



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
ADMINISTRACION DE ILOPROST COMO BOLO DE AEROSOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ACTIVAERO GMBH

DOMICILIO _____
GEMUNDEN, ALEMANIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-251306- -00000-0000

Fecha: 2013-10-23 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

dicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/057615	Fecha 2012/04/26
	Publicación Internacional No.	WO 2012/146642 A1	Fecha 2012/11/01
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
ADMINISTRACIÓN DE ILOPROST COMO BOLO DE AEROSOL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/000; A61K 031/5578; A61P 009/012		
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	ACTIVAERO GMBH		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Wohraer Str. 37, 35285 Gemünden, Alemania	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Gemünden	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Alemania	Alemania
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. GESSLER	Tobias	Alemán
	2. SCHMEHL	Thomas	Alemán
	3. SEEGER	Werner	Alemán
	4. VOSWINCKEL	Robert	Alemán
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. Alemania		Wettenberg
	2. Alemania		Gießen
	3. Alemania		Biebertal
	4. Alemania		Wettenberg
	DIRECCIÓN		
	Eschenweg 15, 35435 Wettenberg, Alemania		
	Liebigstr. 23, 35390 Gießen, Alemania		
	Schafsweg 19, 35444 Biebertal, Alemania		
	Luxemburger Weg 1, 35435 Wettenberg, Alemania		
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				
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia		IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com	
CIUDAD BOGOTA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
PAÍS COLOMBIA					
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP		(31) NÚMERO 11163659.3	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/04/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.					
13	REDUCCIÓN DE TASAS				
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☐					
Entidades sin ánimo de lucro ☐					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 13-103766		Fecha: 2013/10/15
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)					
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP #23555 C55</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>45</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>21</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>2</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/146642 A1

(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)

WIPO | PCT

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/5578 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/057615
- (22) International Filing Date:
26 April 2012 (26.04.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11163659.3 26 April 2011 (26.04.2011) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): AC-TIVAERO GMBH [DE/DE]; Wohraer Str. 37, 35285 Gemünden (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GESSLER, Tobias [DE/DE]; Eschenweg 15, 35435 Wettenberg (DE). SCHMEHL, Thomas [DE/DE]; Liebigstr. 23, 35390 Gießen (DE). SEEGER, Werner [DE/DE]; Schafsweg 19, 35444 Biebertal (DE). VOSWINCKEL, Robert [DE/DE]; Luxemburger Weg 1, 35435 Wettenberg (DE).
- (74) Agent: Vossius & Partner; Siebertstraße 4, 81675 München (DE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ADMINISTRATION OF ILOPROST AS AEROSOL BOLUS

(57) Abstract: The present invention relates to novel methods, compositions and kits useful for the treatment of pulmonary diseases such as pulmonary arterial hypertension. In particular, aerosolisable compositions of iloprost are provided which are for use in inhalation therapy. Their administration is by bolus inhalation, which is patient- friendly, effective, and well tolerated. Bolus inhalation may, for example, be achieved using an efficient nebuliser based on the vibrating mesh technology.

WO 2012/146642 A1

ADMINISTRACIÓN DE ILOPROST COMO BOLO DE AEROSOL

MEMORIA DESCRIPTIVA

CAMPO DEL INVENTO

El presente invento se refiere a métodos, composiciones, y juegos de implementos para el tratamiento de pacientes con terapia de inhalación.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Iloprost es un análogo sintético de prostaciclina. Imita, por lo menos en parte, la actividad biológica de la prostaciclina (mencionada también como PGI_2 o epoprostenol) conocida por su efecto en la disminución de la resistencia arterial, la inhibición del crecimiento de fibroblastos, la reducción de la agregación de plaquetas, y que se cree está involucrada en procesos anti-inflamatorios y antimitógenos. El nombre químico de iloprost según IUPAC es ácido 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-biciclo[3.3.0]octan-3-ilideno}pentanoico, pero se conoce también como ácido (E)-(3aS, 4R, 5R, 6aS)-hexahidro-5-hidroxi-4-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]- $\Delta^2(1H)$, Δ -pentalenovalérico. Más exactamente, iloprost se refiere a la mezcla de los diastereoisómeros 4R y 4S en una relación de 53:47, aproximadamente. Es una sustancia oleosa y soluble en metanol, etanol, acetato de etilo, acetona y solución tampón acuosa con pH 7, moderadamente soluble en una solución tampón acuosa con pH 9 y muy ligeramente soluble en agua destilada y

solución tampón acuosa con pH 3 y pH 5. La fórmula molecular es $C_{22}H_{32}O_4$, que corresponde a un peso molecular de 360,49.

Iloprost se usa en terapia de hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, fenómeno de Raynaud y en ciertos tipos de isquemia. Está disponible como solución acuosa para inhalación (Ventavis[®], vendida por Actelion Pharmaceuticals en los Estados Unidos y por Bayer Pharma en Europa y en algunos otros países) para el tratamiento con aerosol de la hipertensión arterial pulmonar. Una formulación inyectable de iloprost (Ilomedin[®]), vendida también por Bayer Pharma y Actelion, se usa también en el tratamiento de PAH. Ilomedin[®] está disponible en forma de ampollas de 1 mL, con una concentración de iloprost de 20 µg/mL. En algunos países, parece haber también en el mercado, otros tamaños de ampolla y de concentraciones.

Según el prospecto del medicamento en los Estados Unidos (versión publicada en diciembre de 2011), los ingredientes inactivos en Ventavis[®] son trometamina, etanol, cloruro de sodio, ácido clorhídrico para ajustar el pH, y agua para inyección. También se puede describir la formulación incluyendo iloprost en la forma de trometamina de iloprost, es decir, la sal de trometamina de iloprost.

La hipertensión pulmonar (PH) es una enfermedad grave y potencialmente mortal, caracterizada por un aumento de la presión sanguínea en la circulación pulmonar, asociada normalmente con mareos, desvanecimientos, dificultad para respirar e intolerancia a ejercicios físicos. Actualmente, la hipertensión (PH) es clasificada por la Organización Mundial de

la Salud (WHO) en 5 grupos, siendo la hipertensión arterial pulmonar (PAH) el grupo I. La hipertensión arterial pulmonar puede ser diferenciada adicionalmente en hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) e hipertensión arterial pulmonar hereditaria (HPAH) y en otras formas, siendo estas últimas inducidas por el consumo de drogas y toxinas, o asociadas con otras enfermedades tales como enfermedades del tejido conjuntivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, shistosomiasis o anemia hemolítica crónica.

La prostaciclina y los análogos de prostaciclina son considerados con frecuencia como las opciones de tratamiento más eficaces, en particular para la hipertensión arterial pulmonar grave. La prostaciclina misma, o epoprostenol (Flolan®), está disponible como formulación inyectable que requiere infusión a través de un catéter venoso central. Es muy inestable y debe ser enfriada incluso durante la administración. Un análogo sintético de prostaciclina más estable es treprostinil (Remodulin®) que puede ser administrado por vía endovenosa o subcutánea; sin embargo la inyección subcutánea es normalmente dolorosa. Iloprost, que tiene una semi-vida de eliminación más prolongada, puede ser administrado por vía endovenosa (Ilomedin®) o por inhalación (Ventavis®). Últimamente, se ha introducido en el mercado una forma de treprostinil (Tyvaso®) inhalable.

Iloprost inhalable (Ventavis®) es comercializado en dos concentraciones (10 µg/mL y 20 µg/mL, respectivamente), y administrado entre 6 y 9 veces diarias usando HaloLite® AAD®, el sistema de inhaladores Prodose® AAD®, Venta Neb® o el sistema de

inhaladores I-neb[®] AAD[®]. Los inhaladores Prodose[®] y HaloLite[®] son nebulizadores por aire comprimido que no se comercializan en la actualidad. Venta Neb[®] es un nebulizador ultrasónico, en tanto el sistema I-neb[®], que es el sistema de inhalación recomendado en la actualidad, se basa en la tecnología de nebulizadores de malla vibratoria más avanzada. La administración en una dosis única de 2,5 µg de iloprost usando la formulación con 10 µg/mL de iloprost y uno de los nebulizadores por aire comprimido demora alrededor de 4 a 5 minutos, la de una dosis de 5,0 µg aproximadamente 8 a 10 minutos. La duración de administración es ligeramente menor cuando se usa el sistema I-neb[®], que requiere alrededor de 3,2 minutos para la dosis más baja (2,5 µg) y alrededor de 6,5 minutos para la dosis más alta (5,0 µg), respectivamente (ver *Ventavis[®] 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, July 2011*). También se puede administrar una dosis única de 5 µg usando la formulación con 20 µg/mL de iloprost (en los países en que esta formulación está disponible), cuya inhalación demora aproximadamente 4 minutos cuando se usa el sistema de inhaladores I-neb[®] AAD[®]. Sin embargo, en la práctica, los pacientes tienen con frecuencia tiempos de inhalación más prolongados (10 a 15 min) que los informados en estudios clínicos controlados.

En el contexto de tratamiento con inhalación en que se usa Ventavis[®], se entiende generalmente que una dosis única de 2,5 µg o 5,0 µg es la dosis de iloprost administrada por el dispositivo inhalador en la boquilla (ver *Ventavis[®] 10*

Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, July 2011).

Considerando la frecuencia de administración requerida y la duración de cada ciclo de administración, el uso de iloprost inhalable no parece ser muy conveniente o fácil de usar.

Sin embargo, en el pasado se ha considerado inviable abreviar el tiempo de administración, aumentando la tasa de rendimiento del aerosol. De hecho, cuando se probó la conveniencia de un nebulizador ultrasónico de alto rendimiento para la administración de iloprost inhalable, que podría haber disminuido potencialmente el tiempo de administración en forma significativa, los investigadores estuvieron de acuerdo en que, dadas las expectativas de efectos adversos graves, debía disminuirse la concentración de iloprost en la solución de inhalación para que el tratamiento fuera suficientemente tolerable.

La fuerte tendencia en contra de abreviar el tiempo de inhalación en el caso de iloprost es señalada, por ejemplo, por Gessler et al., *Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension* (Comparación de la nebulización ultrasónica con nebulización por aire comprimido en hipertensión pulmonar grave), Eur. Respir. J. 17:14-19 (2001). Sobre la base de una comparación de las características físicas del nebulizador por aire comprimido convencional y el nebulizador ultrasónico más eficiente, los autores plantearon que en el caso del nebulizador ultrasónico habría existido el potencial para reducir el tiempo de inhalación para la administración de una

dosis única de 2,8 µg en la boquilla de 12 minutos a 2 minutos. Sin embargo, esto fue considerado terapéuticamente inviable y debió evitarse la inhalación rápida, dado que las investigaciones preliminares de cateterismo del hemicardio derecho habían mostrado efectos sistémicos adversos (disminución de la presión sanguínea, disminución de la resistencia vascular periférica, enrojecimiento, dolor mandibular, etc.) que estarían asociados con dicha inhalación rápida de iloprost. Por consiguiente, los investigadores decidieron disminuir la concentración de la solución de inhalación de iloprost de 10 µg/mL a 5 µg/mL cuando se usó el nebulizador ultrasónico, lo que dio como resultado un tiempo de inhalación de 4 minutos con este dispositivo.

Por ende, la terapia con iloprost inhalable sigue siendo inconveniente y requiere mucho tiempo por parte de los pacientes. Así, persiste una necesidad de facilitar el manejo por parte del usuario de la administración de iloprost por la vía pulmonar.

Es un objeto del presente invento proporcionar dicha terapia mejorada que es más conveniente que el tratamiento convencional. En otro aspecto, es un objeto del invento proporcionar métodos, composiciones y juegos de implementos para administrar iloprost inhalable que superen por lo menos uno de los inconvenientes conocidos de la terapia de inhalación de iloprost convencional.

RESEÑA DEL INVENTO

El invento proporciona una composición farmacéutica de iloprost o una sal de iloprost usada como aerosol para la

administración pulmonar. Se caracteriza por proveer una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para la inhalación de un bolo en dos minutos o menos.

La inhalación de un bolo, o la inhalación de un bolo aerolizado, se diferencia de un régimen de nebulización convencional en que se administra una dosis única completa en un período breve, tal como en segundos, o en muy pocos minutos, requiriendo sólo escasos ciclos de respiración. El aerosol es provisto para inhalación como bolo empleando un dispositivo de inhalación capaz de suministrar el aerosol con un rendimiento suficientemente alto, del tipo de un inhalador de dosis fija o dosímetro, un inhalador de niebla fina, un inhalador de polvo, o un nebulizador muy eficiente, por ejemplo un nebulizador de malla vibratoria.

En un segundo aspecto, el invento provee un juego de implementos farmacéuticos para usar en terapia de inhalación. El juego de implementos comprende una composición que contiene iloprost o una sal del mismo, y un inhalador adaptado para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo en 2 minutos o menos. También se provee un juego de implementos que comprende una composición de iloprost inhalable y un medio electrónico de almacenamiento de datos capaz de configurar un inhalador, o de controlar la operación de un inhalador, de modo de proporcionar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo en 2 minutos o menos.

En otro aspecto, se provee un método para tratar un paciente que tiene hipertensión arterial pulmonar. El método comprende los pasos de (a) proporcionar una composición farmacéutica que comprende iloprost o una sal del mismo; (b) proporcionar un inhalador adaptado para administrar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo en 2 minutos o menos; y (c) administrar la composición como un bolo de aerosol al paciente usando el inhalador.

Otros aspectos y realizaciones se pondrán de manifiesto sobre la base de la descripción detallada a continuación, los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la presión arterial pulmonar promedio (PAP) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de la inhalación de un bolo de iloprost (0 min: valores iniciales antes de la inhalación); $n = 4$; media $\pm$ EEM; * $p < 0,05$, prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

La Figura 2 muestra la resistencia vascular pulmonar (PVR) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de la inhalación de un bolo de iloprost (0 min: valores iniciales antes de la inhalación); $n = 4$, media $\pm$ EEM; * $p < 0,05$, prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

La Figura 3 muestra la presión arterial sistémica media (SAP) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de inhalación de un bolo de iloprost (0 min: valores

iniciales antes de la inhalación); n = 4, media $\pm$ EEM; ns: no significativo, prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

La Figura 4 muestra la resistencia vascular sistémica (SVR) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de inhalación de un bolo de iloprost (0 min: valores iniciales antes de la inhalación); n = 4; media $\pm$ EEM; ns: no significativo, prueba de suma de rangos de Mann-Whitney.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

En un primer aspecto, el invento proporciona una composición farmacéutica de iloprost o una sal de iloprost que es usada como aerosol para administración pulmonar. Se caracteriza en que una dosis eficaz única del ingrediente activo es proporcionada en forma aerolizada para inhalación de un bolo en 2 minutos o menos.

Iloprost es también conocido por su nombre químico, que es ácido 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)-(3S, 4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-bi-ciclo[3.3.0]octan-3-ilideno}pentanoico, o ácido (E)-(3aS, 4R, 5R, 6aS)-hexahidro-5-hidroxi-4-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]- $\Delta^2(1H)$, Δ -pentaleno valérico. En su forma usada habitualmente, consiste en una mezcla de los diastereoisómeros 4R y 4S en una relación de 53:47, aproximadamente. Sin embargo, el invento puede también ser llevado a cabo con otras proporciones de diastereoisómeros, isómeros alternativos, y sales farmacéuticamente aceptables de iloprost, tal como sal de trometamina.

La composición es usada como un aerosol para administración pulmonar. Como se usa aquí, un aerosol es una dispersión de una fase sólida o líquida en una fase gaseosa. La fase dispersa denominada, también fase discontinua, consta de múltiples partículas sólidas o líquidas. En general, el tamaño de partícula de la fase dispersa es normalmente (considerablemente) menor de alrededor de 100 μm . Ambos tipos físicos básicos de aerosoles, es decir dispersiones de sólidos y líquidos en una fase gaseosa, pueden ser usados como aerosoles farmacéuticos. Ejemplos de aerosoles que representan partículas sólidas en una fase gaseosa son esos emitidos por inhaladores de polvo seco (DPIs). En contraste, los inhaladores de dosis medidas presurizados, inhaladores de niebla fina y nebulizadores suministran aerosoles cuya fase dispersa es líquida. Se logra administración pulmonar de un aerosol cuando se usa un dispositivo de inhalación apropiado para generar un aerosol que es después inhalado por un sujeto por vía nasal o más típicamente y también preferido según el invento - por inhalación oral por medio de una boquilla apropiada.

Una característica clave del invento es que la composición es inhalada como un bolo de aerosol. Tal inhalación de bolo difiere de un régimen de nebulización convencional, tal como el usado en la terapia de inhalación con iloprost habitual, en que una dosis única completa es administrada dentro de un periodo de tiempo breve, tal como en segundos o muy pocos minutos. Se logra dicha inhalación de bolo seleccionando una concentración suficientemente alta de la composición respectiva y seleccionando un inhalador capaz de ser adaptado, y de hecho,

adaptado o configurado para emitir la composición en forma aerolizada con un rendimiento tal que la cantidad que representa una dosis única eficaz de un ingrediente activo es administrada en sólo unos segundos o muy pocos minutos. En particular, la concentración de la composición y el sistema de inhalación son adaptados para proporcionar una dosis única en forma de aerosol que puede ser inhalada en 2 minutos o menos. En otras realizaciones, la duración de la administración es de 2 minutos, 1 1/2 minutos o menos, 1 minuto o menos, y 1/2 minuto o menos, respectivamente.

En el contexto del presente invento, debería entenderse que en la variabilidad normal de los parámetros respectivos se consideran los márgenes de variación. Por ejemplo, en el contexto de la duración de la administración de una dosis única de iloprost por inhalación, un periodo de 2 minutos equivale a un periodo expresado comúnmente como "alrededor de 2 minutos" o "2 minutos, aproximadamente". Los márgenes de variación para otros parámetros deberían ser interpretados en forma similar. Para evitar dudas, los términos "esencialmente", "alrededor", "aproximadamente" y lo análogo en conexión con un atributo o valor no deberían ser interpretados como excluyentes del atributo o valor exacto o preciso.

Además, se debería advertir que, de acuerdo con el invento, el aerosol proporcionado es tal que posibilita la inhalación de bolo de una dosis única en dos minutos o menos. Esto se basa en la duración normal de las maniobras de respiración en una terapia de inhalación, que está normalmente dentro de un margen de hasta alrededor de 10 segundos, como se

describe en detalle a continuación. En casos específicos, una maniobra de respiración puede demorar también algo más, tal como hasta 12 segundos, o hasta 15 segundos. Aún si un paciente decidiera interrumpir la administración de una dosis de iloprost, por ejemplo en el caso de un acceso de tos o lo análogo, llevando a un tiempo de administración más prolongado, esto no excluiría que se proporcione una dosis única aerolizada para inhalación de bolo en un período de 2 minutos o menos.

La inhalación de bolo se caracteriza también porque se requieren sólo unos pocos ciclos de respiración, o maniobras de respiración, para inhalar la cantidad de aerosol que contiene una dosis terapéutica única eficaz. Un ciclo de respiración, o maniobra de respiración, comprende una fase de inhalación (también mencionada comúnmente como fase inspiratoria) y una exhalación (o fase espiratoria). De preferencia el número de ciclos respiratorios necesario no es mayor que 12, aproximadamente. Según otra realización preferida, el número de ciclos respiratorios no es mayor que 10, aproximadamente. En otra realización específica, el número de ciclos respiratorios necesarios no es mayor que alrededor de 8. En otra realización, se inhala una dosis única en no más de 6 ciclos de respiración. En otra realización preferida especialmente, la cantidad de composición que representa una dosis única terapéuticamente eficaz, es inhalada en no más de 4 ciclos de respiración, tal como en 1, 2, 3 o 4 ciclos de respiración.

El tiempo de inhalación mínimo es el requerido para una maniobra de respiración, es decir, en el caso de ser

18
inhalada una dosis única completa en un ciclo de respiración único.

Sorpresivamente, los inventores han encontrado que la administración pulmonar de iloprost como un bolo de aerosol según el invento es técnica y clínicamente factible, y es realmente bien tolerada por los pacientes, en contraste con el sesgo y las expectativas negativas en la especialidad anterior de que tal tipo de administración estaría asociado con efectos adversos graves. Los inventores han encontrado que los efectos hemodinámicos deseados (en términos de disminución en la media de la presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar) al administrar 2,5 µg y 5 µg de iloprost, respectivamente, en la forma de un bolo de aerosol son comparable a aquellos observados después de la inhalación de las mismas dosis durante un periodo de tiempo de 3,2 a 5 minutos (para 2,5 µg) o 6,5 a 10 minutos (para 5 µg) usando la formulación de iloprost con una concentración de 10 µg/mL; al mismo tiempo, los efectos adversos, es decir en términos de cambios de presión arterial sistémica y resistencia vascular sistémica y buena tolerancia clínica fueron también similares a los asociados con la inhalación lenta de iloprost.

De este modo, el invento proporciona un uso original de iloprost inhalable que permite a los pacientes con hipertensión pulmonar, independientemente de que requieran dosis únicas de 2,5 µg o 5 µg de iloprost, la ventaja de contar con tiempos de inhalación breves, mucho más convenientes y más compatibles con los programas y actividades de una vida normal

comparados con los regímenes terapéuticos disponibles en la actualidad.

Los dispositivos para inhalación en bolo según el invento incluyen diversos tipos de inhaladores modernos basados en diversas tecnologías de aerolización. Se puede usar, por ejemplo, un inhalador de dosis fija (MDI o pMDI), un inhalador de polvo seco (DPI), un inhalador de niebla fina (SMI), o un nebulizador moderno de máxima eficacia. Los inhaladores de dosis fija son normalmente presurizados, es decir, el ingrediente activo y los componentes inactivos opcionales están dispersos o disueltos en un propelente líquido a presión. Un MDI comprende normalmente un bote o lata pequeña, habitualmente de aluminio o acero inoxidable, una válvula dosificadora que permite suministrar una cantidad medida de la formulación a administrar con cada activación, y un activador combinado con frecuencia con una boquilla para permitir al paciente operar el dispositivo y dirigir el aerosol al interior de los pulmones del paciente por vía oral.

Un inhalador de polvo, mencionado con frecuencia como inhalador de polvo seco (DPI), contiene y suministra una formulación de polvo sólida emitida en forma de aerosol en cantidades dosificadas. Normalmente, los DPIs dependen de la fuerza de inhalación del paciente para arrastrar el polvo desde el dispositivo y separar posteriormente el polvo en partículas lo bastante pequeñas como para llegar a los pulmones.

En una realización preferida, para llevar a la práctica el presente invento se elige un nebulizador de gran eficacia. Los nebulizadores pueden ser subdivididos en

nebulizadores por aire comprimido (jet), nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de malla vibratoria, e inhaladores de niebla fina. Los nebulizadores jet usan aire comprimido o gas para atomizar o aerosolizar una formulación líquida de fármaco. Representan el tipo de nebulizador más convencional que se usa todavía hoy en terapia de inhalación. Los nebulizadores de aire comprimido emiten un aerosol más bien diluido debido a su gran producción de aire comprimido o gas requerido para la generación de aerosol. Los inventores creen que la mayoría de los nebulizadores de aire comprimido no serían los dispositivos más apropiados para suministrar un bolo de aerosol según el invento, dado que tienen inconvenientes técnicos significativos, por ejemplo, necesidad de aire comprimido, dependencia del suministro de energía, gran volumen residual, etc.

Los nebulizadores ultrasónicos comprenden un oscilador electrónico que genera una onda ultrasónica de alta frecuencia que produce vibración mecánica, por medio de lo cual una formulación líquida es convertida en un aerosol respirable. Estos nebulizadores, que fueron introducidos en los años 1960, fueron los primeros nebulizadores pequeños, completamente portátiles y casi silenciosos que mejoraron la comodidad de la terapia de inhalación. Ellos son también normalmente capaces de generar un aerosol más denso, o más concentrado, que se traduce en un rendimiento potencialmente mayor. Dependiendo del dispositivo específico y su configuración, será posible llevar a cabo el presente invento usando un nebulizador ultrasónico.

Los nebulizadores de malla vibratoria, que fueron introducidos hace solo unos años, generan un aerosol desde una

formulación líquida mediante una malla o membrana vibratoria que comprende normalmente varios cientos, o incluso miles de aberturas diminutas, en su mayoría perforadas con láser. Mientras el líquido es metido a presión a través de las aberturas, se generan gotitas micrométricas de aerosol. Los nebulizadores de malla vibratoria son también dispositivos pequeños y portátiles. Emiten normalmente aerosoles muy densos y requieren en consecuencia períodos de inhalación mucho más breves que, por ejemplo, los nebulizadores de aire comprimido convencionales, siempre que se usen formulaciones con concentraciones comparables. Los nebulizadores de malla vibratoria representan uno de los tipos de inhaladores preferidos para la práctica del presente invento. Los ejemplos de nebulizadores de malla vibratoria apropiados, disponibles en el mercado, incluyen Pari's eFlow[®], Respironics' i-Neb[®] AAD[®], Omron's MicroAir[®], Nebulizador de Beurer IH50[®], Aeroneb de Aerogen[®], y AKITA² APIXNEB[™] de Activaero.

Respecto a la malla usada en dicho nebulizador de malla vibratoria, es preferible elegir una que muestre desde alrededor de 900 hasta alrededor de 9,000 aberturas (u hoyos, o perforaciones). Con mayor preferencia, la malla tiene por lo menos alrededor de 2,000 aberturas, o por lo menos alrededor de 3,000 aberturas, o por lo menos alrededor de 4,000 aberturas, respectivamente. El diámetro de las aberturas puede oscilar, por ejemplo, entre alrededor de 1,7 μm y alrededor de 2,8 μm .

Los inhaladores de niebla fina son considerados, a veces, como una subclase de nebulizadores, dado que convierten formulaciones de fármacos líquidas, no presurizadas, en

aerosoles respirables, al igual que otros nebulizadores. Por otra parte, se parecen también a los inhaladores de dosis fijas dado que generan su aerosol en cantidades dosificadas después de ser activados por el paciente. Un ejemplo de dispositivo de este tipo es Respimat[®] de Boehringer, que usa la energía mecánica del paciente al hacer girar la base del dispositivo en 180° antes de cada uso. La rotación desarrolla tensión en un resorte alrededor del recipiente flexible que contiene la formulación líquida de fármaco. Cuando el paciente activa el dispositivo, se libera la energía del resorte y hace presión sobre el recipiente flexible, debido a lo cual una parte del líquido es metida a presión a través de dos boquillas y emitida en forma de aerosol. En principio, los inhaladores de niebla fina son también apropiados para poner en práctica el invento.

Como se mencionó, el dispositivo de inhalación es elegido de inhaladores capaces de administrar el aerosol con un rendimiento suficientemente grande como para posibilitar la inhalación en bolo según el invento. En una realización preferida, el inhalador es elegido del grupo de inhaladores de dosis fijas, inhaladores de niebla fina, inhaladores de polvo seco, y nebulizadores portátiles de gran eficacia. En otra realización preferida, el inhalador es elegido desde inhaladores de dosis fija, inhaladores de niebla fina, nebulizadores de malla vibratoria, y nebulizadores ultrasónicos. Los nebulizadores de malla vibratoria e inhaladores de niebla fina son preferidos especialmente.

El nebulizador seleccionado no sólo debe ser capaz de emitir un aerosol suficientemente denso para posibilitar la

inhalación en bolo de iloprost, sino que debe ser adaptado y/o configurado para esto. En el caso de un nebulizador de malla vibratoria, por ejemplo, debe elegirse la membrana (por ejemplo el número y tamaño de sus aberturas) para lograr el rendimiento de aerosol deseado en términos de cantidad y calidad.

A fin de asegurar que sea respirable en un alto grado, se elige de preferencia un tipo y configuración de inhalador que dé como resultado un aerosol que tenga un diámetro de la mediana volumétrica, medido por difracción láser, que oscile entre alrededor de 1,5 μm y alrededor de 6 μm , y en particular entre alrededor de 2,5 μm y alrededor de 5,5 μm , o aún que oscile entre alrededor de 3 μm hasta alrededor de 5 μm . Debería advertirse, sin embargo, que la gama de tamaños útiles para las gotitas de aerosol depende también del caudal de inhalación. Por ejemplo, las gotitas de aerosol relativamente grandes de 4 a 6 μm de diámetro de la mediana volumétrica pueden ser sin embargo, muy apropiadas para la administración pulmonar si son inhaladas en forma relativamente lenta, por ejemplo, usando un caudal de inhalación de 20 L/min o menos.

La desviación estándar geométrica indica la dispersión de tamaños de las gotitas de aerosol. Es preferible que oscile entre alrededor de 1,2 a 3, y en particular desde alrededor de 1,3 a alrededor de 2. En otras realizaciones, la desviación estándar geométrica es de alrededor de 2 o menos, o alrededor de 1,8 o menos, o alrededor de 1,6 o menos.

El dispositivo de inhalación es adaptado de preferencia para emitir o suministrar al paciente a través de una boquilla un caudal de aerosol moderado. Tal caudal de

inhalación moderado es conveniente, dado que reduce la fracción de gotitas de aerosol que son depositadas en las vías respiratorias superiores, aumentando así la fracción de aerosol administrada efectivamente a los pulmones. Según el invento, se prefiere un caudal que oscile entre alrededor de 2 L/min y alrededor de 25 L/min, o entre alrededor de 10 L/min y alrededor de 25 L/min, o aún entre alrededor de 10 L/min y alrededor de 20 L/min, tal como, alrededor de 15 L/min. Esto contrasta con los patrones convencionales de respiración usados con frecuencia por los pacientes para inhalar aerosoles nebulizados en un caudal de inspiración de 30 L/min o más.

De preferencia, el dispositivo emite el aerosol sólo durante la fase de inhalación. Como se mencionó anteriormente, se entiende habitualmente que cada ciclo de respiración, o maniobra de respiración comprende una fase de inhalación (o inspiratoria) y una fase de exhalación (o espiratoria). Cabe hacer notar que muchos dispositivos para inhalación convencionales emiten su aerosol al ser accionados o activados, independientemente de si el paciente inhala o exhala, en tanto algunos dispositivos más avanzados son controlados o accionados por la respiración y/o emiten aerosol sólo mientras el paciente inhala.

En otra realización preferida, el inhalador es elegido y/o adaptado para emitir, por cada fase de inhalación del paciente al que es suministrado el aerosol, un volumen pre-determinado de aire sin aerosol inmediatamente después de un volumen pre-determinado del aerosol. El aire es proporcionado durante un período de alrededor de 0,2 hasta alrededor de 2

segundos al final de cada fase de inhalación, que corresponde normalmente a un volumen de menos de 100 mL hasta varios cientos de mL, dependiendo del caudal inspiratorio. Por ejemplo, se puede emitir un volumen de aire sin aerosol de alrededor de 250 mL en un período de 1 segundo con un caudal de 15 L/min.

En otras palabras, en vez de usar la fase de inhalación total en una maniobra de respiración para administrar aerosol desde el inhalador, la fase de inhalación puede ser dividida en un primer período en que se emite el aerosol y un segundo período en que no se emite aerosol sino sólo aire substancialmente sin aerosol. Si el dispositivo de inhalación es (o comprende) un nebulizador, el primer período en que se emite aerosol es mencionado habitualmente como fase de nebulización.

El efecto de esta técnica de suministro de aire al final de una fase de inhalación es que el aerosol es dirigido hacia las partes más profundas del sistema respiratorio, en tanto el aire sin aerosol llena predominantemente partes del tracto respiratorio superior (cavidad oral, laringe y faringe) y los bronquios primarios de modo de disminuir el depósito de aerosol en estas regiones.

La duración del primer período de la fase de inhalación de la maniobra de respiración en la que el aerosol es emitido desde el dispositivo de inhalación puede ser elegida teniendo en cuenta la condición del paciente, el volumen de inhalación posible, la capacidad inspiratoria, el volumen espiratorio forzado, el caudal inspiratorio; y otros factores. Normalmente, este período oscila entre alrededor de 2 y alrededor de 8 segundos, y con mayor preferencia entre alrededor

de 3 y alrededor de 6 segundos, tal como alrededor de 3, 4, 5, o 6 segundos respectivamente. Por consiguiente, la duración total de la fase de inhalación puede oscilar entre alrededor de 2 y alrededor de 10 segundos, en particular entre alrededor de 3 y alrededor de 8 segundos. Por ejemplo, es útil una fase de nebulización de 4 o 5 segundos seguida por la emisión de aire sin aerosol durante un segundo, de modo que la fase total de inhalación es de 5 a 6 segundos.

En un caudal inspiratorio de 15 L/min, una fase de inhalación de 5 segundos correspondería a un volumen de inhalación de 1.250 mL, que es factible para la mayor parte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Si la fase de nebulización dura 4 segundos, significa que se inhalan alrededor de 1.000 mL de aerosol y 250 mL de aire sin aerosol. Por supuesto, la cantidad de fármaco contenida en esta cantidad de aerosol dependerá en gran medida de las propiedades del dispositivo de inhalación y de la potencia o concentración de la formulación de fármaco. Con un caudal inspiratorio de 30 L/min, una fase de inhalación de 2,5 segundos correspondería a un volumen de inhalación de 1,250 mL. En el caso de este caudal mayor, sería preferible un tamaño de gotita menor con un VMD (diámetro de la mediana volumétrica) de por ejemplo 2,7 μm . Este tamaño de gotita más pequeño es algo más difícil de generar.

La duración de la fase de exhalación de la maniobra de respiración puede depender de lo que los pacientes consideren conveniente. Con frecuencia, es más bien similar (por ejemplo +/- 25%) a la fase de inhalación si oscila entre 3 y 6 segundos. Por ejemplo, una maniobra de respiración completa normal puede

durar entre alrededor de 5 y 12 segundos, en particular de 8 a 10 segundos. Sin embargo también son factibles otras duraciones de la fase de exhalación (y por consiguiente, de la maniobra de respiración).

Como se mencionó, la inhalación en bolo de iloprost según el invento, no sólo requiere la selección y/o configuración de un dispositivo de inhalación apropiado, sino también de una formulación apropiada de iloprost. En particular, la formulación debería tener una concentración suficientemente alta a fin de posibilitar la administración de una dosis única eficaz de iloprost (o de una sal suya) como un bolo de aerosol.

Dependiendo del paciente específico, una dosis única eficaz administrada en una sesión de inhalación puede oscilar entre alrededor de 1 μg y alrededor de 10 μg de iloprost, o entre alrededor de 1,5 μg y alrededor de 5 μg de iloprost. También se prefieren dosis únicas de entre alrededor de 2,5 μg y alrededor de 5 μg , como se usa actualmente en la terapia de hipertensión arterial pulmonar. Se advierte que estos valores se usan para describir la cantidad de sustancia de fármaco suministrada a la boquilla del inhalador. Si se usa un sistema nebulizador avanzado con una deposición pulmonar mejorada en vez de un nebulizador convencional, es también posible usar dosis más bajas que las que se usan actualmente 2,5 μg y 5 μg , tales como 1,5 a 2 μg en vez de la dosis convencional de 2,5 μg , y 3 a 4 μg en vez de la dosis convencional de 5 μg . Sería preferible suministrar una dosis única en un volumen de no más de alrededor de 1 mL. Opcionalmente, se puede administrar en un volumen de no más de alrededor de 0,5 mL, tal como 0,25 mL o menos, o en

alrededor de 0,1 mL o menos. El producto de iloprost para inhalación, comercializado actualmente, Ventavis®) está disponible en dos concentraciones, es decir, de 10 µg/mL y 20 µg/mL, respectivamente. En combinación con un nebulizador apropiado, estas concentraciones pueden ser apropiadas para administración en bolo. En algunas realizaciones específicas del invento, se usa una formulación de iloprost con una concentración de 10 µg/mL para administrar una dosis única de 2,5 µg, y se usa una formulación con una concentración de 20 µg/mL para administrar una dosis única de 2,5 µg o 5 µg, respectivamente.

Al mismo tiempo, una concentración más alta que oscile entre alrededor de 20 µg/mL y alrededor de 100 µg/mL podría ser también, muy útil para inhalación en bolo. En algunos países hay una formulación de iloprost acuosa de 100 µg/mL disponible, por ejemplo, Ilomedin® (o Ilomedine®) concentrado para infusión.

Como se ha mencionado, la administración de bolo según el invento requiere que se elija y/o configure un dispositivo de inhalación que emita aerosol con un rendimiento suficiente (es decir, la tasa a la cual la formulación de fármaco es aerosolizada y distribuida en la boquilla del dispositivo) a fin de administrar una composición de iloprost en una concentración dada en un tiempo especificado. En muchas tecnologías de aerolización, el rendimiento depende directamente del tamaño de partícula. Una de las ventajas adicionales de algunas realizaciones del invento es permitir la inhalación de gotitas más grandes usando un caudal inspiratorio bajo.

En una realización específica, la composición de iloprost es provista en forma líquida y administrada usando un inhalador adaptado para emitir la composición en forma aerosolizada con un rendimiento de 0,5 a 1,5 mL/min, o aún más de 1,5 mL/min. Estos rendimientos son posibles, por ejemplo, usando algunos nebulizadores que usan la tecnología de malla vibratoria. Tales rendimientos son especialmente útiles cuando el invento es puesto en práctica con las formulaciones de iloprost disponibles actualmente para inhalación con una concentración de 10 y 20 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Un rendimiento de 1 mL/min combinado con una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ correspondería, por ejemplo, a una velocidad de descarga de iloprost de 10 $\mu\text{g/min}$; por consiguiente, una dosis única de 2,5 μg de iloprost requeriría alrededor de 15 segundos de tiempo de nebulización total, por ejemplo 4 maniobras de respiración en que cada una tiene una fase de nebulización ligeramente inferior a 4 segundos.

Con respecto a la velocidad de descarga de iloprost, es una de las realizaciones preferidas que el inhalador esté adaptado para emitir la composición en forma aerosolizada en un caudal de por lo menos alrededor de 5 μg de iloprost por minuto. Opcionalmente, el inhalador está adaptado para distribuir desde alrededor de 5 hasta alrededor de 30 μg de iloprost por minuto, usando una formulación de iloprost que tenga una concentración de alrededor de 10 o 20 $\mu\text{g/mL}$. Para evitar dudas, la expresión "adaptado para" significa que el dispositivo es, a la vez, capaz de emitir y estar configurado para emitir el aerosol en la forma especificada.

En otro aspecto, el invento está orientado a un aerosol nebulizado mismo. El aerosol comprende por lo menos alrededor de 0,5 μg de iloprost o una cantidad equivalente de una sal del mismo por litro de volumen de aerosol.

De preferencia, el aerosol nebulizado es emitido desde un nebulizador en un caudal de alrededor de 10 L/min hasta alrededor de 20 L/min. En otras realizaciones específicas, el aerosol comprende desde alrededor de 1 μg hasta alrededor de 2 μg de iloprost en un volumen de aerosol de un litro, tal como alrededor de 1,3 μg a 1,7 μg , y es emitido en un caudal inspiratorio de alrededor de 10 L/min hasta alrededor de 17 L/min. En una realización en particular, el aerosol es emitido con un rendimiento de alrededor de 0,5 a 1,5 mL/min, o aún más de 1,5 mL/min, por lo menos durante la nebulización activa (es decir, no es emitido en ninguna parte de la fase inspiratoria). En otra realización preferida, se emite en tal tasa que una dosis eficaz de alrededor de 2 μg hasta alrededor de 6 μg (en particular 2,5 μg o 5 μg) distribuida en la boquilla del dispositivo de inhalación es inhalada durante no más de 4 maniobras de respiración (o inhalación), o aún en no más de dos maniobras de respiración.

Además, de preferencia, el aerosol emitido es seguido por un volumen predeterminado de aire sin aerosol, como se describió anteriormente. El volumen del aerosol puede, por ejemplo, ser elegido para explicar desde 50 hasta 80% del volumen total de inhalación durante una maniobra de respiración, o puede ser 85% o menos del volumen total de inhalación durante una maniobra de respiración, siendo representado el volumen

restante por aire sin aerosol. Por consiguiente, la relación de volumen de aerosol respecto al volumen de aire sin aerosol sería desde entre 50:50 y 80:20, o sería 85:15 o menos, respectivamente. En otra realización preferida, esta relación es de alrededor de 75:25 o menos.

La composición debería ser provista en forma estéril e incorporar todos los ingredientes activos necesarios para asegurar un grado aceptable de estabilidad, ejecución y tolerancia fisiológica. En una de las realizaciones específicas, la composición tiene la forma de una solución acuosa de iloprost, que es el diseño de formulación preferido si se usa un nebulizador o un inhalador de niebla fina como dispositivo de inhalación. Dado que la solubilidad acuosa de iloprost es más bien lenta, sería deseable la incorporación de un excipiente solubilizante, tal como un co-solvente orgánico, un modificador de pH, o un surfactante. Los ejemplos de co-solventes fisiológicamente aceptables, apropiados para inhalación, por lo menos en una concentración comparativamente baja, son etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. De estos, se prefiere el etanol. La composición comprendería todavía predominantemente agua, como solvente, por ejemplo en una cantidad de por lo menos 80 p/% de los constituyentes líquidos.

Los ejemplos de surfactantes potencialmente apropiados incluyen, en particular, fosfolípidos. Los fosfolípidos pueden definirse como lípidos anfifílicos que contienen fósforo. Conocidos también como fosfátidos, desempeñan un rol importante en la naturaleza, en particular, como constituyentes formadores de capas dobles de membranas biológicas. Los fosfolípidos

derivados químicamente del ácido fosfatídico se encuentran habitualmente, y se usan por lo común con fines farmacéuticos. Los fosfolípidos apropiados son también esos que son apropiados para administración por inhalación debido a sus características fisiológicas. Estos comprenden, en particular, mezclas de fosfolípidos extraídas en forma de lecitina desde fuentes naturales tales como porotos de soya o yema de huevo, de preferencia fosfolípidos en forma hidrogenada y/o purificada enriquecidos o parcialmente sintéticos, preparados de preferencia con ésteres de ácidos grasos.

Opcionalmente, la composición puede comprender otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes isotónicos, en particular, sales inorgánicas; excipientes para ajustar o amortiguar el pH, tales como sales, ácidos o bases orgánicos o inorgánicos; azúcares y alcoholes de azúcar tales como sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, y otros alcoholes de azúcar; estabilizadores y antioxidantes, tales como vitamina E o derivados de vitamina E, o ácido ascórbico; además agentes enmascaradores del sabor, endulzantes y saborizantes. En una de las realizaciones preferidas, se incorporan en la composición uno o más agentes isotónicos tales como cloruro de sodio para ajustar la osmolalidad a un valor que oscile entre alrededor de 200 mOsmol/kg y alrededor de 400 mOsmol/kg.

Para ajustar y, amortiguar opcionalmente el pH, se pueden usar ácidos, bases, sales fisiológicamente aceptables y combinaciones de estos. Los excipientes apropiados para bajar el valor del pH o como componentes ácidos de un sistema de amortiguación son los ácidos minerales, en particular ácido

sulfúrico o ácido clorhídrico. Además, se pueden usar ácidos orgánicos e inorgánicos de concentración media, como también sales ácidas, por ejemplo, de ácido fosfórico y ácido cítrico. Las bases de minerales, tales como hidróxido de sodio u otros óxidos e hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos o trometamina son apropiadas para subir el pH o como componentes básicos del sistema de amortiguación.

Opcionalmente, la composición comprende además un agente estabilizador, tal como un antioxidante. Los antioxidantes son sustancias naturales o sintéticas que evitan o interrumpen la oxidación de los agentes activos. Estos son fundamentalmente adyuvantes que son oxidables en sí mismos o actúan como agentes reductores, tales como por ejemplo, acetato de tocoferol, licopeno, glutathiona reducida, catalasa, peróxido dismutasa. Las sustancias sinérgicas son, por ejemplo, esas que no actúan directamente como reactancia en procesos de oxidación, pero que contrarrestan la oxidación por un mecanismo indirecto tal como la complejación de iones de metales que actúan catalíticamente en la oxidación, lo que es el caso, por ejemplo, de derivados de EDTA (EDTA: ácido etilendiamina tetraacético). Otros antioxidantes potencialmente apropiados incluyen ácido ascórbico, ascorbato de sodio y otras sales y ésteres de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo).

La composición descrita aquí debe ser usada para terapia de inhalación, es decir, para administración pulmonar a un paciente que lo requiera. Los pacientes que pueden beneficiarse con la composición incluyen esos que padecen diversas formas de hipertensión pulmonar (PH), tales como

hipertensión arterial pulmonar (PAH). Por ejemplo, puede ser usada por los pacientes definidos como Grupo I de WHO de pacientes que padecen hipertensión pulmonar (Dana Point; California, US, 2008). Este grupo comprende pacientes con PAH causada por diversos factores, incluyendo idiopáticos (IPAH), hereditarios (HPAH), y asociados con otras enfermedades (APAH), tales como enfermedades del tejido conjuntivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, shistosomiasis o anemia hemolítica crónica, drogas y toxinas, hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, u otras enfermedades o trastornos. Además, puede ser usada por pacientes que padecen hipertensión arterial portopulmonar, hipertensión arterial tromboembólica, hipertensión arterial tromboembólica crónica (CTEPH), y otras formas de hipertensión pulmonar.

Según otra opción, la composición puede ser usada en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar idiopática o hipertensión pulmonar secundaria debida a enfermedad del tejido conectivo o inducida por drogas, en etapas moderadas o graves de la enfermedad; como también hipertensión pulmonar secundaria moderada o grave debida a tromboembolia pulmonar crónica, donde la cirugía no es posible.

En particular, el producto debe ser usado en pacientes que muestran síntomas cardiovasculares según las clases II, III o IV (con diferencias específicas en algunos países) de la clasificación funcional de la Sociedad de Cardiología de Nueva York (New York Heart Association, NYHA). Según este esquema, se describen los síntomas de clase III como pacientes que no sufren demasiados dolores pero sólo cuando están en reposo, con una

limitación de actividad notoria debido a los síntomas, aún durante una actividad menor a la habitual, por ejemplo caminar distancias cortas (20-100 m). La Clase IV se refiere mayoritariamente a pacientes postrados con limitaciones graves que experimentan síntomas aún durante el reposo.

Se cree también que el invento puede ser útil en el tratamiento de otras formas de hipertensión pulmonar (PH), incluyendo, entre otros aspectos, BMPR2, ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria), PH o PAH de origen desconocido, enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH); PH debida a enfermedad del hemicardio izquierdo, por ejemplo disfunción sistólica, disfunción diastólica, y/o valvulopatía; PH debido a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos, trastorno respiratorio del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, y/o anomalías del desarrollo; PH con mecanismos multifactoriales confusos, por ejemplo trastornos hematológicos tales como trastornos mieloproliferativos, esplenectomía; o trastornos sistémicos tales como sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis; o trastornos metabólicos tales como glicogenosis, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos; u otras enfermedades tales como obstrucción tumoral, fibrosis mediastínica, o insuficiencia renal crónica en diálisis.

La composición puede ser usada con tanta frecuencia como sea necesario a fin de controlar los síntomas, pero tomando en consideración los límites de tolerancia. Típicamente, se administran varias dosis diarias, tales como 2 a 12 administraciones (o dosificaciones), y con mayor preferencia de 3 a 9 administraciones, o de 6 a 9 administraciones, respectivamente.

En otro aspecto, el invento proporciona un juego de implementos que incluye una composición como la descrita anteriormente y un inhalador adaptado para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo en un período de 2 minutos o menos. La composición es provista de preferencia en recipientes estériles, cada uno de los cuales contiene por lo menos la cantidad requerida para administrar una dosis única de iloprost. Dado que el producto será usado normalmente varias veces diarias, un juego de implementos puede incluir múltiples recipientes de dosis única que comprenden la composición. El inhalador, que puede ser cualquier tipo de inhalador descrito anteriormente útil para administrar la composición, está adaptado para emitir la composición in forma aerosolizada como un bolo, como se explicó anteriormente. De preferencia, el inhalador en el juego de implementos es un nebulizador muy eficaz, tal como un nebulizador de malla vibratoria.

En vez del nebulizador, o además de éste, el juego de implementos puede comprender también un medio electrónico de almacenamiento de datos capaz de controlar la operación de un

inhalador de tal modo que proporcione una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo según el invento. En otras palabras, algunos nebulizadores potencialmente apropiados pueden ser adaptados, configurados, y/o controlados para administrar diversos tipos de aerosoles (es decir, aerosoles de bolo o que no sean emitidos como bolo), y será esencial adaptarlos, configurarlos y controlarlos de tal modo que se pueda habilitar la administración de bolo. Esto puede hacerse en forma manual o electrónica. En una de las realizaciones preferidas, se usa con este fin un medioelectrónico de almacenamiento de datos tal como una tarjeta con circuito integrado (chip) programable, y en consecuencia, puede ser incluida en el juego de implementos.

Más aún, el invento proporciona un método de tratamiento a un paciente que tiene hipertensión arterial pulmonar. El método comprende los pasos de (a) proporcionar una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo elegido de iloprost y sales del mismo; (b) proporcionar un inhalador adaptado para administrar una cantidad de composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerosolizada para inhalación en bolo en un período de 2 minutos o menos; y (c) administrar la composición al paciente como un bolo de aerosol usando el inhalador. Respecto a la composición y al inhalador, se hace referencia a las características descritas anteriormente, las que son aplicables también en el contexto del método reivindicado.

El invento es ilustrado además por los ejemplos siguientes que no deben ser interpretados erróneamente como limitantes del campo de acción del tema reivindicado.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

En un estudio de nebulización *in vitro*, se evaluó la factibilidad de administrar dosis únicas aerolizadas de 25 µg y de 5 µg de iloprost a la boquilla de un nebulizador. Un sistema nebulizador que comprende un nebulizador electrónico de malla vibratoria (de PARI GmbH, que incorpora la Tecnología Touchspray®; tiene alguna semejanza con el nebulizador PARI's eFlow®) y un dispositivo para controlar el patrón de respiración (AKITA®) fue configurado por medio de una tarjeta chip electrónica para administrar un aerosol desde una solución acuosa con un caudal de 15 L/min. El sistema de inhalación es conocido también como AKITA² APIXNEB™ (de Activaero GmbH). Con el fin de posibilitar el control del patrón de respiración de un paciente que usa la unidad AKITA², el dispositivo nebulizador portátil en el sistema APIXNEB™ difiere del sistema eFlow® en modificaciones que le permiten ser conectado a la unidad AKITA² a través de un cable eléctrico y un tubo adicional para proporcionar, por ejemplo, un flujo de aire inspiratorio predeterminado. Se pueden obtener detalles adicionales del dispositivo por ejemplo, de la Ficha Técnica de AKITA² APIXNEB™ (Art.-Nr. 05DK0105 | V 1.0 /Aufl.1). Se fijó el tiempo de inspiración en 4,1 segundos, correspondiendo a un volumen de inhalación de 1,025 mL. El tiempo de nebulización fue ajustado a

3,1 segundos, lo que corresponde a un volumen de aerosol de 775 mL. El dispositivo fue programado, además, para administrar 250 mL de aire sin aerosol después de la emisión del aerosol durante cada ciclo de inhalación.

Se usaron dos mallas diferentes en el nebulizador. Ambas tenían alrededor de 3,000 aberturas de aproximadamente 2 μm de diámetro. Dentro del sistema de inhalación usado aquí, la malla A dio como resultado un aerosol con gotitas con un diámetro de la mediana volumétrica (VMD) de 4,0 μm con una desviación estándar geométrica (GSD) de 1,47 al ser operado con una solución isotónica de cloruro de sodio, en tanto la malla B mostró VMD de 4,1 μm y GSD de 1,48.

En cada serie de prueba, se llenó el reservorio de fluido del nebulizador con una alícuota de 0,5 mL de una composición acuosa que comprendía 50 $\mu\text{g/mL}$ de iloprost y $\text{Tc}^{99\text{m}}$ radiomarcado en 0,9 p/% de solución salina. El Sistema inhalador fue activado para aerolizar la solución durante series de cuatro ciclos respiratorios simulados. El aerosol emitido fue capturado mediante filtros de inhalación, y se determinó la cantidad de aerosol con un contador de centelleo.

Como resultado de dos series de experimentos, se encontró que el promedio de aerosol administrado para los dos primeros ciclos respiratorios correspondió a 2,50 μg y 2,53 μg de iloprost, respectivamente, y el promedio de aerosol administrado en el total de los cuatro ciclos respiratorios fue 5,25 μg y 5,19 μg de iloprost, respectivamente. Así se estableció claramente la factibilidad de administrar e inhalar una dosis única nebulizada de 2,5 μg de iloprost en solo 2

ciclos respiratorios, y de 5 µg de iloprost en sólo 4 ciclos respiratorios.

Ejemplo 2

En un estudio de nebulización *in vitro*, se evaluó la factibilidad de administrar dosis únicas aerolizadas de 2,5 µg y de 5 µg de iloprost por inhalación en bolo según el invento, usando tres dispositivos de inhalación diferentes y dos formulaciones acuosas de iloprost diferentes. Las dos formulaciones sometidas a prueba fueron las soluciones de inhalación Ventavis® disponibles en el mercado, de 10 µg/mL y 20 µg/mL, respectivamente. Al mismo tiempo se determinaron las características del aerosol resultante, en términos de tamaño de partículas (gotita).

El primer dispositivo de inhalación (A) fue un sistema AKITA² APIXNEB™ como el descrito en el Ejemplo 1. El Sistema fue configurado para proporcionar un caudal inspiratorio de 15 L/min. La duración de cada fase de inhalación fue 5 segundos, período que fue dividido en una fase de nebulización de 4 segundos seguida inmediatamente por un período de 1 segundo en el que se emitió aire sin aerosol. La duración de cada fase de exhalación fue fijada en 5 segundos, de modo que la duración total de cada maniobra de respiración fue 10 segundos.

El segundo dispositivo de inhalación (B) fue un eFlow® rápido (disponible en PARI GmbH), que es un sistema de nebulizador de malla vibratoria que funciona en un modo de nebulización continua, a diferencia del sistema AKITA² APIXNEB™. En otras palabras, el nebulizador continúa generando aerosol aún durante la fase de exhalación. Para el cálculo de los tiempos de

40

inhalación esperados, se asumió que la maniobra de respiración de un paciente constaría de una fase de inhalación y una fase de exhalación de igual duración. Dado que este dispositivo no proporciona un flujo controlado de inspiración en la boquilla, el sistema del ensayo fue configurado según DIN 13544 donde se usa un simulador de volumen de flujo (o simulador de respiración) para generar maniobras de respiración con un volumen de inhalación de 500 mL, y en donde tanto la fase de inhalación como la fase de exhalación tienen una duración de 2 segundos. Dado que este dispositivo no controla el ritmo de la respiración, el cálculo del número de ciclos respiratorios requeridos para inhalar una dosis estándar como también el cálculo del total de inhalaciones realizadas, se hizo en el supuesto de que un paciente realizaría cada maniobra de respiración en 8 segundos, con una fase de inhalación y una fase de exhalación de 4 segundos cada una.

El tercer dispositivo de inhalación (C) fue el prototipo de un inhalador electrónico que comprende un nebulizador de malla vibratoria como se describe en la solicitud de patente europea N° 12 15 8852.9. En resumen, el dispositivo comprende una parte básica que incorpora una unidad de control electrónica y un compresor capaz de asegurar un caudal inspiratorio con la amplitud deseada. Un canal mezclador, cuya orientación es, en cierta medida, horizontal, recibe por la vía de una abertura esférica de entrada aguas arriba un flujo de aire controlado desde el compresor. Antes de llegar al canal mezclador el aire es filtrado a través de un filtro hidrofóbico de baja resistencia.

Un generador de aerosol de malla vibratoria sobresale en sentido aproximadamente perpendicular desde una posición lateral (aproximadamente superior) en el canal mezclador en la zona de mezclado, donde se mezclan el aerosol emitido desde el generador de aerosol y el aire. Donde el generador de aerosol sobresale en el interior del canal mezclador, el canal se angosta abruptamente a fin de ensancharse nuevamente en forma continua en alrededor de 8 cms hacia el extremo corriente abajo para formar un cilindro ahusado elíptico que tiene un ángulo de apertura de aproximadamente 5 a 6° en un paso de transición hacia el interior de la boquilla. El reservorio con la solución para nebulización está ubicado en el extremo superior del generador de aerosol.

El generador de aerosol comprende un miembro principal que es una parte doblada, que tiene una porción tubular cuya área externa muestra un ensanchamiento en forma de anillo. El miembro principal se extiende a través de una pieza en forma de anillo de material piezo-eléctrico. Una membrana perforada está conectada con el extremo frontal del miembro principal.

En analogía con el dispositivo A, el dispositivo C fue configurado de modo que cada fase de inhalación tenía una duración de 5 segundos, período que fue dividido en una fase de nebulización de 4 segundos seguida de inmediato por un período de 1 segundo en que se emitió aire sin aerosol. La duración de cada fase de exhalación fue establecida como 5 segundos, de modo que la duración total de cada maniobra de respiración fue 10 segundos.

Para todos los dispositivos de inhalación, los rendimientos de aerosol en la boquilla fueron determinados por el peso combinado con ambas formulaciones de iloprost. Suponiendo que las concentraciones de iloprost permanecen constantes durante todos los experimentos (lo que se justifica por el hecho de que las formulaciones eran soluciones acuosas con concentraciones de soluto más bien bajas), se calcularon también las tasas de administración de iloprost en la boquilla. Los resultados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Iloprost conc. [µg/mL]	10	20	10	20	10	20
Rendimiento [mL/min]	0,84	0,78	0,64	0,62	0,92	1,16
Velocidad de descarga [µg/s]	0,14	0,26	0,11	0,21	0,15	0,39

A partir de estos resultados se calcularon los tiempos totales de nebulización requeridos para la descarga de dosis únicas de iloprost de 2,5 µg y 5 µg, respectivamente. Suponiendo maniobras de respiración con fases de nebulización de 4 segundos, se estimó el número de ciclos respiratorios requeridos para administrar estas dosis. En cada caso, se calculó también el tiempo de inhalación total sobre el supuesto de que la duración de cada maniobra de respiración fuera 10 segundos (dispositivos A y C) u 8 segundos (dispositivo B). Las cifras respectivas se presentan en la Tabla 2 (dosis de iloprost: 2,5 µg) y Tabla 3 (dosis de iloprost: 5,0 µg).

Debería advertirse que es posible calcular el tiempo de inhalación total con respecto a la maniobra de respiración final de diferentes modos, lo que puede llevar a resultados ligeramente diferentes. En las Tablas 2 y 3, se obtuvo multiplicando el número de ciclos respiratorios calculado con la duración de una maniobra de respiración. Alternativamente, el tiempo de inhalación total pudo ser calculado tomando en cuenta la duración total de la última maniobra de respiración, dado que la última maniobra puede ser realizada de modo de consumir el mismo tiempo que cualquiera de las maniobras de respiración precedentes, en tanto sólo la fase de nebulización puede ser abreviada para tener en consideración que sólo se necesita una fracción restante de la dosis requerida. En otras palabras, el tiempo de inhalación total podría ser calculado sobre la base del número total de maniobras de respiración, redondeado a un entero. Opcionalmente, se podría calcular también el tiempo de inhalación total considerando sólo esa fracción de la maniobra de respiración final requerida para nebulizar e inhalar la última fracción de la dosis de fármaco. En este caso, el tiempo de inhalación total calculado sería ligeramente menor que el expuesto en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Iloprost conc. [µg/mL]	10	20	10	20	10	20
Tiempo de nebulización[s]	17,8	9,7	23,6	12,0	16,4	6,5
Nº de ciclos respiratorios requeridos	4,5	2,4	5,9	3,0	4,1	1,6
Tiempo total de inhalación [s]	44,5	24,2	47,2	24,0	41,0	16,1

Tabla 3

Dispositivo:	A	A	B	B	C	C
Iloprost conc. [µg/mL]	10	20	10	20	10	20
Tiempo de nebulización [s]	35,6	19,3	47,2	24,0	32,8	12,9
Nº de ciclos respiratorios requeridos	8,9	4,8	11,8	6,0	8,2	3,2
Tiempo total de inhalación [s]	89,1	48,3	94,4	48,0	81,9	32,3

Significativamente, todos los dispositivos de inhalación permiten la inhalación en bolo de iloprost en un periodo de 2 minutos o menos. Ambas soluciones de iloprost, es decir, tanto con una concentración de 10 µg/mL como de 20 µg/mL, son apropiadas para este fin. El uso de la concentración de 10 µg/mL para administrar una dosis de iloprost de 2,5 µg y el uso de la concentración de 20 µg/mL para administrar una dosis de

2,5 o 5 μg dan como resultado tiempos de tratamiento especialmente breves y convenientes.

Se determinó, también, para cada dispositivo la distribución por tamaño de partículas del aerosol emitido usando la composición de iloprost con una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ empleando difracción láser, a partir de la cual se calculó el patrón de deposición pulmonar esperada basado en el modelo de deposición ICRP (Modelo del Aparato Respiratorio Humano para Protección Radiológica, Publicación ICRP 66 Ann, ICRP 24, 1994; Guía para la Aplicación Práctica del Modelo de Aparato Respiratorio Humano, Guía de Apoyo 3 de ICRP, Ann. ICRP 32, 2002). (*Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP Publication 66, Ann. ICRP 24, 1994; Guide for the Practical Application de the ICRP Human Respiratory Tract Model, ICRP Supporting Guidance 3, Ann. ICRP 32, 2002*), usando el programa computacional descrito por Koebrich et al. (1994). Para el objetivo de modelar se asumió una edad de 25 años y una capacidad funcional residual (FRV) de 3,300 mL.

Los resultados del modelo de deposición se dan en la Tabla 4. Según el modelo, la deposición total es la suma de la deposición pulmonar y la deposición extra-torácica, lo que sólo excluye la fracción de partículas de aerosol (gotitas) emitidas, inhaladas y exhaladas sin que se depositen en ninguna parte del sistema respiratorio. La deposición pulmonar puede ser diferenciada en deposición traqueobronquial, bronquial y alveolar. En el contexto del presente invento, se cree que una fracción de deposición alveolar grande es especialmente valiosa considerando el efecto terapéutico deseado. Como se muestra en

la Tabla 4, todos los dispositivos logran un grado considerable de deposición pulmonar, y los dispositivos A y C parecen ser especialmente útiles dado que muestran un grado muy alto de deposición alveolar.

Tabla 4

Dispositivo:	A	B	C
Deposición total [%]	89,4	60,3	92,1
Deposición extratorácica [%]	10,1	14,6	10,3
Deposición traqueobronquial [%]	10,0	8,5	10,8
Deposición bronquial [%]	18,5	13,0	19,7
Deposición alveolar [%]	50,9	24,2	51,2

Ejemplo 3

Se condujo un estudio clínico piloto con 4 pacientes para evaluar la seguridad y tolerancia de iloprost nebulizado administrado por inhalación en bolo según el invento. Fueron seleccionables pacientes de sexo femenino y masculino con hipertensión arterial pulmonar de 18 a 70 años de edad, con una presión arterial media (PAP) superior a 25 mm Hg, una resistencia vascular pulmonar (PVR) superior a 240 dina*s*cm⁻⁵, una presión venosa central (CVP) superior a 3 mm Hg, y una presión de enclavamiento o presión capilar pulmonar (PCWP) inferior a 12 mm Hg.

Se excluyeron los pacientes con contraindicación para cateterismo cardíaco (tal como coagulopatía, trastorno hemorrágico, infección aguda, disritmia cardíaca grave),

embarazo, presión sanguínea sistólica sistémica bajo 110 mm Hg, insuficiencia ventricular grave con un índice cardíaco bajo 1,8 L/min*m², y ausencia de reactividad vascular pulmonar conocida.

Los pacientes fueron monitoreados por ECG, oximetría de pulso, y medición no invasiva de la presión sanguínea. Se introdujo un catéter intracardiaco en la arteria pulmonar distal para medir PAP, CVP, PCWP, y gasto cardíaco. También se midió la frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica (SAP), resistencia vascular sistémica (SVR), gases sanguíneos centrales arteriales y venosos. Después de la determinación inicial de todos los parámetros, se estudió la reactividad del sistema vascular pulmonar al oxígeno (2 a 4 L/min) y óxido nítrico (20 ppm).

Posteriormente, los pacientes inhalaron una dosis única de 2,5 µg de iloprost nebulizado en dos ciclos respiratorios consecutivos, usando el mismo sistema de inhalación y composición de iloprost descritos en el Ejemplo 1. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos y condición clínica de los pacientes antes y hasta 30 minutos después de la inhalación. Ante la ausencia de efectos adversos, se ejecutó una segunda maniobra de inhalación con 4 ciclos respiratorios consecutivos correspondientes a una dosis de 5 µg de iloprost, seguidos nuevamente por un período de observación de por lo menos 30 minutos.

Como resultado, se encontró que todos los pacientes toleraron bien el tratamiento. Los efectos vasculares pulmonares terapéuticos (indicados por cambios en PAP y PVR, ver Fig. 1 y Fig. 2) fueron comparables a los observados después de un

tratamiento convencional con iloprost, es decir inhalación lenta de iloprost. Lo mismo fue válido para los efectos sistémicos colaterales (indicados por cambios en SAP y SVR, ver Fig. 3 y Fig. 4).

Como comparación, Olschewski et al. (Chest 2003; 124:1294-1304) estudiaron, *inter alia*, cambios en PAP, PVR, SAP, y SVR en respuesta a nebulización e inhalación convencional de 5 µg de iloprost durante 10 a 12 minutos usando tres nebulizadores diferentes. Ellos informaron cambios máximos en la media de PVR que fluctuaron entre -38,0% y -36,4%, dependiendo del nebulizador usado. Los cambios máximos en la media de PAP fueron de -21,8% a -18,5%. Los valores respectivos para los cambios de SAP fluctuaron desde -7,8% hasta -2,3%, y los cambios máximos en la media de SVR fueron de -24,6% a -17,0%, dependiendo otra vez del nebulizador específico. Gessler et al. (Eur. Respir. J. 2001; 17:14-19) informaron resultados similares.

Ejemplo 4

Otros seis pacientes con hipertensión pulmonar (PH) fueron tratados con inhalación en bolo de iloprost, como en el Ejemplo 3. Estos pacientes adicionales mostraron diversas etiologías incluyendo hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar idiopática (iPAH), porto-hipertensión arterial pulmonar, e hipertensión arterial tromboembólica crónica (CTEPH). Como resultado, se confirmó que la inhalación de iloprost en bolo lograba los efectos vasculares pulmonares deseados que fueron muy comparables con los encontrados en el Ejemplo 3. Más aún, no se observaron efectos

adversos más allá de cambios leves en SAP y SVR comparables con los observados después del tratamiento convencional con iloprost, es decir de la inhalación lenta de iloprost.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo elegido de iloprost y sales del mismo, para usar como un aerosol para administración pulmonar a un paciente que lo requiere, **CARACTERIZADA** porque se proporciona una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz aerolizada para inhalación de bolo en un periodo de 2 minutos o menos.

2. La composición de la reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la inhalación de dicha cantidad requiere de 12 o menos maniobras de respiración.

3. La composición de la reivindicación 2, **CARACTERIZADA** porque la inhalación de dicha cantidad requiere de 8 o menos maniobras de respiración.

4. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** por ser administrada usando un inhalador que es adaptado para emitir la composición en forma aerolizada a una velocidad de salida de 0,5 mL/min o más.

5. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** por ser administrada usando un inhalador que es adaptado para emitir la composición en forma aerolizada a una velocidad de 5 µg de iloprost por minuto o más.

6. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** por ser administrada usando un

inhalador que es adaptado para emitir, por fase de inhalación, un volumen de inhalación de aire sin aerosol predeterminado inmediatamente después de un volumen predeterminado de aerosol.

7. La composición de la reivindicación 6, **CARACTERIZADA** porque el volumen predeterminado de aire sin aerosol es emitido por el inhalador durante un periodo de 0,2 a 2 segundos al término de cada fase de inhalación.

8. La composición de la reivindicación 6 o 7, **CARACTERIZADA** porque el volumen de aerosol predeterminado es emitido por el inhalador durante un periodo de 3 a 6 segundos por fase de inhalación.

9. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque el inhalador es elegido de inhaladores de dosis medidas, inhaladores de niebla fina y nebulizadores de malla vibratoria.

10. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque la inhalación de la cantidad de la composición comprende una dosis única eficaz que requiere no más de cuatro maniobras de respiración.

11. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque una dosis única eficaz es de alrededor de 1,5 µg a alrededor de 5,0 µg.

12. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque tiene una concentración de 10 µg/mL o más.

13. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque tiene una concentración de 10 µg/mL y una dosis única eficaz es de 2,5 µg, o donde la concentración es de 20 µg/mL y una dosis única eficaz es de 5 µg.

14. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque la composición es formulada como una solución acuosa, comprende además opcionalmente:

(a) un cosolvente, tal como etanol; y/o

(b) un agente isotónico, tal como cloruro de sodio;
y/o

(c) un agente para ajustar el pH, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, o trometamina; y/o

(d) un agente estabilizante, tal como un antioxidante;
y donde la composición es aerolizada por un inhalador de niebla fina o un nebulizador de malla vibratoria.

15. La composición de cualquiera reivindicación precedente, **CARACTERIZADA** porque el paciente sufre de hipertensión arterial pulmonar.

16. Un juego de implementos farmacéuticos
CARACTERIZADO porque comprende:

(a) una composición que comprende un ingrediente activo elegido de iloprost y sales del mismo; y

(b) un inhalador adaptado para proporcionar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz

del ingrediente activo en forma aerolizada para inhalación de bolo en un periodo de 2 minutos o menos.

17. Un juego de implementos farmacéuticos

CARACTERIZADO porque comprende:

(a) una composición que comprende un ingrediente activo elegido de iloprost y sales del mismo; y

(b) un medio electrónico de almacenamiento de información capaz de controlar la operación de un inhalador de modo de proporcionar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerolizada para inhalación de bolo en un periodo de 2 minutos o menos.

18. Un método para tratar un paciente que sufre de hipertensión arterial pulmonar, **CARACTERIZADO** porque comprende:

(a) proporcionar una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo elegido de iloprost y sales del mismo; y

(b) proporcionar un inhalador adaptado para entregar una cantidad de la composición que comprende una dosis única eficaz del ingrediente activo en forma aerolizada para inhalación de bolo en un periodo de 2 minutos o menos; y

(c) administrar la composición como un bolo de aerosol al paciente mediante el uso de un inhalador.

19. Un aerosol nebulizado **CARACTERIZADO** porque comprende a lo menos alrededor de 0,5 µg de iloprost o una

cantidad equivalente de una sal del mismo por litro de volumen de aerosol.

20. El aerosol nebulizado de la reivindicación 19, **CARACTERIZADO** por ser emitido desde un nebulizador

(a) a una velocidad de flujo inspiratorio de alrededor de 10 L/min hasta alrededor de 20 L/min; y/o

(b) a una velocidad de salida de a lo menos 0,5 a 1,5 mL/min durante la nebulización activa; y/o

(c) de modo de administrar una dosis de 2,5 µg o más durante cuatro o menos maniobras de respiración.

21. El aerosol nebulizado de la reivindicación 19 o 20, **CARACTERIZADO** porque, por fase de inhalación, se emite un volumen predeterminado de aire sin aerosol inmediatamente después del aerosol, y donde la relación volumen de aerosol a volumen de aire sin aerosol no es mayor que alrededor de 85:15, y de preferencia no mayor que 75:25.

RESUMEN

El presente invento se refiere a métodos originales, composiciones y juegos de implementos útiles para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como hipertensión arterial pulmonar. En particular, se proporcionan composiciones de iloprost aerolizables para usar en terapia de inhalación. Su administración es por inhalación como bolo, fácil de usar, eficaz y bien tolerado por el paciente. La inhalación del bolo puede realizarse por ejemplo, usando un nebulizador eficaz basado en la tecnología de malla vibratoria.

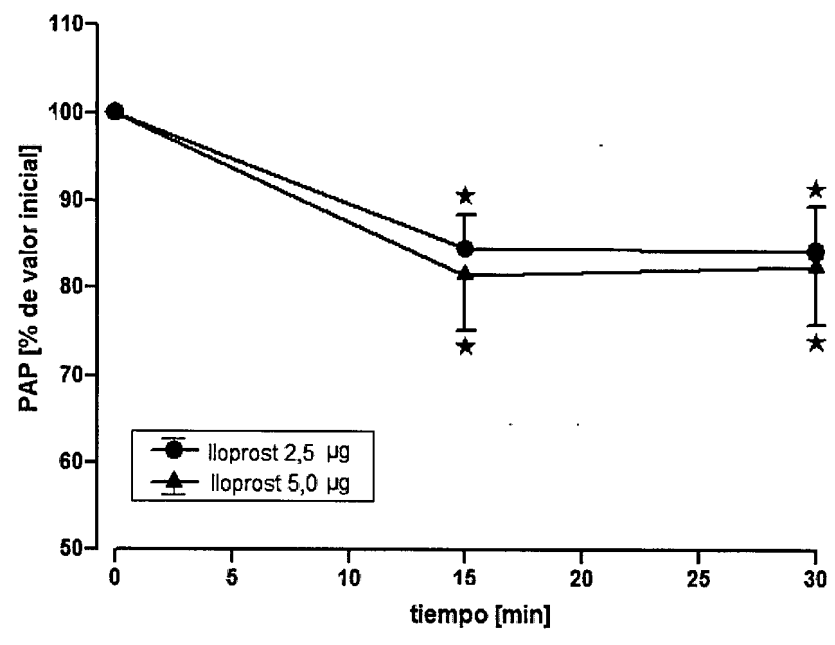


Fig. 1

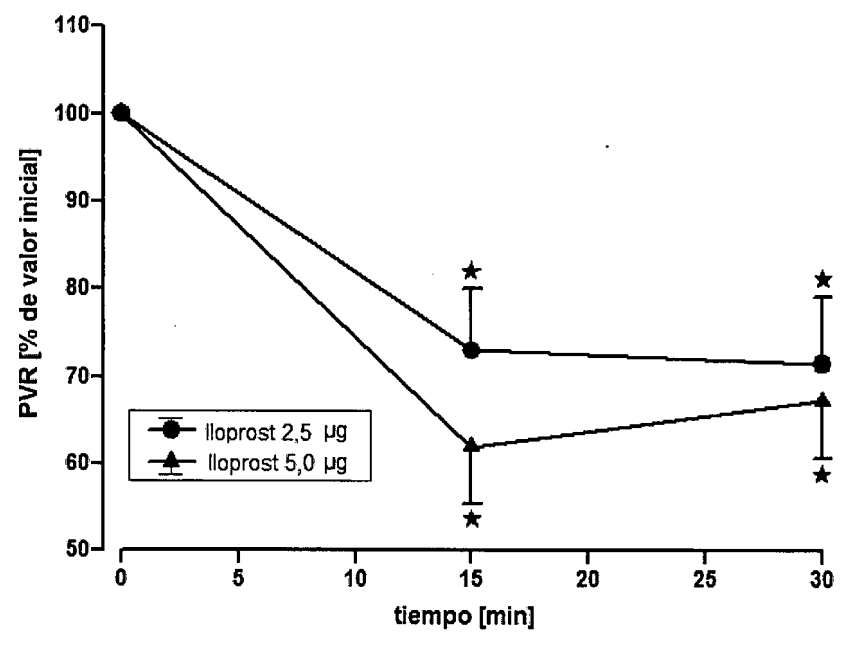


Fig. 2

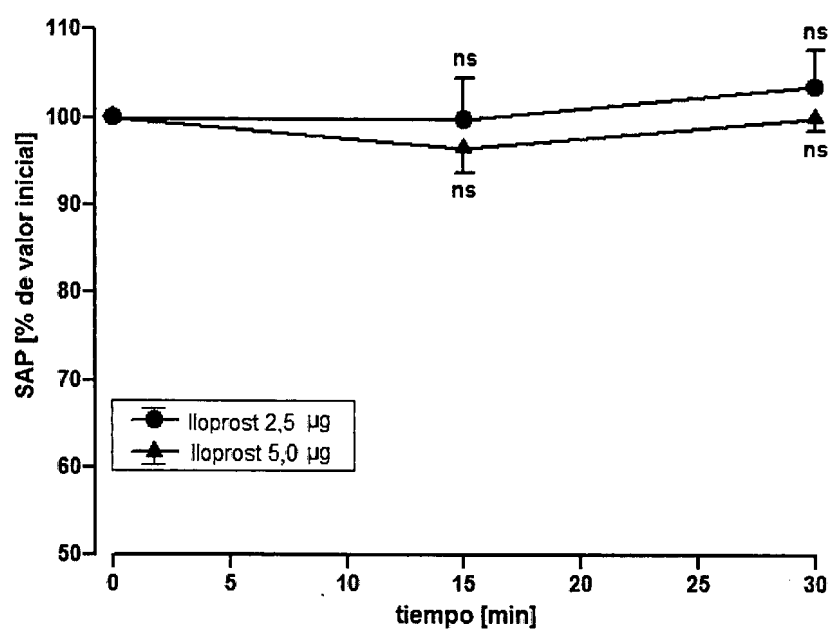


Fig. 3

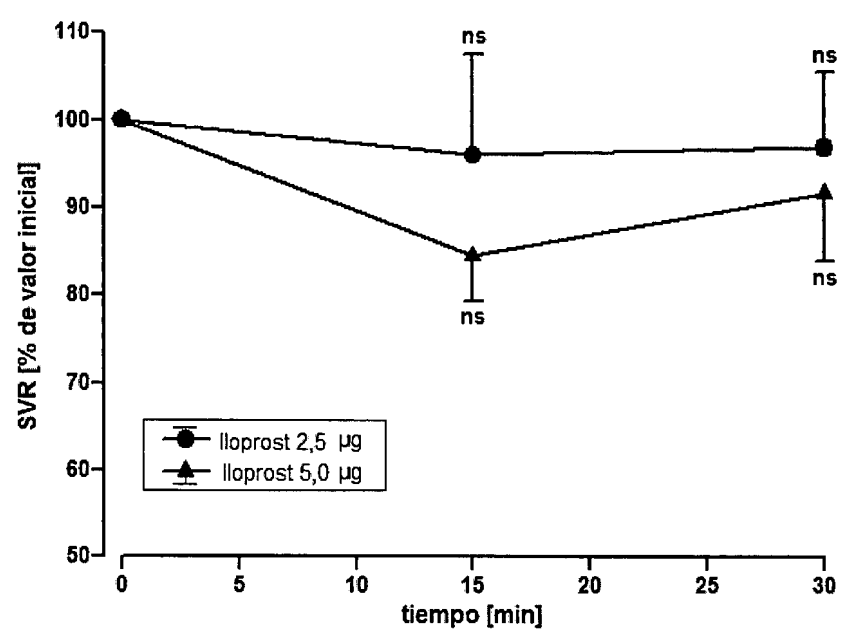


Fig. 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 103766

Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:23:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650540671	15/10/2013	13.950.000.00

*** 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. 13-251306- 00000-0000

Fecha: 2013-10-23 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

00201 20550-844-001-1

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

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

Octubre 15 de 2013 - 13:23:21

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 11163659.3 2011/04/26 EP (51) Int Cl: A61K 009/000 (71) Solicitante(s) ACTIVAERO GMBH (72) Inventor(es) TOBIAS GESSLER Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/26 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/26 No. de solicitud PCT//EP2012/057615 (87) Publicación internacional Fecha: 2012/11/01 N° publicación: WO 2012/146642 A1	
(54) Título: ADMINISTRACIÓN DE ILOPROST COMO BOLO DE AEROSOL	

Resumen:

El presente invento se refiere a métodos originales, composiciones y juegos de implementos útiles para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como hipertensión arterial pulmonar. En particular, se proporcionan composiciones de iloprost aerolizables para usar en terapia de inhalación. Su administración es por inhalación como bolo, fácil de usar, eficaz y bien tolerado por el paciente. La inhalación del bolo puede realizarse por ejemplo, usando un nebulizador eficaz basado en la tecnología de malla vibratoria.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-251306-00000-0000

Fecha: 2013-10-23 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59