición en co-suspensión se traduce en una mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ de por lo menos 70 mL en comparación con el FEV₁ ABC₀₋₁₂ alcanzado por una composición que administra un agente activo único. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición en co-suspensión se traduce en una mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ de por lo menos 80 mL en comparación con el FEV₁ ABC₀₋₁₂ alcanzado por una composición que administra un agente activo único. Todavía en otras modalidades, la administración de la composición en co-suspensión se traduce en una mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ de por lo menos 90 mL en comparación con el FEV₁ ABC₀₋₁₂ alcanzado por una composición que administra un agente activo único.

[0158] En otras modalidades, métodos para alcanzar una mejoría significativa del FEV₁ con respecto a la mejoría proporcionada por composiciones que administran solo un agente activo único incluyen proporcionar una composición en co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos un agente activo se selecciona de entre agentes activos LABA,

LAMA y corticosteroides como los aquí descritos, administrar dicha composición por medio de un IDM a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares, en donde dicha con administración da lugar a una mejoría significativa del pico del cambio en el FEV₁ (pico de FEV₁) en comparación con el pico de FEV₁ alcanzado por una composición que administra un agente activo único. En ciertas de esas modalidades, la administración de la composición en co-suspensión como las aquí descritas se traduce en una mejoría del pico de FEV₁ de por lo menos 70 mL en comparación con el pico de FEV₁ alcanzado por una composición que administra un agente activo único. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición en co-suspensión como las aquí descritas se traduce en una mejoría del pico de FEV₁ de por lo menos 80 mL en comparación con el pico de FEV₁ alcanzado por una composición que administra un agente activo único. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición en co-suspensión como las aquí descritas se traduce en una mejoría del pico de FEV₁ de por lo menos 90 mL en comparación con el pico de FEV₁ alcanzado por una composición que administra un agente activo único.

[0159] También se proporcionan métodos para proporcionar un aumento clínicamente significativo de la capacidad inspiratoria (CI) en pacientes que sufren de inflamación u obstrucción pulmonares. Tal como se usa en este contexto, la CI se define como el máximo volumen de gas que puede ser introducido dentro de los pulmones en una inhalación plena luego de una expiración normal y un aumento clínicamente significativo de la CI es cualquier aumento de 70 mL o mayor. Por ejemplo, en modalidades particulares, los métodos para mejorar la CI como los aquí descritos incluyen proporcionar una composición en co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos un agente activo se selecciona de entre agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides como los aquí descritos y administrar dicha composición por medio de un IDM a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares, que se caracteriza porque la administración de la composición se traduce en un aumento de la CI de 70 mL o mayor. En ciertas de esas modalidades, la administración de la composición de acuerdo con la presente descripción se traduce en un aumento de la CI de 100 mL o mayor. En otras de dichas modalidades, la administración de la composición de acuerdo con la presente descripción se traduce en un aumento de la CI de 200 mL o mayor. Todavía en otras de dichas modalidades, la administración de la composición de acuerdo con la presente descripción se traduce en un aumento de la CI de 300 mL o mayor y todavía en otras modalidades, la administración de la composición de acuerdo con la presente descripción se traduce en un aumento de la CI de 350 mL o mayor. En dichas modalidades específicas, el aumento de la CI se experimenta rápidamente. Por ejemplo, en cada uno de los métodos descritos, un aumento clínicamente significativo de la CI o un aumento de la CI seleccionado de entre 100 mL o mayor, 200 mL o mayor, 300 mL o mayor o 350 mL

o mayor puede ser experimentado por un paciente dentro de un tiempo seleccionado de entre 1 hora o menos y 2 horas o menos.

[0160] Los métodos para aumentar la CI aquí descritos no son solamente útiles para alcanzar con rapidez un aumento clínicamente significativo de la CI en un periodo corto, sino que son útiles para mantener un aumento clínicamente significativo de la CI en el tiempo. Por ejemplo, como se puede ver en los resultados clínicos presentados en el Ejemplo 12, el aumento clínicamente significativo de la CI proporcionado por los métodos aquí descritos es experimentado por los pacientes poco después de la administración, los aumentos de la CI siguen siendo clínicamente significativos durante un periodo de hasta 12 horas o más después de la administración y los aumentos de la CI siguen siendo clínicamente significativo aun después de dosificación crónica (p.ej., múltiples días consecutivos de dosificación).

[0161] Además, las composiciones de acuerdo con la presente descripción proporcionan aumentos de la CI que son significativamente mayores que los aumentos de la CI proporcionados por composiciones que administran solo un agente activo único. En modalidades de los métodos aquí descritos para aumentar la CI, la administración de una composición en co-suspensión como las aquí descritas proporciona un aumento de la CI que es por lo menos 70 mL mayor que el aumento de la CI proporcionado por una composición que administra solo un agente activo único. En una de dichas modalidades, el aumento de la CI proporcionado por la administración de una composición en co-suspensión de las aquí descritas es por lo menos 100 mL mayor que el aumento de la CI proporcionado por una composición que administra solo un agente activo único. En otra de dichas modalidades, el aumento de la CI proporcionado por la administración de una composición en co-suspensión de las aquí descritas es por lo menos 125 mL mayor que el aumento de la CI proporcionado por una composición que administra solo un agente activo único.

[0162] En algunas modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar efectos farmacodinámicos deseados se caracterizan por la administración de cantidades relativamente bajas de los agentes activos. En ciertas de esas modalidades, por ejemplo, los métodos aquí descritos para alcanzar aumentos clínicamente significativos del FEV₁ incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de un inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración se le administran al paciente una dosis total de glucopirrolato de no más de 150 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg. En otras de dichas modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar aumentos clínicamente significativos del FEV₁ incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de un inhalador de dosis medidas hasta dos veces al

día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 100 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg. En otras de dichas modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar aumentos clínicamente significativos del FEV₁ incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 80 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg. Todavía en otras modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar aumentos clínicamente significativos del FEV₁ incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 50 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg.

[0163] En algunas modalidades, los métodos para alcanzar un aumento clínicamente significativo de la CI aquí descritos incluyen administrar una composición en co-suspensión como las aquí descritas a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas, que se caracteriza porque la co-suspensión incluye los agentes activos glucopirrolato y formoterol, la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de no más de 150 µg de glucopirrolato y 12 µg de formoterol. En ciertas de esas modalidades, por ejemplo, los métodos aquí descritos para alcanzar un aumento clínicamente significativo de la CI incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 100 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg. En otras de dichas modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar un aumento clínicamente significativo de la CI incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le administra a un paciente por medio de una inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 80 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg. Todavía en otras modalidades, los métodos aquí descritos para alcanzar un aumento clínicamente significativo de la CI incluyen administrar una co-suspensión como las aquí descritas que comprende una combinación de los agentes activos glucopirrolato y formoterol, que se caracteriza porque la co-suspensión se le

administra a un paciente por medio de un inhalador de dosis medidas hasta dos veces al día y con cada administración al paciente se le administra una dosis total de glucopirrolato de no más de 50 µg y una dosis total de formoterol de no más de 12 µg.

[0164] Las composiciones proporcionadas y administradas en los métodos aquí descritos pueden incluir una composición en co-suspensión que incluye cualquier combinación de agentes activos como los aquí descritos. Por ejemplo, en modalidades particulares, los métodos aquí descritos para alcanzar un aumento clínicamente significativo del FEV₁ o la CI incluyen proporcionar una composición en co-suspensión que comprende dos o más agentes activos, que se caracteriza porque por lo menos uno de esos agentes activos se selecciona de entre agentes activos LABA, LAMA o corticosteroides como aquí se describe, y administrar dicha composición a un paciente que experimenta inflamación u obstrucción pulmonares por medio de un IDM. En una de dichas modalidades, los agentes activos incluidos en la composición en co-suspensión incluyen una combinación seleccionada de entre una de una combinación de agentes activos LABA y LAMA, una combinación de agentes activos LABA y corticosteroides, una combinación de agentes activos LAMA y corticosteroides y una combinación de agentes activos LABA, LAMA y corticosteroides. En modalidades específicas de los métodos aquí descritos, la composición en co-suspensión proporcionada y administrada puede ser cualquiera de las composiciones específicas en co-suspensión que se detallan aquí.

[0165] Los ejemplos específicos que aquí se incluyen tienen exclusivamente propósitos ilustrativos y no han de ser considerados como limitantes de la revelación. Más aún, las composiciones, sistemas y métodos que aquí se revelan han sido descritos en relación con ciertas modalidades de los mismos y se han dado muchos detalles para propósitos de ilustración, de modo que será aparente para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente que la invención es susceptible de modalidades adicionales y que ciertos de los detalles aquí descritos se pueden variar sin apartarse de los principios básicos de la invención. Los agentes activos y reactivos empleados en los siguientes ejemplos están o bien disponibles en el comercio o los puede preparar de acuerdo con procedimientos estándar de la bibliografía la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente de la síntesis orgánica. El contenido completo de todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente a que aquí se hace referencia se incorporan a la presente mediante referencia.

Ejemplo 1

[0166] Se preparó y evaluó una composición ejemplar en co-suspensión como las aquí descritas. La composición incluía una combinación de los agentes activos glucopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF). El GP estaba presente en el propelente como partículas cristalinas micronizadas del agente activo. Estaban co-suspendidas con partículas en suspensión secadas al aerosol que incluían FF dispuesto dentro del material que formaba la partícula en suspensión. Para lograr esto, el FF se disolvió en la materia prima empleada para manufacturar las partículas en suspensión a base de lípido.

[0167] Las partículas del agente activo GP se formaron micronizando el glucopirrolato usando un molino a chorro. La distribución del tamaño de partícula de las partículas del agente activo glucopirrolato se determinó por difracción de láser usando un analizador de tamaño de partícula de difracción de láser, modo de difracción de Fraunhofer, equipado con un dispensador de polvo seco (p.ej., Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania). 50% por volumen de las partículas de agente activo exhibió un diámetro óptico menor de 1,7 μm y 90% por volumen exhibió un diámetro óptico menor de 3,5 μm .

[0168] Las partículas en suspensión que contenían FF se manufacturaron de la siguiente forma: Se prepararon 654 mL de una emulsión de fluorocarbono PFOB en agua (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido; 26,5 g del fosfolípido, DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 2,4 g de cloruro de calcio se homogenizaron en 276 mL de agua caliente (80°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y 142 mL de PFOB se añadieron lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante luego se homogenizó más usando un homogeneizador a alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa por 5 pases. 552 mg de FF se disolvieron en 273 mL de agua tibia (50°C) y la mayor parte de la solución se combinó con la emulsión usando un mezclador de alto cizallamiento. La emulsión se secó por aerosol en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por aerosol: temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 68°C; tasa de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y flujo total de gas 498 L/min. La fracción final de masa del formoterol en el polvo secado por aerosol fue de 2%.

[0169] Un segundo lote de las partículas en suspensión que contenían FF se manufacturó de forma parecida. La fracción de masa del FF en el polvo secado por aerosol fue de 1% para este lote. Un tercer lote de partículas en suspensión se manufacturó sin FF.

[0170] La distribución de tamaño de partícula de las partículas en suspensión (VMD) se determinó por difracción de láser. Para los dos lotes de FF que contenían partículas en suspensión, 50% por volumen era menor de 3,5 μm y la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 1,7. Para las partículas en suspensión sin FF, 50% por volumen era menor de 3,2 μm y la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 1,8.

[0171] Se prepararon IDM que contenían FF, GP o ambos pesando las masas objetivo de las partículas de agente activo y las partículas en suspensión dentro de frascos de polímero de etileno fluorado (FEP) recubiertos de aluminio (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. Los frascos se cerraron y sellaron con válvulas de 63 μL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 12,4 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Las concentraciones resultantes de la suspensión y la dosis administrada deseada suponiendo un 20% de depósito del accionador se dan en la Tabla 1A para tres configuraciones diferentes (configuraciones 1A a 1C). Después de inyectar el propelente, los frascos fueron sonicados durante 15 segundos y agitados en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. A los frascos se les adaptaron accionadores de

polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido).

Tabla 1A: Configuraciones de las co-suspensiones combinadas de glucopirrolato-fumarato de formoterol del Ejemplo 1

	GP	Partícula en suspensión 1		Partícula en suspensión 2	Razón partícula en suspensión a partícula activa	Dosis que sale del accionador	
#	Cs (mg/mL)	Contenido FF	Cs (mg/mL)	Cs (mg/mL)		GP (µg)	FF (µg)
1A	0,48	1,9%	3,2	–	6,7	24	3,2
1B		1%	6,4	–	13,3		
1C		1,9%	3,2	3,2	13,3		

[0172] Los IDM llenos se almacenaron con la válvula cerrada en dos condiciones diferentes: refrigerados a 5°C sin envoltorio externo y temperatura ambiente controlada a 25°C/60% de HR con un envoltorio externo de papel metálico. Se realizaron pruebas de desempeño del aerosol y uniformidad de la dosis administrada a diferentes puntos de tiempo. El desempeño del aerosol se valoró después de la manufactura de conformidad con USP <601 > (Monografía 601 de la Farmacopea de Estados Unidos). Se usó un Impactor de Siguiete Generación (NGI) operado a una velocidad de flujo de 30 L/min para la determinación de la distribución de tamaño de partícula. Los frascos de muestra se asentaron dentro de un accionador con dos actuaciones de desperdicio y dos actuaciones adicionales de purga de desperdicio. Se recogieron actuaciones en el NGI con una garganta USP conectada. La válvula, el accionador, garganta, las copas del NGI, los soportes y el filtro se enjuagaron con un solvente dispensado volumétricamente. Las soluciones de muestra se sometieron a ensayos usando un método cromatográfico específico del medicamento. La fracción de partículas finas se definió usando la sumatoria de las etapas 3 hasta el filtro. La uniformidad de la dosis administrada a través de las pruebas de uso se llevó a cabo se llevó a cabo usando un aparato de muestreo de uniformidad de dosis como el descrito en la USP <601 >. Los inhaladores se asentaron y purgaron como se describió antes. Se recogieron dos actuaciones y se sometieron a ensayos al comienzo, en la mitad y al final del uso.

[0173] No se observaron tendencias en el desempeño del aerosol o la uniformidad de la dosis administrada durante todo el estudio (3 meses) o como función de la temperatura de almacenamiento. De aquí que se agruparon todos los resultados de la prueba de desempeño del aerosol. La Tabla 1B muestra el desempeño promedio de la configuración diferente. La dosis de partículas finas es la sumatoria de la masa recolectada de las etapas 3 hasta el filtro del impactor, normalizada por la dosis medida. El desempeño promedio del aerosol de las tres configuraciones fue equivalente.

Tabla 1 b: Desempeño promedio del aerosol de las co-suspensiones del Ejemplo 1

#	MMAD en μm		FPD en %	
	FF	GP	FF	GP
1A	2,8	3,4	52	44
1B	2,9	3,6	51	45
1C	2,9	3,6	51	45

[0174] La uniformidad del contenido de la dosis se examinó a lo largo de la vida del frasco para los dos agentes activos del producto combinado. Las Figuras 1 y 2 muestran la dosis que sale de accionador para la configuración 1A y 1B, respectivamente, normalizada por la dosis real medida del frasco. Suponiendo un depósito del accionador de 20%, las dosis objetivo salidas del accionador para los dos agentes activos fueron de 80%. Las dosis individuales de FF y GP se representan por puntos y triángulos, respectivamente. La línea continua denota la media de las dosis del formoterol y la línea punteada denota la media de las dosis de glucopirrolato. Las Figuras 3 y 4 muestran la proporción de las dosis normalizadas salidas del accionador para la configuración 1A y 1B, respectivamente. El resultado indica que la razón de las dosis permaneció constante a lo largo de la vida del frasco. Además, la variabilidad de la razón de las dosis es mucho menor que la de las dosis individuales, lo cual indica que se formó una co-suspensión con un razón vehículo a activo constante y se mantuvo a lo largo de la vida del recipiente.

[0175] Los resultados muestran que, cuando se formulan de acuerdo con la revelación que aquí se proporciona, se forman co-suspensiones de productos combinados con partículas en suspensión que contienen uno de los ingredientes farmacéuticos activos, en este caso FF. Las razones de partícula en suspensión a partícula de agente activo se pueden ajustar para alcanzar la uniformidad objetivo del contenido de la dosis al tiempo que se mantiene un desempeño similar del aerosol.

Ejemplo 2

[0176] Se prepararon IDM que contenían FF, GP o ambos a concentraciones objetivo de 2,4 y 18 μg por cada actuación de para FF y GP respectivamente. El agente activo GP fue micronizado y tenía un d_{10} , d_{50} , d_{90} e intervalo de 0,6, 1,7, 3.6 y 1,9 μm respectivamente, medidos por difracción de láser como se describió en el Ejemplo 1. El FF se incorporó en partículas en suspensión secadas al aerosol y se preparó como se describió en el Ejemplo 1, con una composición de 2% de FF, 91,5% de DSPC y 6,5% de CaCl_2 . Los IDM de GP, FF y GP + FF se prepararon pesando las masas objetivo de partículas de agente activo y partículas en suspensión dentro de frascos de polímero de etileno fluorado (FEP) recubiertos de aluminio (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. Los frascos se cerraron y sellaron con válvulas de 50 μL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, los frascos fueron sonicados durante 15 segundos y agitados en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. A los frascos se les adaptaron

accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido).

[0177] Se valoraron la estabilidad del aerosol a largo plazo y las características de administración de las composiciones del IDM. En particular la distribución del tamaño de partícula del aerosol y las características de la dosis administrada de dichas composiciones se evaluaron de conformidad con la USP <601 > como se describió en el Ejemplo 1, en las diversas condiciones y, en algunos casos, durante periodos que se extendieron hasta 12 meses. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 5, la uniformidad de la dosis administrada proporcionada por las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 se preservó sustancialmente, aun después de 12 meses de almacenamiento de dichas composiciones a 5°C o después de 4,5 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para muestras almacenadas dentro de bolsas de papel de aluminio para minimizar el ingreso de agua en el frasco de IDM (es decir, "almacenamiento protegido").

[0178] El desempeño del aerosol de esas composiciones también se evaluó a lo largo de condiciones de almacenamiento protegido que se extendieron hasta 12 meses y condiciones de almacenamiento protegido que se extendieron hasta 6 meses. Como se muestra en la Figura 6, las distribuciones de tamaño de partícula de GP y FF proporcionadas por esta composición en co-suspensión se preservaron sustancialmente después de 12 meses de almacenamiento protegido a 5°C y seis meses de condiciones de almacenamiento protegido a 25°C y 60% de HR. Como se muestra en la Figura 7, incluso en condiciones de estrés (40°C, 75% de HR), las composiciones no mostraron degradación observable de la distribución del tamaño de las partículas de GP y FF administradas desde los inhaladores de dosis medidas después de seis meses.

[0179] Con el fin de evaluar si la combinación de GP y FF dentro de una misma formulación daría lugar a la degradación de las propiedades del aerosol con respecto a las composiciones que incluyen un agente activo único, se valoraron las propiedades del aerosol de las composiciones en co-suspensión se valoraron con respecto a las composiciones en suspensión que incluyen solo un agente activo único.

[0180] Como se puede ver en la Figura 8, el desempeño del aerosol de la composición combinada en co-suspensión que incluía los dos agentes activos GP y FF fue no diferente del desempeño del aerosol alcanzado por composiciones en suspensión que incluyen bien sea GP o FF solos, lo cual demuestra que las propiedades del aerosol de los agentes activos individuales son sustancialmente iguales cuando se alcanzan con el componente único o con co-suspensiones duales combinadas.

Ejemplo 3

[0181] La farmacocinética y la seguridad de una co-suspensión combinada en un inhalador de dosis medidas que contenía glucopirrolato y fumarato de formoterol se evaluaron en un estudio clínico. El estudio clínico fue monocéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dosis única, de cuatro periodos, de cuatro tratamientos cruzado diseñado para evaluar cuatro tratamientos inhalados administrados por IDM. Los cuatro tratamientos

incluían fumarato de formoterol (FF) en aerosol para inhalación, Glucopirrolato (GP) en aerosol para inhalación, GP + FF en aerosol para inhalación y la administración consecutiva del GP en aerosol para inhalación seguida inmediatamente de la administración del FF en aerosol para inhalación. El GP + FF en aerosol para inhalación así como el FF en aerosol para inhalación y el GP en aerosol para inhalación se prepararon como se describió en el Ejemplo 2. El GP+FF en aerosol para inhalación también se rotuló como combinación “fija” de GP y FF, en tanto que el tratamiento que contemplaba la administración consecutiva del GP en aerosol para inhalación seguida inmediatamente de la administración del FF en aerosol para inhalación se rotuló como la combinación “laxa” de GP y FF.

[0182] Los sujetos fueron asignados aleatoriamente al estudio y se les asignó una de cuatro secuencias de tratamiento, en donde cada secuencia de tratamiento incluía los cuatro tratamientos del estudio. Cada sujeto recibió cuatro tratamientos en dosis única separados por 7 a 21 días. Dieciséis sujetos se enrolaron y analizaron en cuanto a la seguridad. Tres sujetos se excluyeron del análisis de FC como resultado de no haber recibido uno o más de los cuatro tratamientos y otros dos sujetos adicionales se excluyeron del análisis de FC como no evaluables debido a errores de dosificación surgidos de una mala técnica de inhalación.

[0183] El GP + FF en aerosol para inhalación fue administrado para proporcionarle a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro actuaciones, 18 µg de GP y 2,4 µg de FF por cada actuación). El GP en aerosol para inhalación fue administrado para proporcionarle a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP (cuatro actuaciones, 18 µg de GP por cada actuación). El FF en aerosol para inhalación fue administrado para proporcionarle a cada sujeto una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro actuaciones, 2,4 µg de FF por cada actuación). Para efectos del enmascaramiento cada uno de los tres tratamientos precedentes fue precedido por cuatro actuaciones de IDM de placebo. La combinación laxa de GP en aerosol para inhalación seguida de FF en aerosol para inhalación fue administrada para proporcionarle a cada sujeto una dosis de 72 µg de GP y una dosis de 9,6 µg de FF (cuatro actuaciones, 18 µg de GP por cada actuación seguidas de cuatro actuaciones adicionales, 2,4 µg de FF por cada actuación).

[0184] Tanto la combinación fija como la laxa de GP y FF fueron seguras y bien toleradas, en donde la combinación fija proporcionó un perfil de seguridad similar al observado con los otros tres tratamientos evaluados en el estudio. Se tomaron muestras de sangre antes de la dosis y a los 2, 5, 15 y 30 minutos, así como 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la dosis para determinar las concentraciones plasmáticas de GP y FF que se usaron para calcular varios parámetros FC. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo para GP y FF en el periodo de 12 horas inmediatamente siguiente a la dosificación se dan en la Figura 9. Como se puede ver en la Figura 9, la administración de GP y FF de la combinación fija se tradujo en concentraciones plasmáticas de GP y FF luego de la administración comparables a las resultantes de la administración de la combinación laxa

de GP y FF. Como se observó el desempeño *in vitro* de la dosis administrada y la distribución del tamaño de partícula descrito en el Ejemplo 2, no se observó un efecto combinado *in vivo* para la combinación fija GP + FF en aerosol para inhalación.

Ejemplo 4

[0185] Se produjo una composición ejemplar en co-suspensión dual de acuerdo con la presente descripción y se prepararon inhaladores de dosis medidas que incorporaban la composición. La composición incluía una combinación de glucopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF), cada uno de los cuales se proporcionaba como un material cristalino micronizado. Se manufacturó un IDM de co-suspensión cristalina combinada por llenado semiautomatizado de la suspensión. La co-suspensión dual consistía en una combinación de dos ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos (también designados como "API"), GP y FF, co-suspendidos con partículas en suspensión en propelente HFA 134a. La co-suspensión dual fue formulada para proporcionar una dosis administrada de 18 µg de GP por cada actuación y 4,8 µg de FF por cada actuación. Al preparar las composiciones de co-suspensión dual, en ciertas composiciones, el material API FF empleado se denotó como "grueso", en tanto que en otras composiciones, el material API FF empleado se denotó como "fino". Ya fuese que las composiciones en co-suspensión incorporaran FF grueso o fino, las composiciones se formularon para proporcionar una dosis administrada de FF de 4,8 µg por cada actuación. El tamaño de partícula característico para los materiales API FF grueso, FF fino y GP empleados en la formulación de las composiciones en co-suspensión descritas en este Ejemplo se detallan en la Tabla 2. Además de las composiciones de co-suspensión dual, se formuló una composición en co-suspensión para monoterapia que incorporaba solo material del agente activo FF. La co-suspensión de FF para monoterapia utilizaba API FF grueso. Se manufacturó un IDM para monoterapia usando dicha co-suspensión de FF para monoterapia y el IDM de FF para monoterapia se formuló y manufacturó para dar una dosis administrada de 4,8 µg de FF por cada actuación.

[0186] Las partículas en suspensión se manufacturaron por medio de emulsión secada por aerosol a una concentración de materia prima de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2-Diestearoil-sn-Glicero-3-Fosfocolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una proporción 2:1 DSPC:CaCl₂ mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, el DSPC y el CaCl₂ se dispersaron con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua caliente (80 ± 3°C) añadiendo PFOB lentamente durante el proceso. La emulsión se procesó entonces con 6 pases en un homogeneizador a alta presión (10000- 25000 psi). La emulsión entonces se secó en aerosol por medio de un secador de aerosol adaptado con una boquilla atomizadora de 1 cm con un flujo de gas del atomizador de 18 SCFM. La velocidad de flujo del gas de secado se fijó en 72 SCFM con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida 70°C y una velocidad de flujo de la emulsión de 58 mL/min.

[0187] Para la manufactura del IDM, se preparó un recipiente de adición de medicamento (DAV) para llenado de la suspensión de la siguiente manera: primero se añade la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, luego se añaden los materiales microcristalinos y por último se añade la mitad restante de las partículas en suspensión a la parte superior. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. Entonces el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L y se purgó con propelente HFA 134a y luego se mezcló suavemente para formar una lechada. La lechada se transfiere de vuelta al recipiente de mezcla de la suspensión y se diluye con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un impulsor. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo a 21 -23°C a lo largo de toda la producción del lote. Después de recirculación durante 30 min la suspensión se introdujo dentro de frascos de polímero de etileno fluorado (FEP) recubiertos de aluminio de 14 mL (Presspart, Blackburn, Reino Unido) a través de válvulas de 50 µL (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Los frascos de muestra entonces se seleccionaron al azar para el análisis total de los frascos para asegurar las correctas cantidades de la formulación. El diámetro óptico y la distribución de tamaño de partícula de dos lotes de partículas de formoterol micronizado se determinaron por difracción de láser como se describió en el Ejemplo 1. La Tabla 2 muestra los valores d_{10} , d_{50} y d_{90} para los diferentes lotes de material micronizado empleado, d_{10} , d_{50} y d_{90} denotan el tamaño de partícula a la cual la distribución acumulativa del volumen notificada por el instrumento dimensionador de partículas alcanza 10%, 50% y 90%, respectivamente.

[0188] Las distribuciones de tamaño de partícula proporcionado por las dos formulaciones duales en co-suspensión preparadas de conformidad con este Ejemplo 4 se compararon con la distribución de tamaño de partícula proporcionado por las composiciones en co-suspensión preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1. Los resultados de esta comparación se proporcionan en la Tabla 3, en donde “%FPF FF” y “%FPF GP” representan la masa de partículas finas del agente activo especificado en las etapas 3 hasta el filtro de un NGI, dividida por la masa del accionador y multiplicada por 100,

Tabla 2: Distribuciones de tamaño de partícula para fumarato de formoterol micronizado y Glucopirrolato empleados para preparar co-suspensiones duales

Designación	d_{10} (µm)	d_{50} (µm)	d_{90} (µm)	Intervalo
API FF grueso	0,6	1,9	4,4	2,0
API FF fino	0,5	1,3	2,3	1,5
API GP	0,5	1,3	3,0	1,9

Tabla 3: Distribuciones de tamaño de partícula para diferentes co-suspensiones GP/FF ejemplares

	MMAD FF	% FPF FF	MMAD GP	% FPF GP	MMAD DSPC	%FPF DSPC
--	------------	-------------	------------	-------------	--------------	--------------

Co-suspensión dual 1 (FF grueso)	3,4	59%	2,9	65%	2,9	64%
Co-suspensión dual 1 (FF fino)	2,7	62%	3,0	62%	3,1	62%
FF secado por aerosol	2,7	66%	2,9	65%	No examinado	No examinado

[0189] El desempeño del aerosol de las composiciones duales en co-suspensión preparadas de acuerdo con este Ejemplo se evaluó y comparó con la composición en co-suspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, en donde el desempeño del aerosol se valoró como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados de esas comparaciones se proporcionan de la Figura 10 a la Figura 12. Como es fácilmente apreciable al ver estas figuras, sin importar si el material de formoterol cristalino que se usa para proporcionar la co-suspensión dual era fino o grueso, las distribuciones de tamaño de partícula de FF y GP para las composiciones de co-suspensión dual fueron sustancialmente iguales a las alcanzadas por la composición en co-suspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

[0190] Además, la uniformidad de la dosis administrada para GP y FF proporcionada por las composiciones de co-suspensión dual como las descritas en este Ejemplo se valoró como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados de esta valoración se ilustran en la Figura 13. Las formulaciones duales en co-suspensión proporcionaron características deseables de DDU para GP y FF por cuanto todas las actuaciones administraron la dosis esperada dentro de $\pm 25\%$ de la media.

Ejemplo 5

[0191] Se describe la formulación de una composición en co-suspensión dual de partículas de agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas de agente activo propionato de fluticasona (FP). Tanto FP como SX se encuentran presentes en el propelente en forma de partículas cristalinas micronizadas. Las dos especies de partículas micronizadas de agente activo están co-suspendidas con partículas en suspensión secadas al aerosol.

[0192] El SX micronizado (4-hidroxi-a1-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol,1-hidroxi-2-naftalencarboxilato) fue recibido por el fabricante (Inke SA, Alemania) y se usó en forma de partículas de agente activo. La distribución de tamaño de partícula del SX se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor de 2 μm y el 90% por volumen exhibió un diámetro óptico menor de 3.9 μm .

[0193] El FP micronizado (S-(fluorometil)6a,9-difluoro-11p-17-dihidroxi-16a-metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17p-carboxilato,17-propionato) fue recibido micronizado del fabricante (Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal) y se usó en forma de partículas de agente activo. La distribución de tamaño de partícula del FP se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor de 2,6 μm y el 90% por volumen exhibió un diámetro óptico menor de 6,6 μm .

[0194] Las partículas en suspensión se manufacturaron de la siguiente forma: Se prepararon 150 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido; 12,3 g del fosfolípido, DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,2 g de cloruro de calcio se homogenizaron en 100 mL de agua caliente (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y 65 mL de PFOB se añadieron lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante luego se homogenizó más usando un homogeneizador a alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 140 MPa por tres pasos.

[0195] La emulsión se secó por aerosol en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por aerosol: Temperatura de entrada 90°C; temperatura de salida 69°C; tasa de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y flujo total de gas 498 L/min. La distribución de tamaño de partícula de las partículas en suspensión, VMD, se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas en suspensión fue menor de 2,7 μm , la desviación estándar geométrica de la distribución fue de 2,0. Además, la distribución aerodinámica del tamaño de partícula de las partículas en suspensión se determinó con un dimensionador de partículas de tiempo de vuelo. El 50% por volumen de las partículas en suspensión tuvo un diámetro aerodinámico de partícula menor de 1,6 μm . La gran diferencia entre el diámetro aerodinámico de partícula y diámetro óptico de partícula indica que las partículas en suspensión tuvieron una baja densidad de partícula < 0,5 kg/L. Esto se verificó por microscopía electrónica, que confirmó que las partículas en suspensión exhibieron una morfología hueca de paredes delgadas.

[0196] Los IDM se prepararon pesando las masas objetivo del FP micronizado, SX y partículas en suspensión dentro de frascos de polímero de etileno fluorado (FEP) recubiertos de aluminio (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. Los frascos se cerraron y sellaron con válvulas de 63 μL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, los frascos fueron sonicados durante 15 segundos y agitados en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. A los frascos se les adaptaron accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). El desempeño del aerosol se valoró poco después de la manufactura de conformidad con USP 601, como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados aparecen a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados para una co-suspensión de propionato de fluticasona (FP) y xinafoato de salmeterol (SX) del Ejemplo 5

Conc. part. en susp.	Dosis deseada admin. FP	Dosis deseada admin. SX	DDU FP	DDU SX	FPF FP	FPF SX	MMAD FP	MMAD SX
5,9 mg/mL	12 µg	25 µg	6,1% RSD*	6,1% RSD*	27%	49%	4,1 µg	3,4 µg

No se observó tendencia

[0197] Se examinó la uniformidad de la dosis administrada a través del uso y todas las dosis individuales administradas estuvieron dentro de $\pm 20\%$ de la media, a 6,1% desviación estándar relativa (también designada como “RSD”). La observación visual de la co-suspensión se llevó a cabo en viales de vidrio y no se observó sedimentación de las partículas del agente activo. Los viales se dejaron decantar durante 24 horas sin agitación. La suspensión floculó lentamente y formó una capa única homogénea de nata.

Ejemplo 6

[0198] Se describe la formulación de una composición combinada en co-suspensión de partículas de agente activo xinafoato de salmeterol (SX) y partículas en suspensión de propionato de fluticasona (FP). El SX está presente en el propelente como una partícula cristalina micronizada. Está co-suspendida con partículas en suspensión secadas al aerosol que tienen el FP micronizado dispuesto dentro del material que forma las partículas en suspensión. Para lograr esto, los cristales de FP están suspendidos en la materia prima empleada para manufacturar las partículas en suspensión a base de lípido. El FP y el SX que se usan para formar las partículas de agente activo y las partículas en suspensión a que se hace referencia en este Ejemplo son como se describió en el Ejemplo 5.

[0199] Las partículas en suspensión que contienen FP se manufacturaron de la siguiente forma: Se prepararon 200 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB estabilizada por un fosfolípido; se dispersaron 3,3 g del fosfolípido (DSPC) y 0,8 g del FP micronizado y 0,3 g de cloruro de calcio dihidrato se disolvieron en 100 mL de agua tibia (70°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y se añadieron lentamente 44 mL de PFOB durante la dispersión. La emulsión gruesa resultante luego se homogenizó más usando un homogeneizador a alta presión a 140 MPa por tres pasos. La homogenización redujo el tamaño de la partícula de los cristales suspendidos de FP. La emulsión se secó por aerosol en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por aerosol: Temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 72°C; tasa de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y flujo total de gas 525 L/min.

[0200] Se prepararon IDM pesando las masas objetivo de Partículas micronizadas de agente activo SX y las partículas en suspensión que contenían FP dentro de frascos de

polímero de etileno fluorado (FEP) recubiertos de aluminio (Presspart, Blackburn, Reino Unido) con un volumen de 19 mL. Los frascos se cerraron y sellaron con válvulas de 63 µL (# BK 357, Bepak, King's Lynn, Reino Unido) y se llenaron con 10 mL de HFA 134a (1,1,1,2- tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, los frascos fueron sonicados durante 15 segundos y agitados en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. A los frascos se les adaptaron accionadores de polipropileno con un orificio de 0,3 mm (# BK 636, Bepak, King's Lynn, Reino Unido). El desempeño del aerosol se valoró poco después de la manufactura de conformidad con USP 601 como se describió previamente en el Ejemplo 1. Los resultados aparecen a continuación en la Tabla 5.

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

Conc. part. en susp.	Dosis deseada admin. FP	Dosis deseada admin. SX	DDU FP	DDU SX	FPF FP	FPF SX	MMAD FP	MMAD SX
4,2 mg/mL	60 µg	13 µg	9,0% RSD*	13% RSD*	55%	51%	2,8 µg	3,0 µg

*con una ligera tendencia ascendente

[0201] Se examinó la uniformidad de la dosis administrada a través de uso y todas las dosis individuales administradas estuvieron dentro de ±25% de la media, a 9,0% RSD para FP y 13% RSD para SX. La observación visual de la co-suspensión se llevó a cabo en viales de vidrio y no se observó sedimentación de partículas de agente activo. Los viales se dejaron decantar durante 24 horas sin agitación. La suspensión floculó lentamente y formó una capa única homogénea de nata, que no mostró indicios de separación del SX y las partículas en suspensión.

Ejemplo 7

[0202] Se describe la formulación de una composición en co-suspensión dual que incluye partículas del agente activo budesonida y partículas del agente activo furoato de mometasona. La budesonida (BD) y el furoato de mometasona (MF) estaban presentes en el propelente como partículas cristalinas micronizadas y co-suspendidas con partículas en suspensión secadas al aerosol.

[0203] El BD, 16,17-(butilidenobis(oxi))-11,21-dihidroxi-,(11-,16-a)-pregna-1,4-diene-3,20-diona, fue recibido micronizado del fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se usó en la forma de partículas del agente activo. La distribución del tamaño de partícula de la BD se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor de 1,9 µm y el 90% por volumen exhibió un diámetro óptico menor de 4,3 µm.

[0204] El MF, 17-(2-furoato) de 9a,21-dicloro-11 β ,17-dihidroxi-16a-metilpregna-1,4-diene-3,20-diona, fue recibido micronizado del fabricante (AARTI, Mumbai, India) y se usó en forma de partículas de agente activo. La distribución de tamaño de partícula del MF se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas micronizadas exhibió un diámetro óptico menor de 1,6 μm y el 90% por volumen exhibió un diámetro óptico menor de 3,5 μm .

[0205] Las partículas en suspensión se manufacturaron de la siguiente forma: Se prepararon 500 mL de una emulsión de fluorocarbono en agua de PFOB (bromuro de perfluorooctilo) estabilizada por un fosfolípido; 18,7 g del fosfolípido, DSPC (1,2-distereoil-sn-glicero-3-fosfocolina) y 1,3 g de cloruro de calcio se homogenizaron en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento; y 100 mL de PFOB se añadieron lentamente durante la homogenización. La emulsión gruesa resultante luego se homogenizó más usando un homogeneizador a alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa por 5 pases. La emulsión se secó por aerosol en nitrógeno usando las siguientes condiciones de secado por aerosol: Temperatura de entrada 95°C; temperatura de salida 72°C; tasa de alimentación de la emulsión 2,4 mL/min; y flujo total de gas 498 L/min.

[0206] Los IDM se prepararon pesando las masas objetivo de agente activo micronizado y partículas en suspensión dentro de viales de vidrio recubiertos con un volumen de 15 mL. Los frascos se cerraron y sellaron con válvulas de 63 μL (Valois, Les Vaudreuil, Francia) y se llenaron con 9,2 g de HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) (Ineos Fluor, Lyndhurst, Reino Unido) por sobrepresión a través del vástago de la válvula. Después de inyectar el propelente, los frascos fueron sonicados durante 15 segundos y agitados en un agitador de acción de muñeca durante 30 minutos. Las concentraciones de la suspensión fueron de 0,8 mg/mL para partículas del agente activo BD, 1,1 mg/mL para las partículas del agente activo MF y 6 mg/mL para las partículas en suspensión. La proporción de partículas en suspensión a partículas de agente activo fue de 7,5 para BD y 5,5 para MF. Las dosis objetivo salidas del accionador fueron de 40 μg para BD y 55 μg para MF.

[0207] La observación visual de las configuraciones co-suspendidas no mostró sedimentación de las partículas del agente activo. Los viales se dejaron decantar durante 16 horas sin agitación. No hubo partículas de agente activo visibles en el fondo de los viales de la co-suspensión. Los resultados mostraron que el material cristalino de budesonida y furoato de mometasona que formó las especies diferentes de partículas de agente activo asociadas con las partículas en suspensión, formó una co-suspensión en las configuraciones que aquí se revelan. La asociación entre partículas de agente activo y partículas en suspensión fue suficientemente fuerte para superar las fuerzas de flotabilidad por cuanto el asentamiento de las partículas de agente activo se inhibió con éxito.

Ejemplo 8

[0208] Se prepararon composiciones duales en co-suspensión con partículas en suspensión que incluían bien sea furoato de mometasona (MF) o budesonida (BD) y IDM que incorporaban la composición. La composición en co-suspensión incluía una combinación de partículas cristalinas de los agentes activos glucopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF) co-suspendidas con partículas en suspensión que incluían bien sea MF o BD. Cada uno de los API se proporcionó como un material cristalino micronizado.

[0209] Las partículas en suspensión que contenían 50% (p/p) bien sea de BD o MF se manufacturaron de la siguiente forma: Se llevó a cabo la homogenización de alto cizallamiento de una dispersión que contenía 2,8 g de DSPC (1,2-Diestearoilo-sn-Glicero-3-Fosfocolina) y 0,26 g de cloruro de calcio en 400 mL de agua caliente (75°C) usando un mezclador de alto cizallamiento mientras que se añadían 56,6 g de PFOB lentamente. Se añadieron MF o el BD micronizados (en proporción en peso 1:1 con DSPC) a la emulsión gruesa resultante, la cual se homogenizó aún más usando un homogeneizador a alta presión (Modelo C3, Avestin, Ottawa, CA) a presiones de hasta 170 MPa por 3 a 5 pases. La emulsión se secó por aerosol usando las siguientes condiciones de secado por aerosol: Temperatura de entrada 90-95°C; temperatura de salida 95-72°C; tasa de alimentación de la emulsión 2-8 mL/min; flujo total de nitrógeno seco 525- 850 L/min. La distribución de tamaño de partícula de los polvos resultantes se determinó por difracción de láser. El 50% por volumen de las partículas en suspensión fue menor de 1,8 µm, el intervalo de la distribución fue de 1,6 µm.

[0210] Los frascos que contenían bien sea 50% (p/p) de partículas en suspensión que contenían MF o BD se llenaron con propelente HFA 134a, teniendo como objetivo 50 o 100 µg/actuación de MF o BD, respectivamente. Sus distribuciones de tamaño de partícula en aerosol se determinaron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1 y los resultados se muestran en la Tabla 6. Se produjo una serie comparable de frascos que contenían partículas en suspensión que contenían MF o BD en combinación con partículas de los agentes activos GP y FF. Suficiente material de los API GP y FF micronizados se añadió a esos frascos en cantidades suficientes para proporcionar dosis administradas deseadas de 36 µg/actuación y 6 µg/actuación de GP y FF, respectivamente. Se añadieron partículas en suspensión de placebo adicionales preparadas como las aquí descritas pero libres de agente activo (también designadas como partículas en suspensión de "placebo") para alcanzar una concentración total de la co-suspensión de 5,5 mg/mL.

[0211] Las distribuciones de tamaño de partícula en aerosol proporcionadas por las composiciones en co-suspensión preparadas de acuerdo con este Ejemplo se determinaron como se describió en el Ejemplo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 7. La media del diámetro aerodinámico de la masa del corticosteroide en las suspensiones de componente único es equivalente a la que se obtiene en las formulaciones combinadas triples preparadas con dos especies diferentes de partículas

de agente activo co-suspendidas con partículas en suspensión que contienen BD o MF. Así como fue cierto de las composiciones en co-suspensión que contenían una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones triples en co-suspensión preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto combinado.

Tabla 6: IDM de suspensión en propelente HFA 134a que contienen partículas en suspensión de corticosteroide. Las propiedades del aerosol, diámetro aerodinámico de la masa y fracción de partículas finas fueron determinadas por impactación de cascada específica del medicamento.

	Concentración de la suspensión (mg/mL)	MMAD (µm)	FPF (%)
Furoato de mometasona	5,5	2,88	61,0
Budesonida	5,6	3,20	61,7

Tabla 7: IDM de triple combinación en suspensión en propelente HFA 134a que incluye partículas en suspensión que contienen corticosteroide (Furoato de mometasona o Budesonida), un LAMA (Glucopirrolato) y un LABA (Fumarato de formoterol). Las propiedades del aerosol, la media del diámetro aerodinámico de la masa y la fracción de partículas finas fueron determinadas por impactación de cascada específica del medicamento.

	Concentración suspensión (mg/mL)	Medicamento	MMAD (µm)	FPF (%)
Triple A	2,3	Formoterol	3,96	44,4
		Glucopirrolato	3,71	49,0
		Mometasona	2,90	61,6
Triple B*	5,6	Formoterol	3,52	44,4
		Glucopirrolato	3,34	49,0
		Mometasona	2,54	61,6
Triple C	5,5	Formoterol	3,89	47,1
		Glucopirrolato	3,74	50,0
		Budesonida	3,12	63,1

* Con adición de partículas de placebo en suspensión

Ejemplo 9

[0212] Se produjo una composición triple en co-suspensión de acuerdo con la presente descripción y se prepararon IDM que incorporaban la composición. La composición incluía una combinación de partículas de los agentes activos glucopirrolato (GP), fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), cada uno de los cuales se proporcionaba como un material API cristalino micronizado.

[0213] Se manufacturó un IDM para co-suspensión triple por llenado semiautomatizado de la suspensión. La co-suspensión triple estaba compuesta por una combinación de tres ingredientes farmacéuticos activos microcristalinos conformadas por tres especies diferentes de partículas de agente activo: MF (corticosteroide); GP (LAMA); y FF (LABA).

Estas tres especies diferentes de partículas de agente activo fueron co-suspendidas con partículas en suspensión en propelente HFA 134a. La co-suspensión triple se formuló a las siguientes dosis objetivo administradas: 50 µg de MF por cada actuación; 36 µg de GP por cada actuación; y 4,8 µg de FF por cada actuación. Además de la co-suspensión triple, se produjo una co-suspensión para monoterapia que incluía solo MF. La co-suspensión para monoterapia de MF incluía partículas del agente activo MF co-suspendidas en el propelente con partículas en suspensión como las descritas en este Ejemplo y se formuló para proporcionar una dosis administrada deseada de 50 µg de MF por cada actuación.

[0214] Las partículas en suspensión se manufacturaron por medio de emulsión secada por aerosol a una concentración de materia prima de 80 mg/mL con una composición de 93,44% de DSPC (1,2- Diestearoilo-sn-Glicero-3-Fosfocolina) y 6,56% de cloruro de calcio anhidro (equivalente a una proporción 2:1 de DSPC:CaCl₂ mol/mol). Durante la preparación de la emulsión, DSPC y CaCl₂ se dispersaron con un mezclador de alto cizallamiento a 8000-10000 rpm en un recipiente que contenía agua caliente (80 ± 3°C) con adición lenta de PFOB durante el proceso. La emulsión se procesó entonces con 5 pases en un homogeneizador a alta presión (10000- 25000 psi). La emulsión entonces se secó en aerosol por medio de un secador de aerosol adaptado con una boquilla atomizadora de 1 cm con un flujo de gas del atomizador de 18 SCFM. La velocidad de flujo del gas de secado se fijó en 72 SCFM con una temperatura de entrada de 135°C, una temperatura de salida 70°C y una velocidad de flujo de la emulsión de 58 mL/min.

[0215] Para la manufactura de los IDM, se preparó un recipiente de adición de medicamento (DAV) para el llenado de la suspensión de la siguiente manera: Primero se añade la mitad de la cantidad de partículas en suspensión, luego se añaden los materiales microcristalinos y por último se añade la mitad restante de las partículas en suspensión a la parte superior. Los materiales se añadieron al recipiente en un ambiente de humedad controlada de <10% de HR. Entonces el DAV se conectó a un recipiente de suspensión de 4 L y se purgó con propelente HFA 134a y luego se mezcló con un agitador magnético de barra. La temperatura en el interior del recipiente se mantuvo a 21 - 23°C a lo largo de toda la producción del lote. Después de recircular el lote durante 30 min, los frascos se llenaron con la mezcla en suspensión a través de válvulas de EPDM de 50 µL. Los frascos de muestra entonces se seleccionaron al azar para hacer el análisis total de los frascos y así asegurar las correctas cantidades de la formulación. The los IDM recién manufacturados para el lote de co-suspensión triple se pusieron entonces en cuarentena durante una semana antes del análisis inicial del desempeño del producto. El IDM que contenía solo furoato de mometasona se manufacturó por llenado de la suspensión de la misma forma.

[0216] La distribución primaria del tamaño de partícula de todos los API microcristalinos se determinó por difracción de láser como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 9. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula y la media

del diámetro aerodinámico de la masa de todos los componentes tras la actuación del IDM con la suspensión se determinó por impactación de cascada específica del medicamento como se describió en el Ejemplo 1 y se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: IDM de co-suspensión microcristalina triple en propelente HFA 134a. La distribución primaria de tamaño de partícula fue determinada por difracción de láser (Sympatec).

Materiales	×10 (µm)	×50 (µm)	×90 (µm)	Intervalo
Furoato de mometasona micronizado (MF)	0,4	1,1	2,8	2,2
Glucopirrolato micronizado (GP)	0,5	1,3	3,0	1,8
Fumarato de formoterol dihidratado micronizado (FF)	0,6	1,9	4,1	1,8

Tabla 10: IDM para co-suspensión triple en propelente HFA 134a que contiene corticosteroide (Furoato de mometasona), LABA (Fumarato de formoterol) y un LAMA (Glucopirrolato) microcristalinos. Las propiedades del aerosol, la media del diámetro aerodinámico de la masa y la fracción de partículas finas se determinaron por impactación de cascada específica del medicamento (NGI).

	Concentración suspensión (mg/mL)	Medicamento	MMAD (µm)	FPF (%)
Triple (Corticosteroide, LABA, LAMA)	6	Mometasona	3,18	62,6
		Formoterol	3,50	59,5
		Glucopirrolato	2,97	64,1
Mono (Corticosteroide)	6	Mometasona	3,36	58,9

[0217] El desempeño del aerosol y la uniformidad de la dosis administrada alcanzada por las co-suspensiones triples preparadas de acuerdo con este Ejemplo se evaluaron de acuerdo con la descripción dada en el Ejemplo 1. La Figura 14 ilustra la DDU de GP, FF y MF alcanzadas con dos frascos que contenían MF solamente y dos frascos que contenían MF, GP y FF preparados de acuerdo con este Ejemplo. La DDU del MF administrado desde la configuración de MF para monoterapia es equivalente a la alcanzada con la composición triple en co-suspensión. El desempeño del aerosol de la composición triple en co-suspensión preparada de acuerdo con este Ejemplo también se valoró con respecto a las formulaciones que contenían una combinación de solo dos agentes activos, FF y GP. La distribución aerodinámica del tamaño de partícula de FF y GP es equivalente ya sea que se administre desde composiciones que contienen dos agentes activos o tres agentes activos como se muestra en la Figuras 15 y 16, respectivamente.

[0218] Igual que fue cierto para las composiciones en co-suspensión que contenían una combinación de dos agentes activos diferentes, las composiciones triples en co-

suspensión preparadas de acuerdo con la presente descripción evitaron un efecto combinado.

Ejemplo 10

[0219] Se produjeron composiciones triples en co-suspensión ejemplares de acuerdo con la presente descripción y se prepararon los inhaladores de dosis medidas que incorporaban la composición. Las co-suspensiones triples incluían los agentes activos glucopirrolato (GP) o bromuro de tiotropio (TB) en combinación con fumarato de formoterol (FF) y furoato de mometasona (MF), en donde todos los API se usaron como material cristalino micronizado.

[0220] Se proporcionaron dos lotes separados de IDM con suspensión que contenían tres ingredientes farmacéuticos activos (API), un corticosteroide, un LAMA y un LABA. Los API se proporcionaron como materiales microcristalinos que sirvieron como partículas de agente activo co-suspendidas con partículas en suspensión preparadas como aquí se describe. Las composiciones triples en co-suspensión preparadas como se describe en este Ejemplo se prepararon añadiendo las partículas de agente activo y las partículas en suspensión a un propelente HFA 134a.

[0221] El primer lote de co-suspensión triple (Triple GFM) se formuló a las siguientes dosis objetivo administradas: 40 µg de MF por cada actuación; 13 µg de GP por cada actuación; y 4,8 µg de FF por cada actuación. Las partículas de agente activo fueron co-suspendidas con partículas en suspensión manufacturadas usando una emulsión compuesta por 93,46% de DSPC (1,2-Diestearoilo-sn-Glicero-3-Fosfocolina) y 6,54% de cloruro de calcio anhidro secado al aerosol con una concentración de 80 mg/mL. La proporción molar DSPC: CaCl₂ de las partículas en suspensión fue de 2:1. Las partículas en suspensión se combinaron con las partículas de agente activo en el propelente para una concentración objetivo de 6 mg/mL partículas en suspensión en la formulación. El tamaño primario de las partículas de las partículas microcristalinas de agente activo, determinada por mediciones de difracción de láser Sympatec como se describió en el Ejemplo 1, se muestran a continuación en la Tabla 11.

[0222] El segundo el lote de la co-suspensión triple (TFM) se preparó usando un diferente API LAMA, bromuro de tiotropio anhidro (TB) en reemplazo del GP. La segunda co-suspensión triple se formuló a las siguientes dosis objetivo administradas: 50 µg de MF por cada actuación; 9 µg de TB por cada actuación; y 4,8 µg de FF por cada actuación. Las partículas en suspensión se prepararon como se describió en relación con la triple co-suspensión GFM y las partículas de agente activo fueron co-suspendidas con las partículas en suspensión a una concentración objetivo de la suspensión de 6 mg/mL. El tamaño primario de partícula de las partículas microcristalinas de agente activo, determinado por mediciones de difracción de láser Sympatec como se describió en el Ejemplo 1, se muestra a continuación en la Tabla 12.

[0223] Los IDM se prepararon usando las composiciones Triple GFM y Triple TFM en co-suspensión y las propiedades del aerosol, fracción de partículas finas y mediana del

diámetro aerodinámico de la masa se determinaron como se describió en el Ejemplo 1. La Tabla 13 muestra el desempeño de la MMAD y la FPF para Triple GFM y Triple TFM, mientras que las propiedades deseables del aerosol alcanzadas por las co-suspensiones Triple GFM y Triple TFM se muestran en la Figura 17 (distribución aerodinámica del tamaño de partícula de GP y TB obtenida para Triple GFM y Triple TFM, respectivamente).

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

Materiales	×10 (µm)	×50 (µm)	×90 (µm)	Intervalo
Furoato de mometasona micronizado (MF)	0,4	1,0	2,3	1,9
Glucopirrolato micronizado (GP)	0,5	1,4	3,4	2,1
Fumarato de formoterol dihidratado micronizado (FF)	0,5	1,4	2,7	1,9

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

Materiales	×10 (µm)	×50 (µm)	×90 (µm)	Intervalo
Furoato de mometasona micronizado	0,4	1,1	2,8	2,2
Bromuro de tiotropio anhidro micronizado	0,5	1,3	3,9	2,7
Fumarato de formoterol dihidratado micronizado	0,6	1,9	4,1	1,9

Tabla 13: Propiedades del aerosol, media del diámetro aerodinámico de la masa y fracción de partículas finas de Triple GFM y Triple TFM determinadas por impactación de cascada específica del medicamento

	Concentración suspensión (mg/mL)	Medicamento	MMAD (µm)	FPF (%)
Triple GFM	6	Formoterol	2,80	65,3
		Glucopirrolato	2,90	49,5
		Mometasona	3,10	49,2
Triple TFM	6	Formoterol	3,82	42,4
		Tiotropio	3,79	42,0
		Mometasona	4,00	43,6

Ejemplo 11

[0224] Se produjeron composiciones duales en co-suspensión ejemplares de acuerdo con la presente descripción y se prepararon IDM que incorporaban las composiciones de co-suspensión dual. Las composiciones incluían una combinación de glucopirrolato (GP) y

fumarato de formoterol (FF), cada uno de los cuales se proporcionó como un material cristalino micronizado con la distribución de tamaño de partícula que se muestra en la Tabla 14. Los materiales microcristalinos GP y FF proporcionaron dos especies de partículas de agente activo, mientras que las partículas en suspensión se prepararon como se describió en el Ejemplo 4. Para la preparación de las co-suspensiones duales descritas en este Ejemplo, las partículas del agente activo GP, las partículas del agente activo FF y las partículas en suspensión se combinaron en un propelente HFA 134a.

[0225] Las co-suspensiones duales descritas en este Ejemplo se prepararon dispensando primero las cantidades adecuadas de partículas de los agentes activos GP y FF y las partículas en suspensión dentro de un recipiente de adición de medicamento (DAV) dentro de la cámara de humedad controlada (HR < 5%). El DAV se sella entonces bajo una atmósfera de nitrógeno y se conecta al recipiente de la suspensión que contiene 12 kg de HFA-134a. Entonces se forma una lechada mediante la adición de 0,5-1 kg de HFA-134a dentro del DAV, la cual luego se extrae del recipiente de la suspensión y se revuelve suavemente. La lechada se transfiere de vuelta al recipiente de mezcla de la suspensión y se diluye con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la concentración deseada agitando suavemente con un impulsor. La suspensión entonces se recircula por medio de una bomba al sistema de llenado durante un tiempo mínimo antes de iniciar el llenado. La mezcla y la recirculación continúan a lo largo del proceso de llenado. Se ponen las válvulas a los frascos de IDM y luego se purga el aire ya sea por un proceso de sellado al vacío o un proceso de purga del HFA-134a, seguido de sellado de la válvula. Los frascos sellados entonces se llenan a través de la válvula con la cantidad adecuada de suspensión, ajustada por el cilindro contador.

Tabla 14: Distribuciones de tamaño de partícula de glucopirrolato y fumarato de formoterol.

Designación	×10 (µm)	×50 (µm)	×90 (µm)	Intervalo
API FF	0,6	1,1	4,1	1,8
API GP	0,5	1,3	3,0	1,9

[0226] La suspensión para llenado a presión se prepara dispensando primero las cantidades adecuadas de cristales micronizados de glucopirrolato y fumarato de formoterol y partículas en suspensión a un recipiente de adición de medicamento (DAV), dentro de la cámara de humedad controlada (HR < 5%). En el ejemplo actual el vehículo de partículas en suspensión se añadió en tres porciones iguales intercalando la adición de GP y FF después de la primera y la segunda adición respectivamente. El DAV entonces se sella bajo una atmósfera de nitrógeno y se conecta al recipiente de la suspensión que contiene 12 kg de HFA-134a. Entonces se forma una lechada mediante la adición de 0,5-1 kg de HFA-134a dentro del DAV, la cual luego se extrae del recipiente de la suspensión y se revuelve suavemente. La lechada se transfiere de vuelta al recipiente de mezcla de la suspensión y se diluye con HFA-134a adicional para formar la suspensión final a la

concentración deseada agitando suavemente con un impulsor. La suspensión entonces se recircula por medio de una bomba al sistema de llenado durante un tiempo mínimo antes de iniciar el llenado. La mezcla y la recirculación continúan a lo largo del proceso de llenado. Se ponen las válvulas a los frascos y luego se purga el aire ya sea por un proceso de sellado al vacío o un proceso de purga del HFA-134a seguido de sellado de la válvula. Los frascos sellados entonces se llenan a través de la válvula con la cantidad adecuada de suspensión, ajustada por el cilindro contador.

[0227] Se prepararon IDM que contenían las co-suspensiones duales descritas en este Ejemplo de modo que contuvieran dos dosis diferentes GP y FF. Específicamente, se preparó una primera corrida de composiciones duales en co-suspensión para proporcionar 18 µg de GP por cada actuación y 4,8 µg de FF por cada actuación (“dosis baja”) y una segunda corrida de composiciones duales en co-suspensión para proporcionar 36 µg de GP por cada actuación y 4,8 µg de FF por cada actuación (“dosis alta”). Además de las composiciones en co-suspensiones duales, se prepararon composiciones en co-suspensión para monoterapia de FF y GP. Las composiciones en co-suspensión para monoterapia se prepararon como se describió para las co-suspensiones duales, excepto que incluían solo una especie de partículas de agente activo (ya sea GP o FF). Las co-suspensiones para monoterapia se formularon y los IDM para monoterapia se prepararon para proporcionar las siguientes dosis administradas deseadas: 18 µg de GP por cada actuación y 0,5, 1,0, 3,6 o 4,8 µg de FF por cada actuación. Las composiciones y los IDM que proporcionan 0,5 µg de FF y 1 µg de FF por cada actuación se designan como dosis “ultrabaja”.

[0228] Las distribuciones de tamaño aerodinámico específicas por medicamento alcanzadas con los IDM que contenían las composiciones en co-suspensión preparadas de acuerdo con este Ejemplo se determinaron como se describió en el Ejemplo 1. La proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámico de GP obtenidas de las co-suspensiones duales de dosis baja y alta así como la equivalencia entre las co-suspensiones duales y las de monoterapia se muestra en la Figura 18. De la misma forma, la proporcionalidad de las distribuciones de tamaño aerodinámico de FF obtenidas de las co-suspensiones duales y las de monoterapia, incluidas las composiciones de dosis ultrabaja, baja y alta, se muestra en la Figura 19.

[0229] La uniformidad de la dosis administrada del IDM de dosis ultrabaja de FF para monoterapia también se midió como se describió en el Ejemplo 1. La DDU para las composiciones y sistemas de 1 µg/actuación y 0,5 µg/actuación se muestran en la Figura 20. Se alcanzó la uniformidad deseable de la dosis administrada incluso con las dosis ultrabajas.

Ejemplo 12

[0230] La seguridad, eficacia y desempeño FC de las composiciones de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas administradas por medio de un inhalador de dosis medidas (IDM) se evaluaron en un estudio clínico. Las composiciones de co-

suspensiones combinadas contenían glucopirrolato y fumarato de formoterol. El estudio clínico fue aleatorizado, doble ciego, personalizado, no balanceado, de bloques incompletos, cruzado, multicéntrico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de moderada a muy grave (epoc). Se compararon dos composiciones diferentes de co-suspensiones combinadas como las aquí descritas con un placebo y cuatro composiciones de comparador activo que administran solamente uno de los dos agentes activos incluidos en las composiciones combinadas.

[0231] Las dos composiciones de co-suspensiones combinadas administradas en el estudio clínico incluían ambos agentes activos glucopirrolato (GP) y fumarato de formoterol (FF) administrados como una combinación fija. Las co-suspensiones combinadas se prepararon en general como se describió en el Ejemplo 4, en donde las partículas de los agentes activos GP y FF se proporcionaron como material cristalino micronizado de GP y FF, las partículas en suspensión eran partículas secadas al aerosol que comprendían DSPC y CaCl_2 , y el medio de suspensión estaba formado por HFA 134a. Las composiciones de co-suspensiones combinadas se prepararon para ser administradas a los pacientes por medio de un IDM como los aquí descritos y se personalizaron para facilitar la administración de dos dosis diferentes de los agentes activos GP y FF. La primera composición combinada en co-suspensión se formuló para administrar 36 μg de GP y 4,8 μg de FF a un paciente por cada actuación del IDM y se usó para dar dosis de 72 μg de GP y 9,6 μg de FF a los pacientes dos veces al día (dos actuaciones del IDM administradas dos veces al día). Esta primera composición y tratamiento también se designa en este Ejemplo y las figuras acompañantes como “GP/FF 72/9,6” y como “tratamiento GP/FF 72/9,6”. La segunda composición combinada en co-suspensión se formuló para administrar 18 μg de GP y 4,8 μg de FF a un paciente por cada actuación del IDM y se usó para dar dosis de 36 μg de GP y 9,6 μg de FF a los pacientes dos veces al día (dos actuaciones del IDM administradas dos veces al día). Esta segunda composición y tratamiento también se designa en este Ejemplo y en las figuras acompañantes como “GP/FF 36/9,6” y como “tratamiento GP/FF 36/9,6”.

[0232] Los tratamientos GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 se compararon con un placebo y cinco diferentes composiciones activas que contenían uno de FF, GP o tiotropio como agente activo único. La primera composición fue un control activo, Spiriva Handihaler (bromuro de tiotropio en polvo para inhalación). Spiriva es un inhalador de polvo seco (DPI) y se administró a los pacientes una vez al día, en donde cada cápsula de DPI incluía una dosis de 18 μg de tiotropio. La siguiente composición, Foradil Aerolizer (fumarato de formoterol en polvo para inhalación), también fue un control activo. El Foradil también es un producto DPI, pero se administró a los pacientes dos veces al día y cada cápsula de DPI incluía una dosis de 12 μg de FF. La tercera composición fue una composición en co-suspensión que incluía solo GP como agente activo. La composición en co-suspensión de GP para monoterapia (GP 36) se manufacturó para administración pulmonar por medio de un IDM y se administró dos veces al día, en donde cada

administración administraba una dosis de 36 µg de GP al paciente. Las restantes dos composiciones fueron dos diferentes composiciones en co-suspensión para monoterapia que contenían solo FF como ingrediente activo (FF 9,6 y FF 7,2). Las composiciones en co-suspensión de FF para monoterapia se manufacturaron para administración pulmonar por medio de un IDM y fueron administradas dos veces al día, en donde cada administración administraba bien sea una dosis de 9,6 µg de FF (FF 9,6) o una dosis de 7,2 µg de FF (FF 7,2) al paciente. Las composiciones en co-suspensión de GP y FF para monoterapia fueron formuladas usando material cristalino micronizado de GP o FF como partículas de agente activo, partículas secadas al aerosol que comprenden DSPC y CaCl₂ como partículas en suspensión y HFA 134a como medio de suspensión.

[0233] Ciento dieciocho pacientes fueron asignados aleatoriamente dentro del estudio y se les administraron las composiciones del estudio en periodos de siete días. En el Día 7 de tratamiento, la mejoría del FEV₁ se valoró en cada paciente durante un periodo de 12 horas después de la administración de cada una de las composiciones del estudio y se calculó el área bajo la curva de la mejoría del FEV₁ con respecto al valor inicial proporcionada por cada una de las composiciones del estudio a lo largo del periodo de 12 horas (ABC₀₋₁₂). El ABC₀₋₁₂ en el día 7 del tratamiento (Día 7) se usó como desenlace primario para el estudio. Los desenlaces secundarios incluyeron el pico del cambio en el FEV₁ después de la administración de cada una de las composiciones del estudio (pico de FEV₁) en el Día 1 y el Día 7, el FEV₁ nadir experimentado por los pacientes después de dosificación crónica durante 7 días, pero antes de dosificación en el día 7 del tratamiento (FEV₁ nadir matutino) y las valoraciones de seguridad. Las dos composiciones en co-suspensión de GP/FF fueron seguras y bien toleradas.

[0234] El porcentaje de sujetos que experimentaron una mejoría del FEV₁ de > 12% desde el valor inicial en el día 1 de tratamiento (Día 1) y la tasa a la cual dicha mejoría fue experimentada se representan en la Figura 21. Como se puede ver en la Figura 21, la respuesta acumulativa y la tasa de aparición proporcionadas por los tratamientos GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 fueron mayores que la respuesta acumulativa y la tasa de aparición proporcionadas por Spiriva. Con respecto a las composiciones de comparación que tenían solo un agente activo, los tratamientos GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 proporcionaron cambios mayores desde el valor inicial en el FEV₁ al Día 7 (ver la Figura 22 y la Figura 24).

[0235] Tanto GP/FF 72/9,6 como GP/FF 36/9,6 fueron superiores a todos los comparadores en el desenlace primario. La Figura 25 muestra la mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 alcanzada por GP/FF 72/9,6, GP/FF 36/9,6 y cada uno de los comparadores activos con respecto al placebo. Como se muestra en la Figura 25, GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 ofrecieron una mejoría marcadamente mayor del FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 con respecto a las composiciones de comparación, en donde la mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 proporcionada por GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 fue por lo menos 80 mL mayor que la proporcionada por cada una de las composiciones de comparación. La diferencia en el

FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 que se muestra en la Figura 26 destaca todavía más, por ejemplo, la mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 proporcionada por la composición GP/FF 36/9,6 con respecto a los comparadores GP 36, FF 9,6, Spiriva y Foradil.

[0236] Usando la mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ proporcionada por el tratamiento GP/FF 72/9,6 como punto de referencia, la Figura 32 presenta el porcentaje de mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂ en el Día 7 proporcionada por GP/FF 36/9,6 y cada uno de los comparadores en todos los pacientes, pacientes con epoc moderada y pacientes con epoc grave a muy grave. Los resultados que se muestran en la Figura 32 ilustran que la respuesta en los pacientes fue constante cualquiera que fuese la gravedad de epoc.

[0237] GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 también fueron superiores a todos los demás comparadores en cuanto a los desenlaces secundarios del estudio. El pico de FEV₁ que se muestra en la Figura 27 representa un cambio desde el valor inicial proporcionado por cada una de las composiciones activas en estudio con respecto al placebo en el Día 1 y el Día 7 de la administración. Como se muestra en la Figura 27, GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 proporcionaron picos superiores de FEV₁ tanto en el Día 1 como en el Día 7. La Figura 28 destaca la mejoría del pico de FEV₁ con respecto a Spiriva y Foradil proporcionada por GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 en el Día 1 y el Día 7. La Figura 29 ilustra la mejoría del FEV₁ nadir matutino proporcionada por GP/FF 72/9,6, GP/FF 36/9,6 y cada uno de los comparadores activos con respecto al placebo. Como se puede apreciar en la Figura 29, los superiores aumentos del FEV₁ proporcionados por las dos co-suspensiones combinadas se mantienen mejor en el tiempo, en donde las composiciones GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 proporcionan una mejoría de aproximadamente 50% del FEV₁ nadir matutino con respecto a los otros comparadores activos.

[0238] La Figura 30 muestra la diferencia entre el aumento de FEV₁ previo a la dosis en el Día 7 proporcionada por GP/FF 72/9,6 y GP/FF 36/9,6 y el aumento del FEV₁ previo a la dosis del Día 7 proporcionado por los comparadores GP 36, FF 9,6, Spiriva y Foradil. Como se puede apreciar fácilmente en la FIG. 30, con respecto a los comparadores GP 36, FF 9,6, Spiriva y Foradil, el tratamiento con GP/FF 36/9,6 proporcionó mejorías significativamente mayores del FEV₁ previas a la dosis del Día 7.

[0239] Además de los desenlaces secundarios especificados para el estudio, se valoraron las mejorías de la capacidad inspiratoria (CI). Tanto GP/FF 72/9,6 como GP/FF 36/9,6 proporcionaron mayores aumentos de la CI con respecto a cada uno de los comparadores en el Día 1 y el Día 7. Sobre los pacientes que recibieron GP/FF 72/9,6, GP/FF 36/9,6 y Spiriva, la Figura 31 ilustra la mejoría del pico de CI experimentada en el Día 1 (Pico del Día 1), la mejoría de la CI retenida en pacientes antes de la administración de las composiciones de prueba especificadas en el Día 7 (Día 7 Pre) y la mejoría del pico de CI experimentada por los pacientes en el Día 7 después de la administración de las composiciones especificadas (Pico Día 7).

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, el método que comprende:
proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable, la cual co-suspensión comprende:
un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable;
dos o más agentes activos;
una o más especies de partículas respirables de agente activo; y
una o más especies de partículas respirables en suspensión,
que se caracteriza porque las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se asocian para formar una co-suspensión dentro del medio de suspensión; y
administrar la co-suspensión al paciente como un aerosol respirable, que se caracteriza porque la mencionada administración de la co-suspensión comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente.
2. El método de la reivindicación 1, que se caracteriza porque proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una co-suspensión que comprende dos o más agentes activos seleccionados de entre agentes activos beta agonistas de acción corta, agonistas del receptor β_2 adrenérgico de acción larga y ultralarga (LABA), corticosteroides, antiinflamatorios, antitusivos, broncodilatadores, antagonistas muscarínicos y antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA), incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
3. El método de la reivindicación 2, que se caracteriza porque la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de entre por lo menos uno de entre asma, epoc, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasias, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, inflamación pulmonar asociada con fibrosis quística y obstrucción pulmonar asociada con fibrosis quística.
4. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una co-suspensión que se caracteriza porque por lo menos una de la por lo menos una especie de partículas en suspensión comprende un agente activo y los dos o más agentes activos se seleccionan de entre un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clembuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y β_2 agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona,

budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una co-suspensión que comprende por lo menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las cuales por lo menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente y los agentes activos diferentes se seleccionan de entre un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y $\beta 2$ agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. El método de la reivindicación 5, que se caracteriza porque proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una co-suspensión que comprende por lo menos tres especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las cuales por lo menos tres especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente y los agentes activos diferentes se seleccionan de entre un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y $\beta 2$ agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
7. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque proporcionar una co-suspensión farmacéuticamente aceptable comprende proporcionar una co-suspensión que comprende por lo menos dos especies diferentes de partículas de agente activo, cada una de las cuales por lo menos dos especies de partículas de agente activo comprende un agente activo diferente, por lo menos una de la por lo menos una especie de partículas en suspensión comprende un tercer agente activo y los agentes activos diferentes se seleccionan de entre un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y $\beta 2$ agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre

beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar de forma simultánea cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio y un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clembuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y β 2agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
9. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar de forma simultánea cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar de forma simultánea cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clembuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y β 2 agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. El método de la reivindicación 3, que se caracteriza porque administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los dos o más agentes activos al paciente comprende administrar de forma simultánea cantidades terapéuticamente efectivas de un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clembuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y β 2 agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil y un agente activo corticosteroide seleccionado de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, prednisona y triamcinolona, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento clínicamente significativo del FEV₁ del paciente.
13. El método de la reivindicación 12, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
14. El método de la reivindicación 13, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del FEV₁ de por lo menos 200 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
15. El método de la reivindicación 14, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del FEV₁ de por lo menos 250 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
16. El método de la reivindicación 15, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del FEV₁ de por lo menos 300 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
17. El método de la reivindicación 16, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del FEV₁ de por lo menos 350 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos y 1,5 horas o menos.
18. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo del FEV₁ alcanzado por la administración de la co-suspensión al paciente sigue siendo clínicamente significativo durante un periodo seleccionado de entre hasta 4 horas, hasta 6 horas, hasta 8 horas, hasta 10 horas y hasta 12 horas, o más.
19. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en 50% o más de los pacientes.
20. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en 60% o más de los pacientes.
21. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un

- aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en 70% o más de los pacientes.
22. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento del 10% o más del FEV₁ dentro de un periodo seleccionado de entre 0,5 horas o menos, 1 hora o menos, 1,5 horas o menos y 2 horas en 80% o más de los pacientes.
23. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en que los pacientes experimenten bien sea un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL.
24. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en que los pacientes experimenten bien sea un aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o un aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora, o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos.
25. El método de la reivindicación 24, que se caracteriza porque bien sea el aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o el aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL son experimentados por al menos 50% de los pacientes dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos.
26. El método de la reivindicación 25, que se caracteriza porque bien sea el aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o el aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL son experimentados por al menos 60% de los pacientes dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos.
27. El método de la reivindicación 24, que se caracteriza porque bien sea el aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o el aumento del 12% o mayor del FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL son experimentados por al menos 70% de los pacientes dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos.
28. El método de la reivindicación 24, que se caracteriza porque bien sea el aumento del FEV₁ desde el valor inicial de por lo menos 200 mL o el aumento del 12% o mayor del

FEV₁ desde el valor inicial aunado a un aumento total del FEV₁ de por lo menos 150 mL son experimentados por al menos 80% de los pacientes dentro de un periodo seleccionado de entre 1 hora o menos, 1,5 horas o menos, 2 horas o menos y 2,5 horas o menos.

29. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento clínicamente significativo del FEV₁ en el paciente y el aumento clínicamente significativo del FEV₁ es una mejoría significativa por encima del aumento proporcionado por una composición que administra solamente uno de los dos o más agentes activos.
30. El método de la reivindicación 29, que se caracteriza porque la mejoría significativa del FEV₁ es de 70 mL o mayor.
31. El método de la reivindicación 30, que se caracteriza porque la mejoría significativa del FEV₁ es de 80 mL o mayor.
32. El método de la reivindicación 31, que se caracteriza porque la mejoría significativa del FEV₁ es de 90 mL o mayor.
33. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, que se caracteriza porque la mejoría significativa se mide como una mejoría del pico de FEV₁.
34. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, que se caracteriza porque la mejoría significativa se mide como una mejoría del FEV₁ ABC₀₋₁₂.
35. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, que se caracteriza porque la administración de la co-suspensión al paciente se traduce en un aumento clínicamente significativo de la capacidad inspiratoria (CI).
36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI es un aumento de 100 mL o mayor.
37. Un método de acuerdo con la reivindicación 36, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI es un aumento de 200 mL o mayor.
38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI es un aumento de 300 mL o mayor.
39. Un método de acuerdo con la reivindicación 38, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI es un aumento de 350 mL o mayor.
40. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI se alcanza en 2 horas o menos.
41. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, que se caracteriza porque el aumento clínicamente significativo de la CI se alcanza en 1 hora o menos.
42. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque el medio de suspensión incluido en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable comprende un propelente

- seleccionado de entre un propelente HFA, un propelente PFC y combinaciones de los mismos y el propelente está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
43. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque el medio de suspensión incluido en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable consta esencialmente de un propelente seleccionado de entre un propelente HFA, un propelente PFC y combinaciones de los mismos y el propelente está sustancialmente libre de constituyentes adicionales.
44. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque los dos o más agentes activos incluidos en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable se seleccionan de entre un agente activo LAMA seleccionado de entre glucopirrolato, dexipirronio, tiotropio, tropio, aclidinio y darotropio, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un agente activo LABA seleccionado de entre bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol y $\beta 2$ agonistas que contienen saligenina o indol y derivados de adamantil, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las partículas respirables en suspensión incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable comprenden un excipiente seleccionado de entre por lo menos uno de entre lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, polímeros, copolímeros de bloqueo no iónicos, surfactantes, surfactantes no iónicos, biosurfactantes fluorados compatibles, carbohidratos y combinaciones de los mismos.
45. El método de la reivindicación 44, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión comprenden microestructuras perforadas.
46. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 y 45, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión comprenden DSPC y cloruro de calcio.
47. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46, que se caracteriza porque por lo menos 50% por volumen de las partículas de agente activo incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable exhiben un diámetro óptico de 5 μm o menos.
48. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable están incluidas en el medio de suspensión a una concentración seleccionada de entre cerca de 1 mg/mL y cerca de 15 mg/mL, entre cerca de 3 mg/mL y cerca de 10 mg/mL, entre cerca de 5 mg/mL y cerca de 8 mg/mL y cerca de 6 mg/mL.
49. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión incluidas en la co-

suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable exhiben una MMAD seleccionada de entre cerca de 10 μm y cerca de 500 nm, entre cerca de 5 μm y cerca de 750 nm, entre cerca de 1 μm y cerca de 3 μm .

50. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable exhiben una mediana del volumen del diámetro óptico seleccionado de entre cerca de 0,2 μm y cerca de 50 μm , entre cerca de 0,5 μm y cerca de 15 μm , entre cerca de 1,5 μm y cerca de 10 μm y entre cerca de 2 μm y cerca de 5 μm .
51. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque una proporción de la masa total de las partículas respirables en suspensión a la masa total de por lo menos una especie de partículas del agente se selecciona de entre por encima de cerca de 1,5, de hasta cerca de 5, de hasta cerca de 10, de hasta cerca de 15, de hasta cerca de 17, de hasta cerca de 20, de hasta cerca de 30, de hasta cerca de 40, de hasta cerca de 50, de hasta cerca de 60, de hasta cerca de 75, de hasta cerca de 100, de hasta cerca de 150 y de hasta cerca de 200,
52. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque una proporción de la masa total de la por lo menos una especie de partículas en suspensión a la masa total de la por lo menos una especie de partículas de agente activo se selecciona de entre cerca de 3:1 y cerca de 15:1 y entre cerca de 2:1 y 8:1.
53. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque las partículas respirables en suspensión incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable permanecen asociadas con las partículas de agente activo aun cuando se someten a las fuerzas de flotabilidad amplificadas por centrifugación a una aceleración seleccionada de entre aceleraciones de por lo menos 1 g, por lo menos 10 g, por lo menos 50 g y por lo menos 100 g.
54. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque las partículas de agente activo incluidas en la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable comprenden una primera especie y una segunda especie de partículas del agente activo, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende glucopirrolato, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y la segunda especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

55. El método de la reivindicación 54, que se caracteriza porque la primera especie de partículas de agente activo comprenden glucopirrolato cristalino y la segunda especie de partículas de agente activo comprenden formoterol cristalino.
56. El método de la reivindicación 54, que se caracteriza porque la co-suspensión proporcionada y administrada como un aerosol respirable consta esencialmente de un propelente HFA sustancialmente libre de constituyentes adicionales, dos agentes activos proporcionados como primera y segunda especies de partículas de agente activo y partículas respirables en suspensión formadas a partir de un excipiente fosfolípido, que se caracteriza porque los dos agentes activos se proporcionan como primera y segunda especies de partículas de agente activo, la primera especie de partículas de agente activo comprenden glucopirrolato cristalino, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y la segunda especie de partículas de agente activo comprenden formoterol, incluidas cualesquiera de las sales, ésteres, isómeros o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.
57. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza porque la co-suspensión farmacéuticamente aceptable se proporciona en un IDM y se administra a partir del mismo.
58. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 57, que se caracteriza porque administrar la co-suspensión al paciente como un aerosol respirable comprende administrar la co-suspensión al paciente hasta dos veces al día y cada administración comprende administrar no más de 150 µg del agente activo LAMA y no más de 12 µg del agente activo LABA.
59. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 58, que se caracteriza porque administrar la co-suspensión al paciente como un aerosol respirable comprende administrar la co-suspensión al paciente hasta dos veces al día y cada administración comprende administrar no más de 100 µg del agente activo LAMA y no más de 12 µg del agente activo LABA.
60. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 59, que se caracteriza porque administrar la co-suspensión al paciente como un aerosol respirable comprende administrar la co-suspensión al paciente hasta dos veces al día y cada administración comprende administrar no más de 80 µg del agente activo LAMA y no más de 12 µg del agente activo LABA.
61. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 a 60, que se caracteriza porque administrar la co-suspensión al paciente como un aerosol respirable comprende administrar la co-suspensión al paciente hasta dos veces al día y cada administración comprende administrar no más de 50 µg del agente activo LAMA y no más de 12 µg del agente activo LABA.

RESUMEN

Se proporcionan composiciones, métodos y sistemas para administración pulmonar o nasal de dos o más agentes activos por medio de un inhalador de dosis medidas. En una modalidad, las composiciones incluyen un medio de suspensión, partículas de agente activo y partículas en suspensión, en donde las partículas de agente activo y las partículas en suspensión forman una co-suspensión dentro del medio de suspensión.