



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-302538-00000-0000

Fecha: 2015-12-21 13:25:02 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Tra: 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 18

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

530

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

X

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA EL
SUMINISTRO POR VÍA RESPIRATORIA DE TRES O MÁS AGENTES ACTIVOS

A61K 9/00

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO 200 Saginaw Drive Redwood City, Estado de California, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO

22. BOGOTÁ, D.C., 21 DIC. 2015 2015



No. 15-302538-00000-0000

Fecha: 2015-12-21 13:25:02
Tra. 11 PATENTELIYI
Act 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR NULVASCR: radicación
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios. 18
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIADIRECCIÓN 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/ US2014/039234	Fecha 22/05/2014
Publicación Internacional No.		WO 2014/190204 A1	Fecha 27/11/2014
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA EL SUMINISTRO POR VÍA RESPIRATORIA DE TRES O MÁS AGENTES ACTIVOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 9/00			
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
PAIS			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Colin REISNER - Patrick FitzGerald DARKEN - David LECHUGA-		US
2	BALLESTEROS - Vidya B. JOSHI - Sarvajna Kumar DWIVEDI		US
3			US
4			US
5			US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1	US	NJ	Randolph 11 Tamari Court
2	US	PA	Maple Glenn 1664 Butler Pike
3	US	CA	San Jose 1879 Blossom Hill Road
4	US	CA	Redwood City 812 Seal Pointe Drive
5	US	CA	Redwood City 409 Whisper Lane
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 GIBSONE		IDENTIFICACION	
		C.C. 79.397.879 de TP 68.995 de 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
PAIS		Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33)PAIS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	E.U.A.			
2			61/826,424	22.05.2013
3				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
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,				
☐ 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	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ 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			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.				
☐ 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	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ 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.	157932	Fecha.
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)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1	☒ Descripción	No. De folios:	9	☒ Poderes, si fuera el caso.
2	☒ Reivindicaciones	No. Reivindicaciones:	10	☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
3	☒ Dibujos y/o figuras	No. Folios:	11	☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
4	☒ Resumen		12	☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
5	☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso		13	☐ Reducción de tasas
6	☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7	☒ Arte final 12 x 12		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea	
8	☒ Anexo formato digital		☐ 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 regido vigente en Cámara de comercio	
			☐ Hoja de información complementaria	
			☐ Otros, especificar	
			16	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
			17	☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
			18	☐ Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
			19	☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

Castillo Grau & Associates

Law Offices
P.O. Box 251473
Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER

(1)

domiciliado en (2)

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, de Registros Sanitarios, Nombres de Dominio, Variedades Vegetales, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)

Firma/Signature *Sarvajna Kumar Dwivedi*
Sarvajna Kumar Dwivedi
Co-Founder and Chief Scientific Officer
Corporate Seal to be Affixed

POWER OF ATTORNEY

(1) PEARL THERAPEUTICS, INC.

domiciled in (2) 200 Saginaw Drive
Redwood City, California 94063
USA

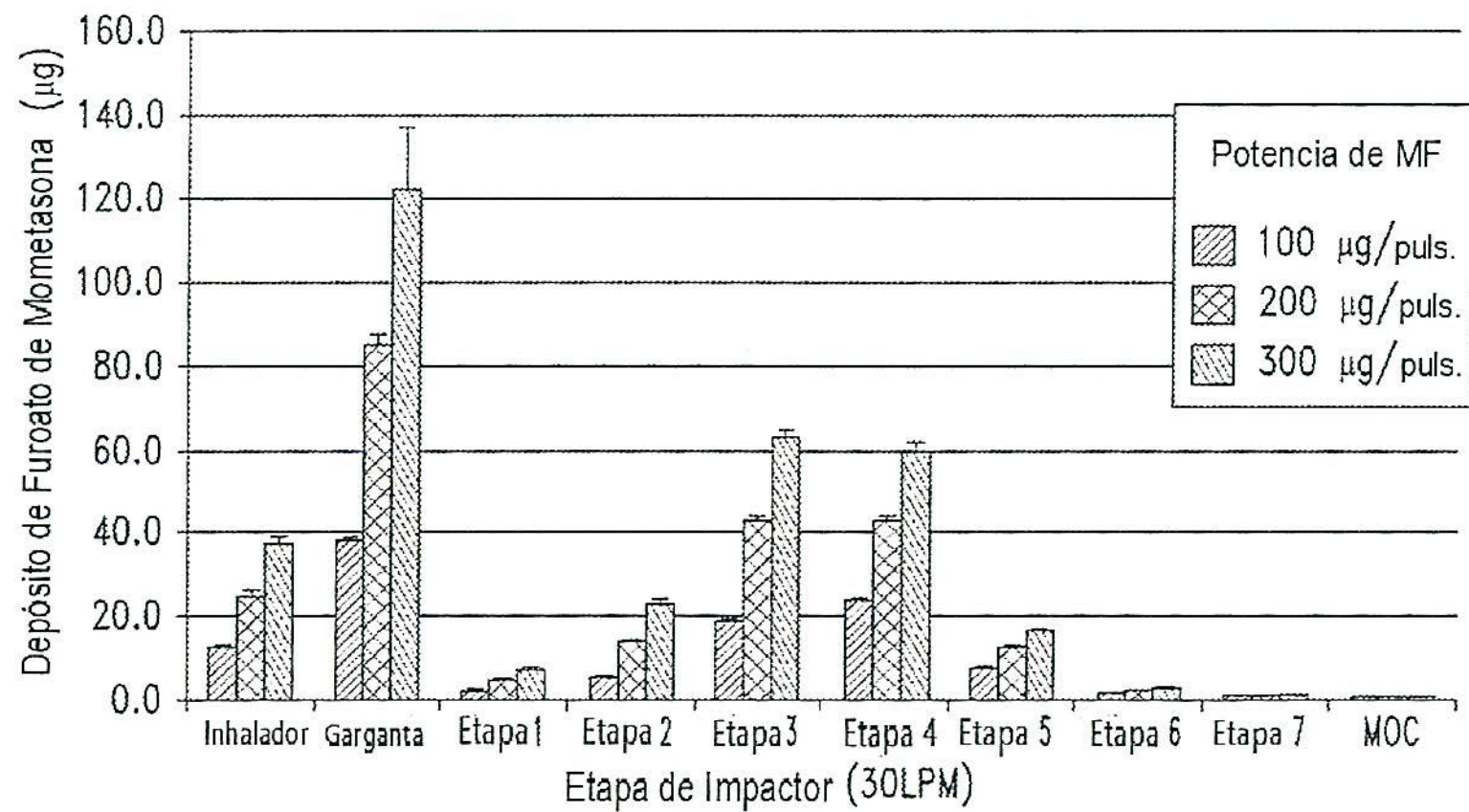
hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, Health and Sanitary Registrations, Domain Names, Plant Varieties, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)

November 30, 2013



*FIG. 1*

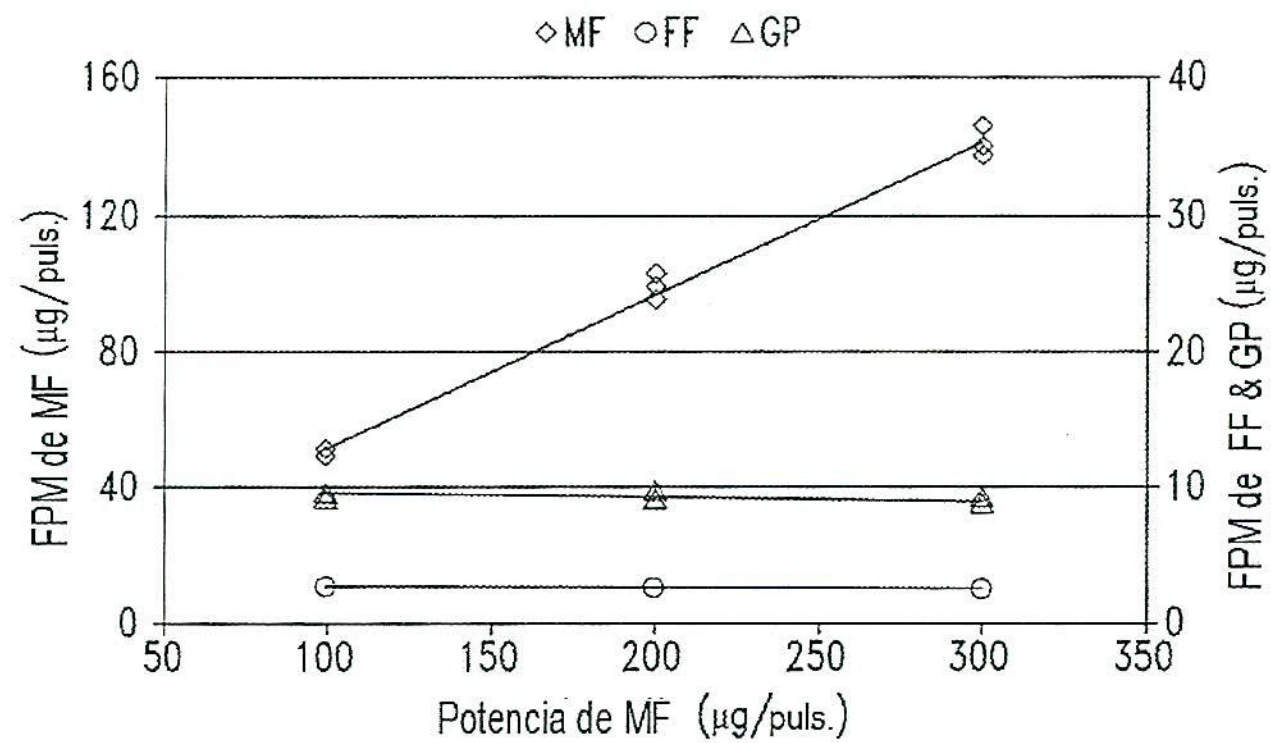


FIG. 2

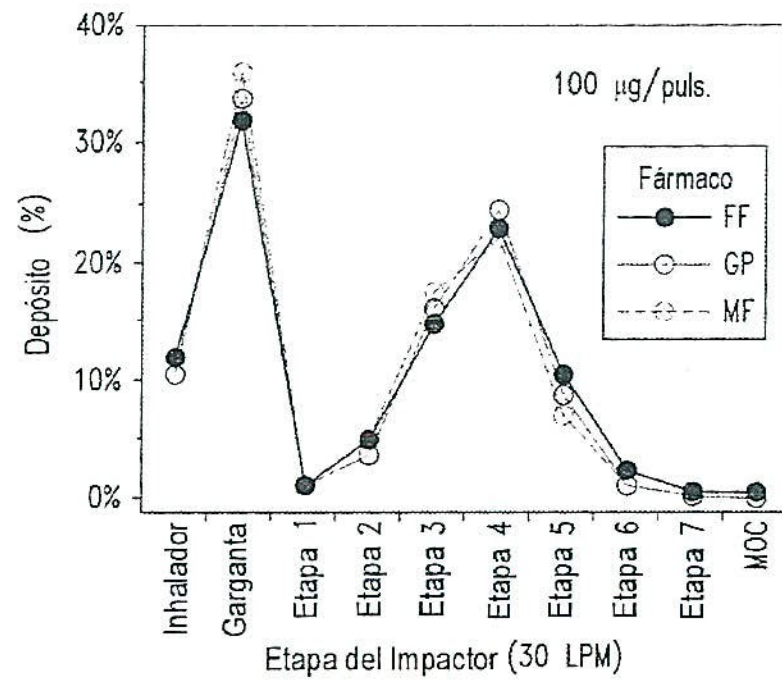


FIG. 3A

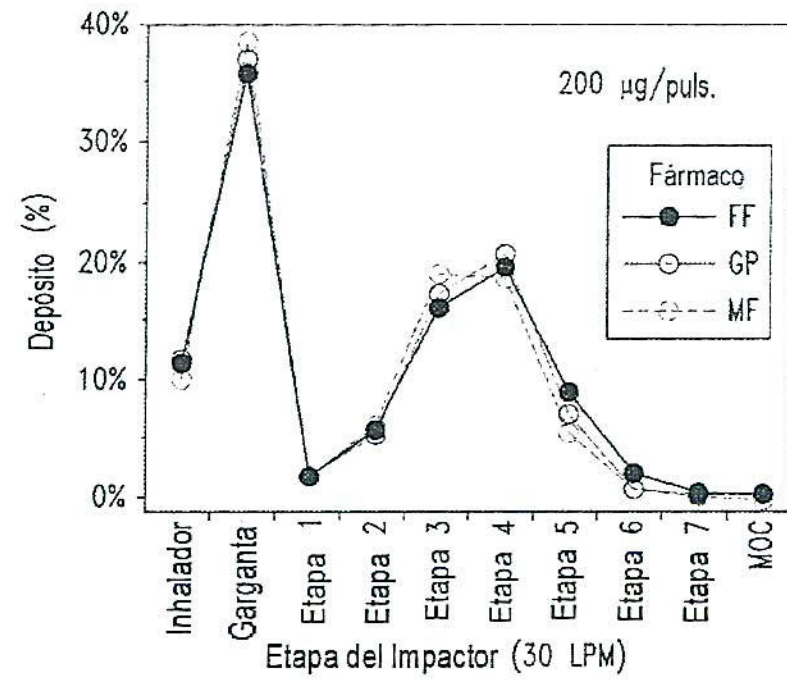


FIG. 3B

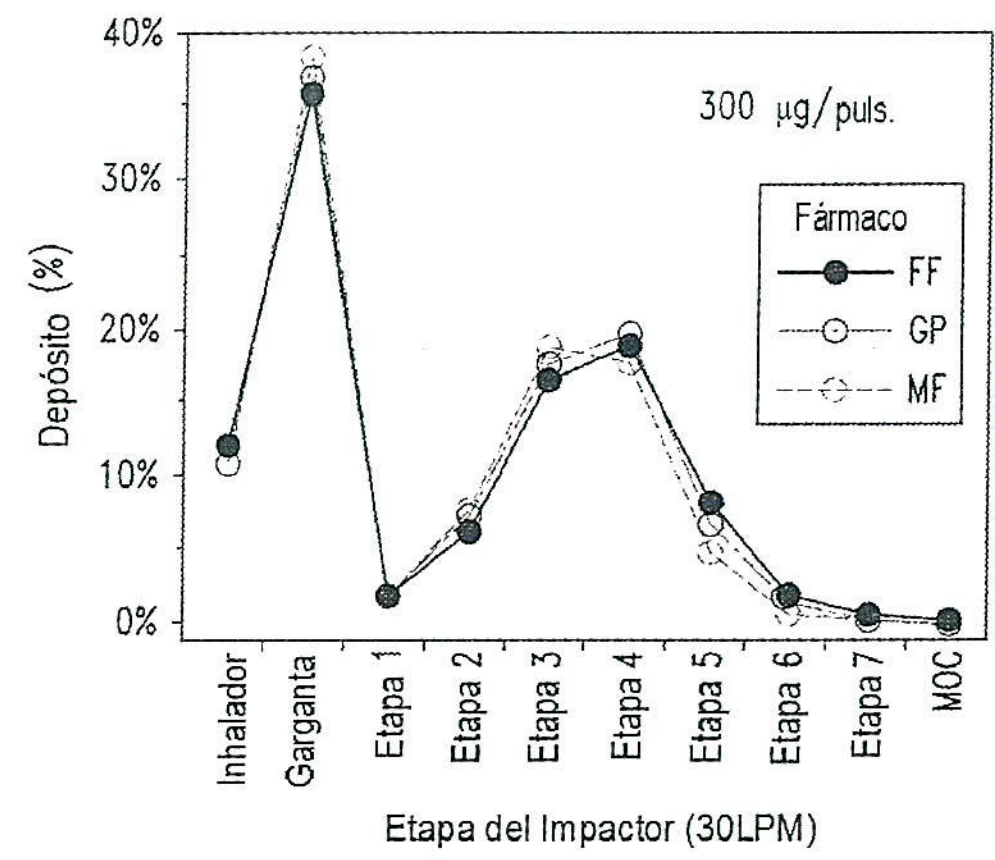


FIG. 3C

[Handwritten signature]

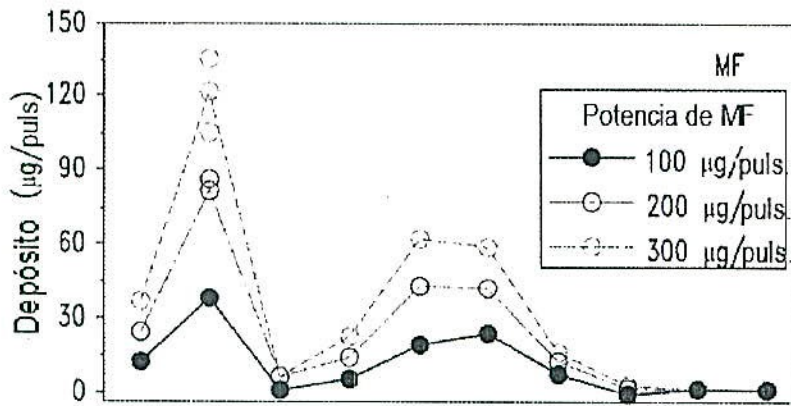


FIG. 4A

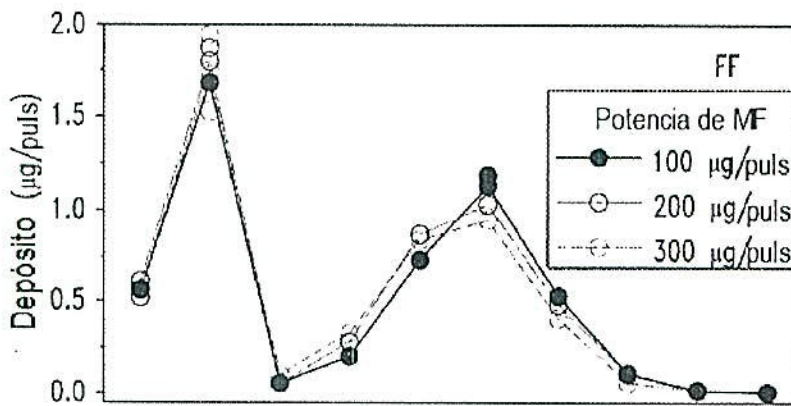


FIG. 4B

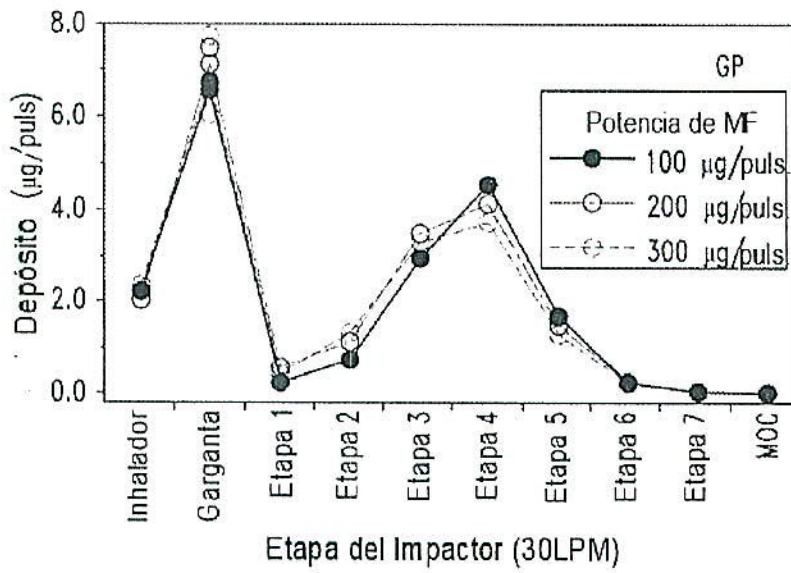
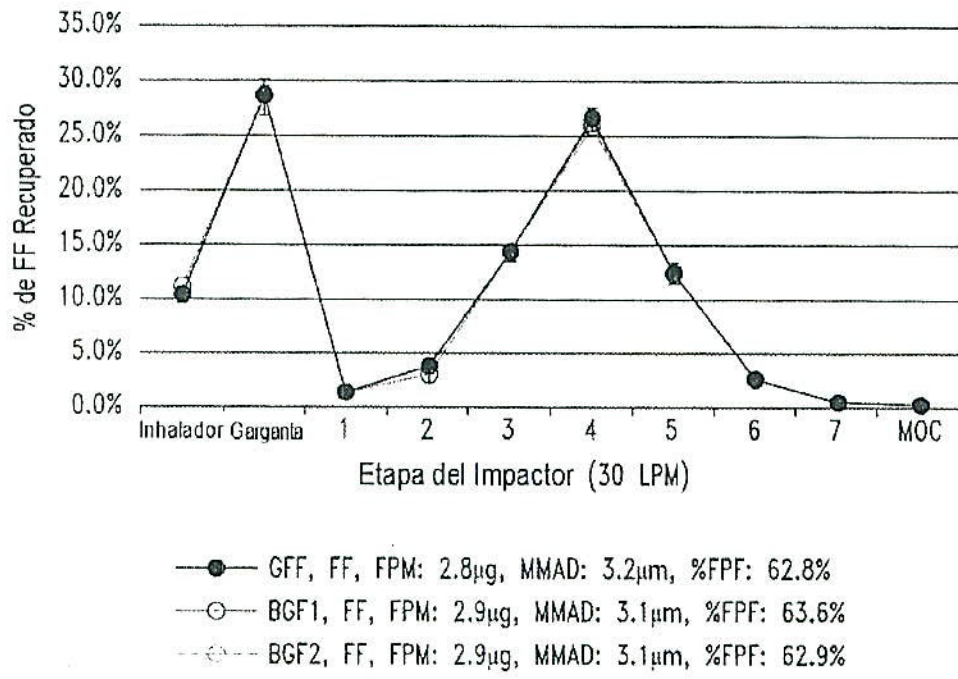


FIG. 4C

*FIG. 5*

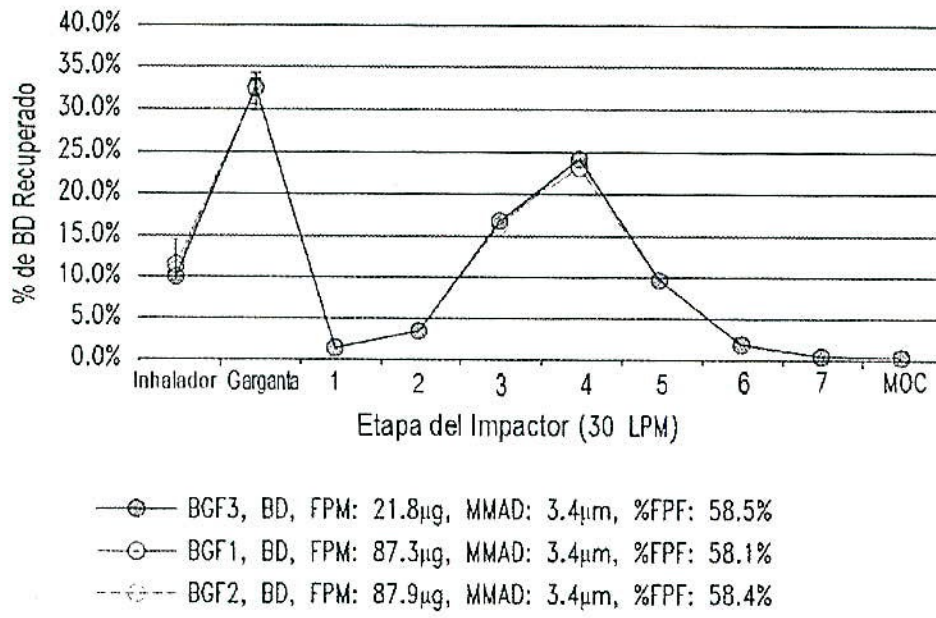


FIG. 6

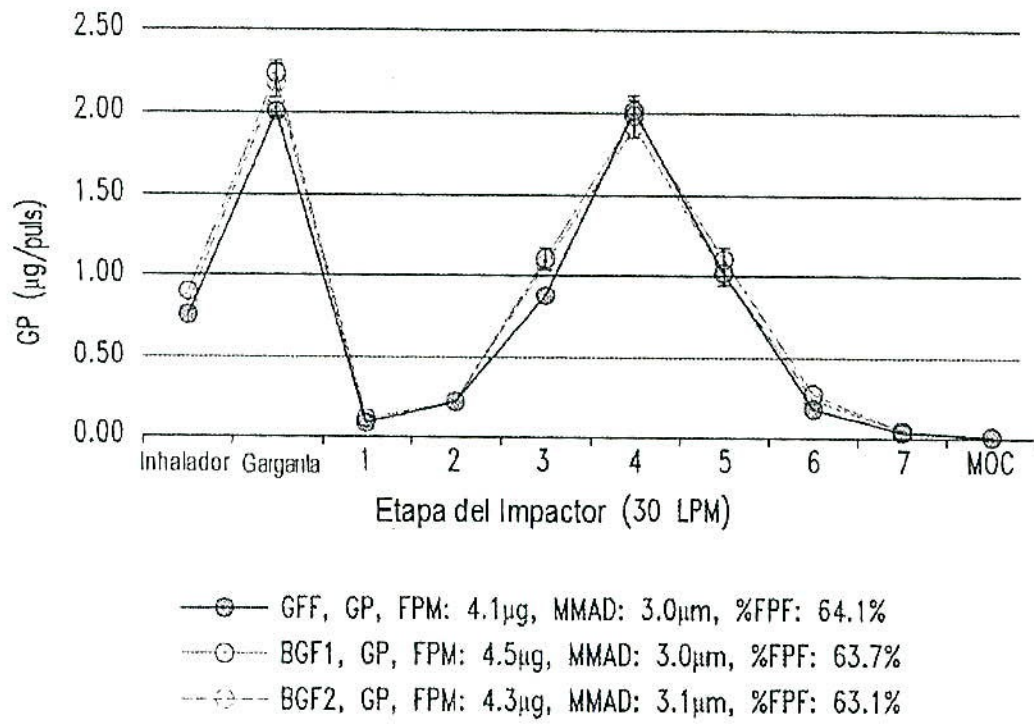


FIG. 7

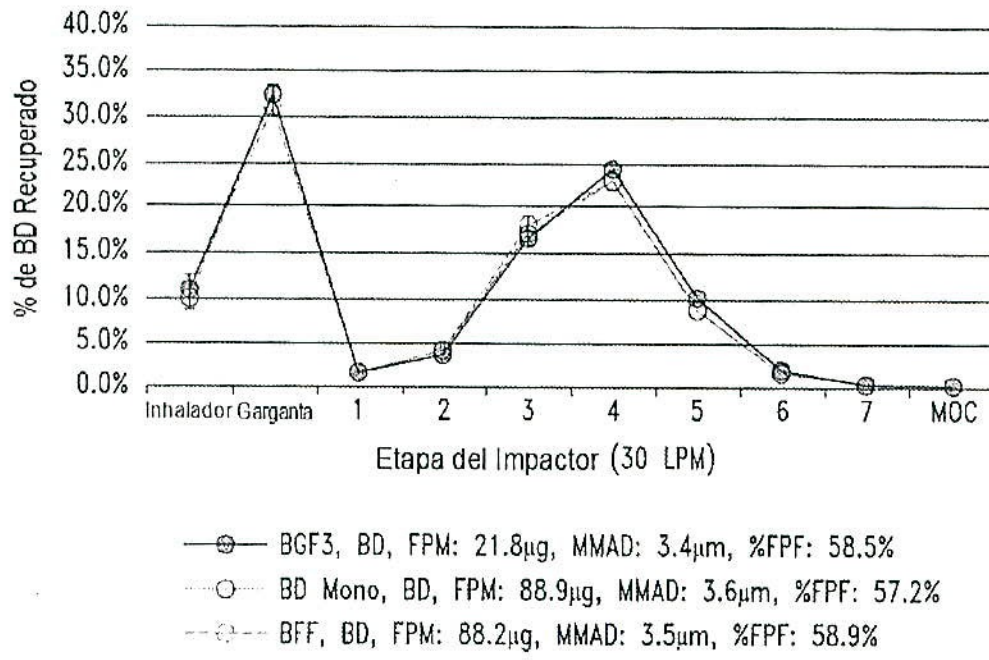


FIG. 8

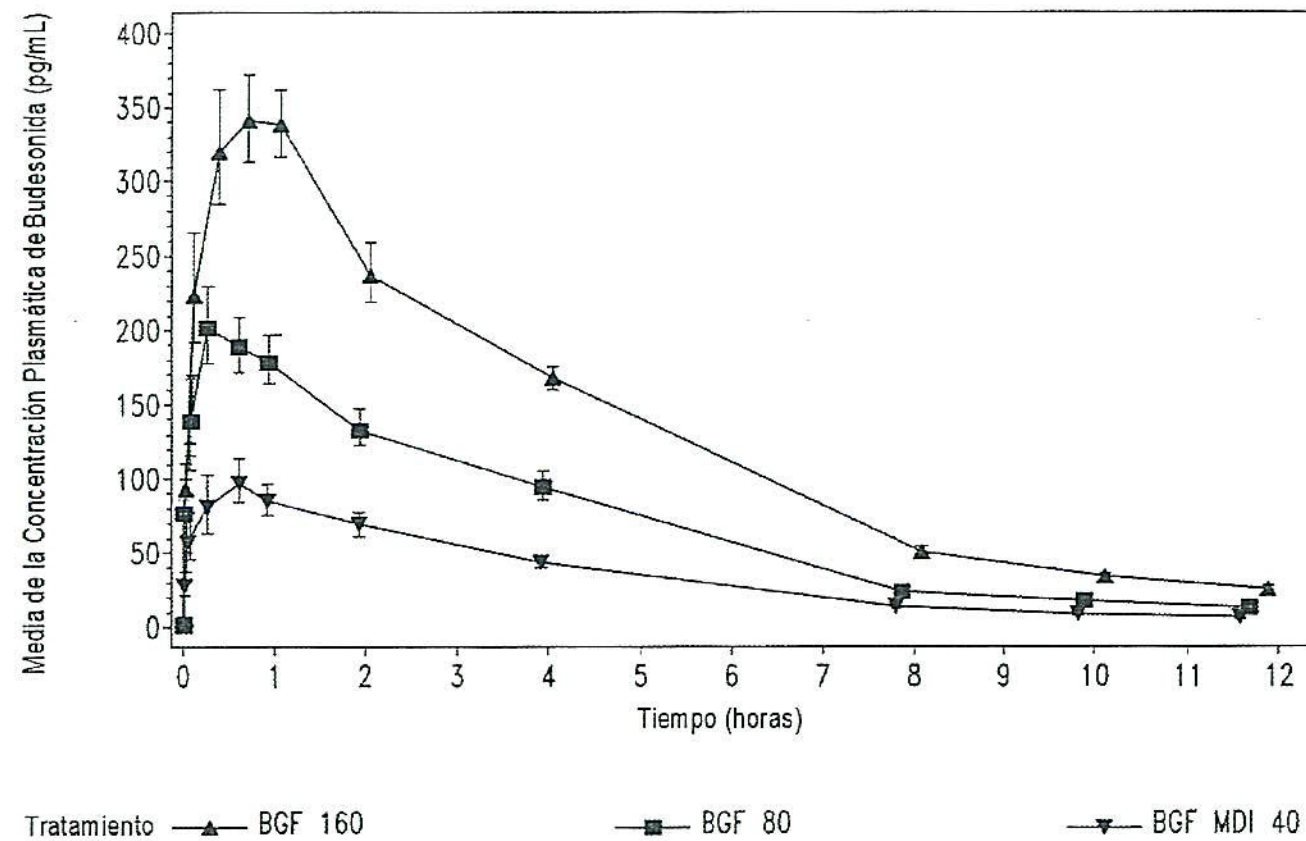


FIG. 9

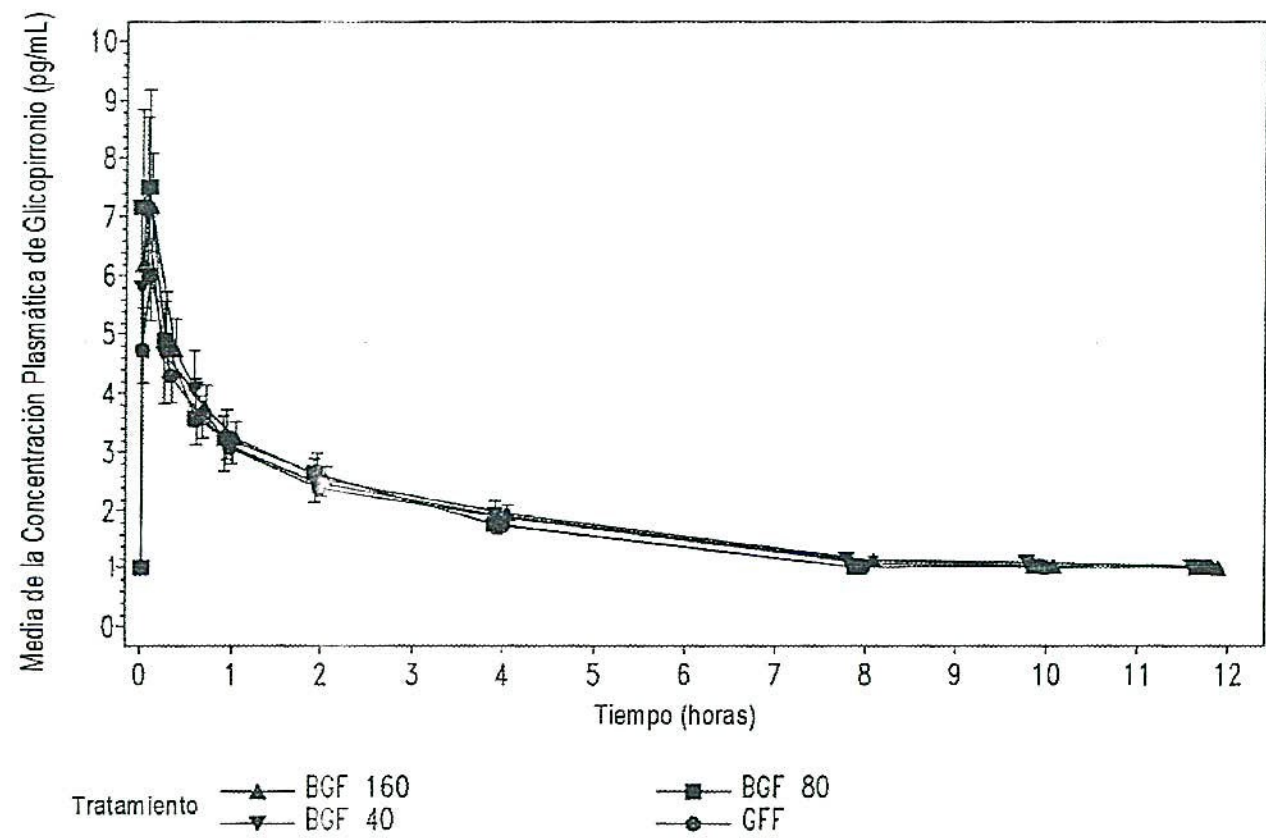


FIG. 10

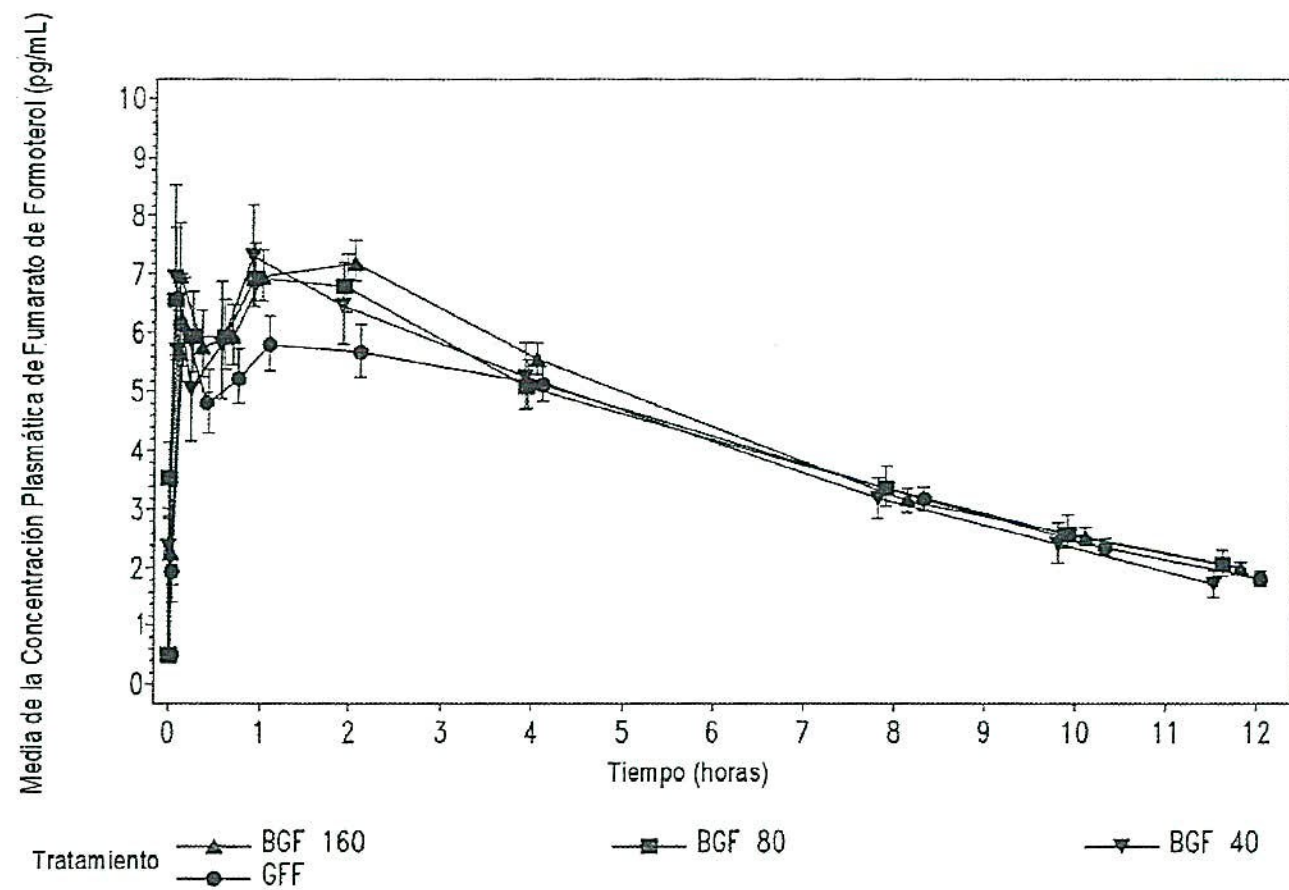


FIG. 11

S

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>16</u>
---	---	-------------------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código	2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA			
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:	
Expediente: <u>15-302538-0</u>		Solicitante / <i>Quejoso</i> / Demandante / otros.	
Prueba excluida: <u>CD</u>			
Nº. de Pruebas excluidas: <u>1</u>			
Fecha de emisión de la Prueba:			
UBICACION DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO			
Nº. de bloque:		Otras especificaciones:	
Nº. de rodante:			
Nº. de estante:			
Nº. de archivador:			
Nº. de entrepaño:			
Nº. de gaveta:			
Nº. de caja:			
IMPORTANTE: - El material gráfico o <i>especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo</i> a las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.			
Observaciones:		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro	
<u>El CD contiene 1 Archivo PDF procesado y cargado al sistema.</u>		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

17
18Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 137932

Bogotá D.C., Diciembre 21 de 2015 - 13:09:05

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	756003706	21/12/2015	1.444.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	530.000.00	530.000.00
			\$530.000.00

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-302538-00000-0000

Fecha: 2015-12-21 13:25:02
Tra: 11 PATENTE IYII
Act: 411 PRESENTACIONDep: 2020 DIR NUEVASCH
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

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

Diciembre 21 de 2015 - 13:09:06



No. 15-302538- -00000-0000

Fecha: 2015-12-21 13:25:02
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve. 378 FASE NACIONAL I
Folios: 18



A.

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 ☐

COMPOSICIONES, MÉTODOS Y SISTEMAS PARA EL SUMINISTRO POR VÍA RESPIRATORIA DE TRES O MÁS AGENTES ACTIVOS

Campo técnico

[1] La presente descripción se refiere en general a composiciones, métodos y sistemas adecuados para el suministro por vía respiratoria de tres o más agentes activos. En ciertas formas de realización, la presente descripción se refiere a composiciones, métodos y sistemas adecuados para el suministro por vía respiratoria de los tres agentes activos, en donde los agentes activos incluyen un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS).

Breve descripción de los dibujos

[2] La figura 1 proporciona datos de impacto en cascada para el furoato de mometasona suministrado desde tres diferentes composiciones en co-suspensión triple descritas en el Ejemplo 1.

[3] La Figura 2 proporciona un gráfico que ilustra la masa de partículas finas (FPM) de furoato de mometasona, glicopirrolato, y fumarato de formoterol suministrados desde las tres diferentes composiciones en co-suspensión triple descritas en el Ejemplo 1.

[4] La Figura 3 proporciona datos de impacto en cascada para el furoato de mometasona, glicopirrolato, y fumarato de formoterol suministrados desde las tres composiciones en co-suspensión descritas en el Ejemplo 1, en donde la figura 3A proporciona datos de impacto en cascada para la composición formulada para proporcionar una dosis suministrada de 100 μg de furoato de mometasona por pulsación de MDI, la figura 3B proporcionar datos de impacto en cascada para la composición formulada para proporcionar una dosis suministrada de 200 μg de furoato de mometasona por pulsación de MDI, y la Figura 3C proporciona datos de impacto en cascada para la composición formulada para proporcionar una dosis suministrada de 300 μg de furoato de mometasona pulsación de MDI.

[5] La Figura 4 proporciona datos de impacto en cascada que ilustran la linealidad de la dosis para cada uno de los agentes activos furoato de mometasona, glicopirrolato, y fumarato de formoterol suministrados desde las tres composiciones en co-suspensión triple diferentes descritas en el Ejemplo 1, en donde la figura 4A proporciona datos de impacto en cascada para el furoato de mometasona suministrado desde cada una de las tres composiciones, la Figura 4B proporciona datos de impacto en cascada para el fumarato de formoterol suministrado desde cada una de las tres composiciones, y la Figura 4C proporcionar datos de impacto en cascada para el glicopirrolato suministrado desde cada una de las tres composiciones.

[6] La Figura 5 proporciona perfiles de impacto en cascada y las características de aerosol del fumarato de formoterol suministrado desde las composiciones GFF, BGF1, y BGF2 descritas en el Ejemplo 2.

[7] La Figura 6 proporciona perfiles de impacto en cascada y las características de aerosol para la budesonida suministrada desde las composiciones BGF1, BGF2, y BGF3 descritas en el Ejemplo 2.

[8] La Figura 7 proporciona perfiles de impacto en cascada y las características de aerosol para el glicopirronio suministrado desde las composiciones GFF, BGF1, y BGF2 descritas en el Ejemplo 2.

[9] La Figura 8 proporciona perfiles de impacto en cascada y las características de aerosol para la budesonida suministrada desde las composiciones BGF3, BD Mono, y BFF descritas en el Ejemplo 2.

[10] La Figura 9 proporciona un gráfico que ilustra la media geométrica de la concentración plasmática en el tiempo de la budesonida administrada a pacientes como parte de un ensayo clínico usando diversas formulaciones, incluyendo composiciones en co-suspensión triple de acuerdo con la presente descripción.

[11] La Figura 10 proporciona un gráfico que ilustra la concentración plasmática media geométrica en el tiempo de glicopirronio administrado a pacientes como parte de un ensayo clínico usando diversas formulaciones, incluyendo composiciones en co-suspensión triple de acuerdo con la presente descripción.

[12] La Figura 11 proporciona un gráfico que ilustra la concentración plasmática media geométrica en el tiempo de formoterol administrado a pacientes como parte de un ensayo clínico usando diversas formulaciones, incluyendo composiciones en co-suspensión triple de acuerdo con la presente descripción.

Descripción detallada

[13] La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas, sistemas y métodos adecuados para el suministro por vía respiratoria de tres o más agentes activos a través de un MDI. En ciertas formas de realización, al menos uno de los agentes activos se selecciona entre los agentes LAMA, LABA, e ICS. En formas de realización más particulares, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen tres agentes activos, incluyendo un agente activo LAMA, un agente activo LABA, y un agente activo ICS. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse para el suministro por vía respiratoria a través de un MDI. En el presente documento también se describen sistemas de MDI para la entrega de tres o más agentes activos, así como también métodos para preparar las composiciones y los sistemas descritos en el presente documento.

[14] Las enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC") y el asma, son una de las principales causas de muerte en la mayoría de los países, y la prevalencia de la enfermedad pulmonar está aumentando. Las enfermedades pulmonares se caracterizan típicamente por una limitación del flujo de aire hacia y/o dentro de los pulmones, y a menudo son enfermedades multicomponente. En el caso de la EPOC, la

capacidad pulmonar disminuida es generalmente progresiva y, usando los tratamientos disponibles, no completamente reversible. Los pacientes que sufren de enfermedad pulmonar también pueden experimentar exacerbaciones agudas de su condición, sobre todo en las últimas etapas de una enfermedad progresiva. Estas exacerbaciones agudas pueden tener impactos negativos significativos sobre la calidad de vida y la capacidad de participar en las actividades diarias del paciente. Los efectos de las enfermedades y trastornos pulmonares pueden variar incluso a lo largo de cada día. Por ejemplo, los pacientes con EPOC notifican que sus síntomas, como dificultad respiratoria grave y la limitación acompañante en la actividad física, son más problemáticos en las mañanas.

[15] Los enfoques terapéuticos que utilizan una combinación de agentes activos pueden proporcionar beneficios clínicos adicionales a los asociados con cada agente activo solo. En particular, las terapias de combinación que utilizan los agentes activos LAMA, LABA e ICS pueden proporcionar un mejor manejo a largo plazo de la enfermedad pulmonar severa. Una formulación farmacéutica y sistema de suministro capaces de realizar el suministro por vía respiratoria de una combinación fija de los agentes activos LAMA, LABA, e ICS puede proporcionar los beneficios terapéuticos disponibles de un régimen terapéutico que incluye las tres clases de agentes activos, al mismo tiempo que también funciona de manera tal que aumenta la comodidad y el cumplimiento del paciente. Sin embargo, para obtener la aprobación del producto de combinación en el contexto del suministro por vía respiratoria, se espera que los agentes activos en los productos de combinación fija tengan propiedades de aerosol y capacidad de suministro comparables (por ejemplo, medidas *in vitro* a través de perfiles aerodinámicos de impactadores de cascada) a las de los productos de monoterapia de los mismos agentes activos, de tal manera que el desempeño clínico potencial de la combinación se pueda evaluar en relación a los agentes activos de sus componentes, sin efectos confusivos debido a las diferencias de suministro entre los fármacos, los que a menudo se introducen mediante la combinación de agentes activos (es decir, sin un efecto de coformulación).

[16] Tal como se usa en el presente documento, el término “combinación fija” se refiere a una combinación de tres o más agentes activos incluidos dentro de una única formulación farmacéutica, de tal manera que cada uno de los tres o más agentes activos se suministran simultáneamente con la administración de la formulación farmacéutica. En formas de realización particulares, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento son formulaciones en suspensión que incluyen una combinación fija de un agente activo LAMA, un agente activo LABA, y un agente activo ICS y son adecuadas para el suministro por vía respiratoria de los agentes activos combinados a un paciente a través de inhalador de dosis medidas (“MDI”).

[17] La formulación de composiciones farmacéuticas que incorpora tres o más agentes activos es un reto debido a las interacciones impredecibles o inesperadas entre los agentes activos o a los cambios en las formulaciones resultantes de la incorporación de agentes activos adicionales. Tales interacciones se conocen generalmente como “efectos de coformulación” o

un “efecto de coformulación”. En el contexto de las formulaciones en suspensión suministradas desde un MDI, un efecto de coformulación puede manifestarse mediante, por ejemplo, una desviación de la similitud entre una formulación que incluye un solo agente activo y una formulación que incluye una combinación de dos o más agentes activos en una o más de las siguientes áreas: las características de distribución de tamaño de partícula y/o aerosol proporcionadas por la formulación; uniformidad de la dosis suministrada para uno o más de los agentes activos; capacidad de suministro o absorción de uno o más de los agentes activos; y la proporcionalidad de la dosis observada para uno o más de los agentes activos. Las interacciones farmacológicas son un tipo de efecto de coformulación que puede ser particularmente difícil de superar. Como se usa en el presente documento, “interacción fármaco-fármaco” se refiere a un cambio en el efecto de un primer fármaco cuando el fármaco se administra primero con uno o más fármacos adicionales. El cambio resultante de una interacción fármaco-fármaco puede ser un aumento o una disminución en la acción del fármaco, un cambio en la tasa de absorción del fármaco, un cambio en la cantidad de fármaco absorbido en el cuerpo, u otros cambios en las características farmacodinámicas o farmacocinéticas del fármaco.

[18] En formas de realización específicas, las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento evitan los efectos de coformulación asociados con formulaciones de combinación que incluyen tres materiales diferentes de agente activo en suspensión dentro de una sola formulación. En formas de realización particulares, se han encontrado las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento exhiben una falta de efectos de coformulación, incluso cuando cada uno de los diferentes agentes activos que se suministran se incluye en la composición en suspensión en concentraciones que varían ampliamente (por ejemplo, para facilitar el suministro simultáneo de diferentes dosis de cada uno de los agentes activos tras el accionamiento de un inhalador de dosis medida). Las formas de realización de las composiciones descritas en el presente documento evitan los efectos de coformulación para cada uno de los agentes activos contenidos en las mismas. En algunas de tales formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento proporcionan características de fracción de partículas finas (“FPF”, sigla en inglés de *fine particle fraction*), masa de partículas finas (“FPM”, sigla en inglés de *fine particle mass*), uniformidad de dosis suministrada (“DDU”, sigla en inglés de *delivered dose uniformity*), área bajo la curva (“AUC₀₋₁₂”, sigla en inglés de *area under the curve*) y la concentración plasmática máxima (“C_{max}”), características que no se desvían de las logradas por una formulación comparable que sólo incluye uno o dos de los agentes activos seleccionados.

[19] La falta de un efecto de coformulación se puede evaluar *in vivo* o *in vitro*. La falta de un efecto de coformulación puede ser evidenciada para un agente activo seleccionado, donde una o más características farmacocinéticas del agente activo suministrados desde una formulación de combinación no se desvían de las conseguidas cuando el agente activo se formula como un solo agente activo a la misma dosis y se suministra a través de la misma vía de administración utilizando una formulación comparable. Además o alternativamente, en el

presente contexto, la falta de un efecto de coformulación puede ser evidenciada para un agente activo seleccionado, donde uno o más de la estabilidad física, estabilidad química, y propiedades de aerosol de una formulación de suspensión que contiene el agente activo en combinación con uno o más agentes activos adicionales no se desvían de las conseguidas cuando el agente activo se formula como un solo agente activo a la misma dosis y se suministra a través de la misma vía de administración utilizando una formulación comparable.

[20] Tal como se usa en el presente documento, las frases “no se desvían” o “no se desvía” significa que, para un parámetro dado, el desempeño conseguido por una formulación de combinación es de $\pm 20\%$ del conseguido por una formulación comparable que incluye sólo uno de los agentes activos incluidos en la formulación de combinación. En ciertas formas de realización, el desempeño conseguido por una formulación de combinación no varía del conseguido por una formulación comparable que incluye sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación. Por ejemplo, una co-suspensión como la que se describe en el presente documento, que incluye tres o más agentes activos, se considera que no exhibe ningún efecto de coformulación para un parámetro de desempeño dado (por ejemplo, FPF, FPM, DDU, AUC_{0-12} , C_{max} , estabilidad química, estabilidad física y/o proporcionalidad de la dosis) cuando el desempeño conseguido por la co-suspensión en combinación para el parámetro seleccionado es de $\pm 20\%$ del conseguido por una formulación comparable que incluye sólo un agente activo individual. En algunas formas de realización, se considera que una co-suspensión que incluye tres o más agentes activos no exhibe ningún efecto de coformulación para un parámetro de desempeño dado, cuando el desempeño conseguido por la co-suspensión en combinación para el parámetro seleccionado está dentro de $\pm 15\%$ del conseguido por una formulación comparable que incluye sólo un agente activo individual. En todavía otras formas de realización, se considera que una co-suspensión que incluye tres o más agentes activos no exhibe ningún efecto de coformulación para un parámetro de desempeño dado, cuando el desempeño conseguido por la co-suspensión en combinación para el parámetro seleccionado está dentro de $\pm 10\%$ del conseguido por una formulación comparable que incluye sólo un agente activo individual. En ciertas formas de realización, con respecto a cada agente activo a una dosis dada, las composiciones en co-suspensión de combinación descritas no exhiben una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las formulaciones comparables que incluyen sólo uno de los agentes activos incluidos en la combinación en una o más de FPF, FPM, DDU, AUC_{0-12} , C_{max} , estabilidad química, estabilidad física y/o proporcionalidad de la dosis.

[21] En formas de realización específicas, los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar susceptible de tratamiento mediante el suministro por vía respiratoria de una composición en co-suspensión como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las composiciones, métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias u obstructivas. En ciertas formas de realización, las composiciones, métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden usarse para tratar pacientes

que sufren de una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia a otra terapia con fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, y cualquier otra enfermedad respiratoria, estado, rasgo, genotipo o fenotipo que puedan responder a la administración de, por ejemplo, un agente activo LAMA, LABA, ICS, u otro agente activo como se describe en el presente documento, ya sea, solos o en combinación con otras terapias. En ciertas formas de realización, las composiciones, sistemas y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar la inflamación pulmonar y la obstrucción asociada con la fibrosis quística.

[22] Se entenderá fácilmente que las formas de realización, tal como se describe generalmente en el presente documento, son ejemplos. La siguiente descripción más detallada de diversas formas de realización no está destinada a limitar el alcance de la presente descripción, sino que es meramente representativa de diversas formas de realización. Como tal, los detalles específicos citados en esta memoria descriptiva pueden incluir materia patentable de manera independiente. Además, el orden de las etapas o las acciones de los métodos descritos en conexión con las formas de realización descritas en el presente documento puede ser cambiado por los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la presente descripción. En otras palabras, a menos que se requiera un orden específico de las etapas o acciones para el correcto funcionamiento de la forma realización, el orden o el uso de las etapas o acciones específicas pueden ser modificado.

I. Definiciones

[23] Salvo que se defina específicamente lo contrario, los términos técnicos, como se usan en el presente documento, tienen su significado normal que se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente en aras de la claridad.

[24] El término “agente activo” se usa aquí para incluir cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que puede usarse en, o administrarse a, un ser humano o animal para cualquier propósito, incluyendo agentes terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, de diagnóstico, cosméticos y agentes profilácticos e inmunomoduladores. El término “agente activo” se puede utilizar de manera intercambiable con los términos, “fármaco”, “agente farmacéutico”, “medicamento”, “sustancias con actividad farmacológica” o “agente terapéutico”. En el presente documento el “agente activo” también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que no son generalmente considerados terapéuticos.

[25] Tal como se usa en el presente documento, el término “asma” se refiere al asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El asma también debe entenderse como que abarca el síndrome sibilante-infantil.

[26] Los términos “asociado”, “asociado con” o “asociación” se refieren a una interacción o relación entre una entidad química, composición, o estructura en una condición de proximidad a una superficie, tal como la superficie de otra entidad química, composición, o estructura. La asociación incluye, por ejemplo, la adhesión, la atracción electrostática, interacciones de Lifshitz-van der Waals e interacciones polares. Como se usa en el presente documento, “adherirse” o “adherencia” o “adhesión” es una forma de asociación y se utiliza como un término genérico para todas las fuerzas que tienden a causar que una partícula o masa que se sienta atraída por una superficie. La “adhesión” también se refiere a reunir y mantener las partículas en contacto unas con otras, de manera que no haya sustancialmente ninguna separación visible entre las partículas debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente bajo condiciones normales. En una forma de realización, el término “adherir” abarca una partícula que se fija o se une a una superficie. Las condiciones normales pueden incluir el almacenamiento a temperatura ambiente o bajo una fuerza de aceleración debida a la gravedad. Como se describe en el presente documento, las partículas de agente activo puede asociarse con partículas en suspensión para formar una co-suspensión, en donde no hay sustancialmente ninguna separación visible entre las partículas en suspensión y las partículas de agente activo o floculados de las mismas, debido a diferencias en la flotabilidad dentro de un propelente.

[27] Tal como se usa en el presente documento “AUC₀₋₁₂” se refiere al área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (“AUC”) durante las primeras 12 horas después de la administración. El AUC₀₋₁₂ es ampliamente utilizada en la técnica como una medida de la exposición al fármaco. Las medidas de AUC, incluyendo AUC₀₋₁₂, son un parámetro aceptado para la comparación de productos farmacéuticos, tales como en estudios de bioequivalencia y/o biodisponibilidad.

[28] Los términos “químicamente estable” y “estabilidad química” se refieren a formulaciones en co-suspensión en las que los productos de degradación individuales de un agente activo se mantienen por debajo de los límites especificados por los requisitos reglamentarios durante la vida útil del producto para uso humano (por ejemplo, 1% del total área del pico cromatográfico según la guía Q3B (R2) de ICH) y tienen un balance de masa aceptable (por ejemplo, como se define en la guía Q1E de ICH) entre el ensayo de agente activo y los productos totales de degradación.

[29] El término “C_{max}” se refiere a la concentración máxima o pico en concentración plasmática de un agente activo seleccionado tras su administración. La “C_{max}” es ampliamente utilizada en la técnica como una medida de la exposición al fármaco y la comparabilidad del producto farmacológico. Por ejemplo, la C_{max} es un parámetro estándar que se mide al comparar la biodisponibilidad de un agente activo y la bioequivalencia de diferentes productos farmacéuticos.

[30] Tal como se usa en el presente documento, los términos “EPOC” (“COPD” por sus siglas en inglés) y “enfermedad pulmonar obstructiva crónica” abarcan la enfermedad

obstruktiva k ronika de los pulmones (“COLD”, siglas en inglés de *chronic obstructive lung disease*), la enfermedad obstruktiva k ronika de las vías respiratorias (“COAD”, siglas en inglés de *chronic obstructive airway disease*), la limitación k ronika del flujo aéreo (“CAL”, siglas en inglés de *chronic airflow limitation*) y la enfermedad respiratoria obstruktiva k ronika (“CORD”, siglas en inglés de *chronic obstructive respiratory disease*) e incluyen bronquitis k ronika, bronquiectasias, y el enfisema.

[31] 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, en donde un tipo de partículas se asocia, al menos parcialmente, con uno o más de los otros tipos de partículas. La asociación conduce a un cambio observable en una o más características de al menos uno de los tipos de partículas individuales 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 la naturaleza de la separación, es decir, sedimentación o *creaming*, la densidad de una capa de crema o sedimento, la adhesión a las paredes del recipiente, la adhesión a los componentes de la válvula, y la tasa y el grado de dispersión luego de la agitación.

[32] En el contexto de una composición que contiene o proporciona agregados, partículas, gotas, etc. respirables, tales como las composiciones descritas en el presente documento, el término “masa de partículas finas” o “FPM” se refiere a la dosis, ya sea en masa total o fracción de la dosis nominal o dosis medida, que est  dentro de un rango respirable. La dosis que est  dentro del rango respirable se mide *in vitro* como la dosis que se deposita más allá de la etapa de la garganta de un impactador de cascada, es decir, la suma de las dosis suministrada desde la etapa 3 a través del filtro en un impactador Next Generator Impactor operado a una velocidad de flujo de 30 l/min.

[33] En el contexto de una composición que contiene o agrega, partículas, gotas, etc. respirables, tales como las composiciones descritas en el presente documento, el término “fracción de partícula fina” o “FPF” se refiere a la proporción del material suministrado en relación a la dosis suministrada (es decir, la cantidad que sale del actuador de un dispositivo de suministro, tal como un MDI) que est  dentro de un rango respirable. La cantidad de material suministrado dentro del rango respirable se mide *in vitro* como la cantidad de material que se deposita más allá de la etapa de la garganta de un impactador de cascada, por ejemplo, la suma de las dosis suministrada desde la etapa 3 a través del filtro en un impactador Next Generator Impactor operado a una velocidad de flujo de 30 l/min.

[34] Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibición” o “inhibir” se refiere a una disminución medible que se produce de la tendencia de un fenómeno, síntoma o condición o el grado en que se produce este fenómeno, síntoma o condición. El término “inhibir” o cualquiera de sus formas, se utiliza en su sentido más amplio e incluye a minimizar, prevenir, reducir, reprimir, suprimir, frenar, limitar, restringir, progreso lento de y similares.

[35] “Diámetro aerodinámico mediano de masa” o “MMAD” (por sus siglas en inglés), tal como se usa en el presente documento se refiere al diámetro aerodinámico de un aerosol por debajo del cual 50% de la masa del aerosol consiste en partículas con un diámetro aerodinámico menor que el MMAD, el MMAD se calcula de acuerdo con monografía 601 de la Farmacopea de Estados Unidos (“USP”).

[36] Cuando se hace referencia en el presente documento, el término “diámetro óptico” indica el tamaño de una partícula medida mediante el modo de difracción Fraunhofer usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

[37] El término transformación mediada por solución se refiere al fenómeno en el que 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 cristalina más estable que pueda coexistir en equilibrio con su solución propelente saturada.

[38] Un “paciente” se refiere a un animal en el que una combinación de agentes activos como se describe aquí tendrá un efecto terapéutico. En una forma de realización, el paciente es un ser humano.

[39] El término “microestructuras perforadas” se refiere a la suspensión de partículas que incluyen una matriz estructural que exhibe, define o comprende huecos, poros, defectos, huecos, espacios, espacios intersticiales, aberturas, perforaciones o agujeros que permiten que el medio de suspensión circundante penetre, llene o impregne la microestructura, tal como los materiales y preparaciones descritas en la Patente de Estados Unidos N° 6.309.623 de Weers, et al. La forma primaria de la microestructura perforada es, por lo general, no es esencial, y en el presente documento se contempla cualquier configuración global que proporcione las características de la formulación deseada. Por consiguiente, en una forma de realización, las microestructuras perforadas pueden comprender formas aproximadamente esféricas, tales como microesferas huecas, en suspensión, secadas por pulverización. Sin embargo, también pueden ser compatibles las partículas colapsadas, corrugadas, deformadas o fracturadas que tengan cualquier forma primaria o relación de aspecto.

[40] Como es el caso de las partículas en suspensión descritas en el presente documento, las microestructuras perforadas pueden estar formadas por cualquier material biocompatible que sustancialmente no se degrade o disuelva en el medio de suspensión seleccionado. Si bien una amplia variedad de materiales se pueden usar para formar las partículas, en algunas formas de realización, la matriz estructural se asocia con, o incluye, un tensioactivo tal como, un fosfolípido o tensioactivo fluorado. Aunque no es necesario, la incorporación de un tensioactivo compatible en la microestructura perforada o, de forma más general, en las partículas en suspensión, puede mejorar la estabilidad de las dispersiones respiratorias, aumentar el depósito pulmonar y así facilitar la preparación de la suspensión.

[41] Cuando se usan los términos “estabilidad física” y “físicamente estable” para referirse a las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento, se refieren a una composición que es resistente a uno o más de los cambios de agregación, floculación, y tamaño de partícula debidos a las transformaciones mediadas por solución y que es capaz de mantener sustancialmente el MMAD de las partículas en suspensión y la masa de partículas finas. En una forma de realización, la estabilidad física puede ser evaluada sometiendo a las composiciones a condiciones de degradación acelerada, tal como mediante ciclos de temperatura, tal como se describen en el presente documento.

[42] El término “respirable” generalmente se refiere a partículas, agregados, gotas, etc. dimensionadas de tal manera que puedan ser inhaladas y alcancen las vías respiratorias del pulmón.

[43] 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 en particular tiene una solubilidad de menos de una parte por 100 partes de solvente. El término “sustancialmente insoluble” incluye las definiciones de “poco soluble” (de 100 a 1.000 partes de solvente por 1 parte de soluto), “muy ligeramente soluble” (de 1.000 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) tal como figura en la Tabla 16-1 de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ava ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212.

[44] El término “tensioactivo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que adsorbe preferentemente en una interfaz entre dos fases inmiscibles, tales como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o la interfaz solvente orgánico/aire. Los tensioactivos generalmente poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de tal manera que tras la adsorción en las micropartículas, tienden a presentar grupos funcionales hacia la fase continua que no atraen partículas recubiertas de manera similar, reduciendo así la aglomeración de las partículas.

[45] “Partículas en suspensión” se refieren a un material o combinación de materiales que es aceptable para el suministro por vía respiratoria, y actúa como un vehículo para las partículas de agente activo. Las partículas en suspensión interactúan con las partículas de agente activo para facilitar la dosificación, suministro o transporte repetitivo del agente activo al sitio diana de la entrega, es decir, el tracto respiratorio. Las partículas en suspensión descritas en el presente documento se dispersan dentro de un medio de suspensión que incluye un propelente o sistema propelente, y se pueden configurar de acuerdo con cualquier forma, tamaño o superficie característica adecuada para lograr la estabilidad de la suspensión o el desempeño del suministro del agente activo deseados. Los ejemplos de partículas en suspensión incluyen partículas que presentan un tamaño de partícula que facilita el suministro por vía respiratoria del agente activo y que tienen configuraciones físicas adecuadas para la

formulación y el suministro de las suspensiones estabilizadas, tal como se describe en el presente documento.

[46] El término “medio de suspensión”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que proporciona una fase continua dentro de la cual las partículas de agente activo y partículas en suspensión pueden ser dispersadas para proporcionar una formulación de co-suspensión. El medio de suspensión usado en las formulaciones en co-suspensión descritas en el presente documento incluye propelente. Tal como se usa en el presente documento, el término “propelente” se refiere a una o más sustancias farmacológicamente inertes que ejercen una presión de vapor suficientemente elevada a temperatura ambiente normal, como para propulsar un medicamento desde el cartucho de un MDI hasta un paciente bajo el accionamiento de la válvula dosificadora del MDI. Por lo tanto, el término “propelente” se refiere tanto a un solo propelente como a una combinación de dos o más diferentes propelentes que forman un “sistema propelente.”

[47] 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 de partículas en suspensión durante un período de tiempo. En una forma de realización, la estabilidad de la suspensión se puede medir a través de la uniformidad de la dosis suministrada conseguida por las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento.

[48] Una “cantidad terapéuticamente efectiva” es la cantidad de compuesto que logra un efecto terapéutico mediante la inhibición de una enfermedad o trastorno en un paciente o mediante la inhibición o prevención profiláctica de la aparición de una enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad que alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente; que vuelve a la normalidad parcial o totalmente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con, o causantes de, la enfermedad o trastorno; y/o que reduce la probabilidad de la aparición de la enfermedad del trastorno.

II. Composiciones

[49] Como los agentes activos se combinan en una combinación fija contenida dentro de una única formulación, la naturaleza de los diferentes agentes activos puede dar como resultado efectos de coformulación que conducen a retos para la formulación, estabilidad, y capacidad de entrega. Con respecto a una formulación que incluye un solo agente activo, la combinación de múltiples agentes activos dentro de una única formulación puede dar lugar a cambios indeseables de uno o más de los siguientes: (i) la estabilidad física o química de los componentes de la formulación, incluyendo uno o más de los agentes activos; (ii) la capacidad de entrega o biodisponibilidad de uno o más de los agentes activos; (iii) el metabolismo de uno o más de los agentes activos; y (iv) el perfil farmacocinético de uno o más de los agentes activos. El potencial de los efectos indeseables de la coformulación es impredecible, y los potenciales retos de la coformulación aumentan a medida que aumenta el número de agentes

activos combinados, donde se combinan diferentes clases de agentes activos, y donde las dosis de los agentes activos combinados a ser suministrados desde la formulación de combinación exhibe diferencias significativas. Por otra parte, en el contexto del suministro por vía respiratoria de dosis bajas de agentes activos potentes, el lograr formulaciones de combinación viables puede ser particularmente difícil. Los efectos de coformulación que resultan en, incluso, pequeños cambios en la disponibilidad o la estabilidad del fármaco o en una o más características de un aerosol generado para la inhalación, pueden tener un profundo impacto en el desempeño terapéutico de un producto inhalado.

[50] Las composiciones descritas en el presente documento son co-suspensiones que incluyen tres o más agentes activos co-suspendidos con partículas en suspensión dentro de un medio de suspensión. Los agentes activos se proporcionan como partículas de agente activo, y las partículas en suspensión se forman por separado y son diferentes de las partículas activas. En formas de realización particulares, cada uno de los tres o más agentes activos se proporciona como una especie o constituyente particulado separado. En tal forma de realización, la co-suspensión incluye una primera especie de partículas de agente activo, una segunda especie de partículas de agente activo, una tercera especie de partículas de agente activo, y las partículas en suspensión, todas ellas formadas por separado una de la otra y co-suspendidas dentro del medio de suspensión. En tales formas de realización, los tres o más agentes activos pueden proporcionarse como tres especies de partículas diferentes, en donde la primera especie de partículas de agente activo incluye un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada ("LABA"), una segunda especie de partículas de agente activo incluyen un antagonista muscarínico de acción prolongada ("LAMA"), y una tercera especie de partículas de agente activo incluye un corticosteroide inhalado ("ICS"). Por supuesto, si se desea, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir uno o más constituyentes adicionales. Por otra parte, se pueden usar variaciones y combinaciones de los componentes de las composiciones descritas en el presente documento.

[51] Cuando se suministran desde un MDI, las composiciones descritas en el presente documento eliminan o sustancialmente evitan los efectos de coformulación que a menudo se experimentan con las formulaciones que incluyen múltiples agentes activos. Por ejemplo, como se ejemplifica en las formas de realización específicas que se detallan en el presente documento, incluso cuando se combinan múltiples clases de agentes activos, y las dosis suministradas de los diferentes agentes activos varían ampliamente, las formulaciones de combinación descritas en el presente documento proporcionan características de suministro *in-vitro* e *in vivo* para cada uno de los agentes activos, que son comparables a las características de suministro de los mismos agentes activos cuando se formulan y suministran individualmente.

[52] Las composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para el suministro desde un MDI, y las formas de realización de las composiciones descritas en el presente documento incluyen un agente activo LAMA, un agente activo LABA, y un agente activo ICS. En tales formas de realización, la dosis suministrada de los agentes activos puede

ser altamente variable. Como se usa en el presente documento en referencia a las dosis relativas suministradas de agentes activos, los términos “muy variable”, “ampliamente variable” y “diferencia significativa” se refieren a una dosis suministrada de un primer agente activo que es al menos cinco veces más alta que la dosis suministrada de otro agente activo coformulados como una combinación fija. Los agentes activos ICS se administran a menudo en dosis significativamente más altas que los agentes activos LAMA y LABA, y en formas de realización específicas, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para proporcionar una dosis suministrada de ICS que es al menos cinco veces mayor que la dosis suministrada de agente activo LAMA (es decir, la relación entre la dosis suministrada de ICS y la dosis suministrada de LAMA por pulsación de un MDI es mayor que o igual a 5). En otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para proporcionar una dosis suministrada de ICS que es al menos cinco veces mayor que la dosis suministrada de agente activo LABA (es decir, la relación de la dosis suministrada de ICS y la dosis suministrada de LABA por pulsación de un MDI es mayor que o igual a 5). En aún otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para proporcionar una dosis suministrada de ICS que es al menos cinco veces mayor que, tanto la dosis suministrada de agente activo LABA como la dosis suministrada de agente activo LAMA.

[53] Las composiciones descritas en el presente documento muestran características de proporcionalidad de dosis, FPF, FPM, y DDU deseables, incluso cuando están formuladas para proporcionar una combinación fija de los agentes activos LAMA, LABA, e ICS suministrados a dosis muy variables. Por ejemplo, las formas de realización de las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$ o mejor, para cada uno de los tres o más agentes activos incluidos en las mismas. En una de tales formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de $\pm 25\%$ o mejor, para cada uno de los tres o más agentes activos incluidos en las mismas. En otra de tales formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento logran una DDU de $\pm 20\%$ o mejor, para cada uno de los tres o más agentes activos incluidos en las mismas. Además, las composiciones en co-suspensión de acuerdo con la presente descripción sirven para preservar, sustancialmente, el desempeño de FPF y FPM durante todo el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de ser sometidas a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como un 80%, 90%, 95%, o más, de del desempeño original de FPF o FPM, incluso después de ser sometidas a condiciones de degradación acelerada.

[54] En las composiciones según la presente descripción, las partículas de agente activo muestran una asociación con las partículas en suspensión tal, que las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se co-localizan dentro del medio de suspensión. Generalmente, debido a las diferencias de densidad entre especies distintas de partículas y el medio dentro de la cual están suspendidas (por ejemplo, un propelente o sistema propelente), las fuerzas de flotación provocan el *creaming* de las partículas con menor densidad que el

propelente y la sedimentación de partículas con mayor densidad que el propelente. Por lo tanto, 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 *creaming* sea específico para cada uno de los diferentes tipos de partículas y se espera que esto lleve a la separación de los diferentes tipos de partículas dentro del medio de suspensión. Las combinaciones de propelente, partículas de agente activo, y partículas en suspensión descritas en el presente documento proporcionan co-suspensiones que incluyen combinaciones de tres o más agentes activos, en donde las partículas de agente activo y las partículas en suspensión se co-localizan dentro del propelente (es decir, las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión, de tal manera que las partículas en suspensión y las partículas de agente activo no exhiben una separación sustancial entre sí, por sedimentación diferencial o *creaming*, incluso después de un tiempo suficiente que permite la formación de una capa de sedimento o crema).

[55] Las co-suspensiones de combinación de partículas de agente activo y partículas en suspensión de acuerdo con la presente descripción proporcionan estabilidad química, estabilidad de la suspensión y características de suministro de agentes activos deseables. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, cuando las co-suspensiones, como se describen en el presente documento, están presentes dentro de un cartucho de MDI, pueden inhibir uno o más de los siguientes: la sedimentación o *creaming* diferencial de las partículas de agente activo y de las partículas en suspensión; la transformación mediada por solución del material del agente activo; la degradación química de un componente de la formulación, incluyendo del material del agente activo; y la pérdida de agente activo en las superficies del sistema de cierre del envase, en particular, en los componentes de la válvula dosificadora. Tales cualidades funcionan para lograr y preservar el desempeño del aerosol, ya que la composición se suministra desde un MDI de tal manera que las características de FPF, FPM, y DDU deseables se consiguen y mantienen sustancialmente durante todo el vaciado de un cartucho de MDI, dentro del cual está contenida la formulación de co-suspensión. Además, las co-suspensiones según la presente descripción pueden proporcionar una formulación física y químicamente estable que proporciona características de dosificación consistentes para los tres o más agentes activos, incluso cuando tales agentes activos son suministrados en dosis significativamente diferentes, al mismo tiempo que emplean un medio de suspensión de HFA que no necesita modificación mediante la adición de, por ejemplo, cosolventes, antisolventes, agentes solubilizantes o adyuvantes.

[56] Las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento proporcionan el beneficio añadido de conseguir cierto desempeño al mismo tiempo que son formuladas utilizando propelentes sin CFC. En formas de realización específicas, las composiciones descritas en el presente documento lograr uno o más de las DDU, FPF o FPM objetivo, al mismo tiempo que se formulan con un medio de suspensión que incluye sólo uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin

CFC, tal como se haría mediante la adición de, por ejemplo, uno o más cosolventes, antisolventes, agentes solubilizantes, adyuvantes u otro material modificante del propelente.

(i) Medio de Suspensión

[57] El medio de suspensión incluido en una composición descrita en el presente documento incluye uno o más propelentes. En general, los propelentes adecuados para su uso como medios de suspensión son los gases propelentes que pueden estar licuados bajo presión a temperatura ambiente, y después de la inhalación o uso tópico, que sean seguros y toxicológicamente inocuos. Adicionalmente, es deseable que el propelente seleccionado sea relativamente no reactivo con las partículas en suspensión y las partículas de agente activo. Los ejemplos de propelentes compatibles incluyen los hidrofluoroalcanos (HFA), los compuestos perfluorados (PFC) y los clorofluorocarbonos (CFC).

[58] Los ejemplos específicos de propelentes que se pueden usar para formar el medio de suspensión de las co-suspensiones descritas en el presente documento 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 ($\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$) (HFA-227), perfluoroetano, monocloro-fluorometano, 1,1 difluoroetano, y combinaciones de los mismos. Aún más, los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo: hidrocarburos de cadena corta; clorofluorocarbonos C_{1-4} que contienen hidrógeno, tales 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 ; clorofluorocarbonos C_{1-4} que contienen hidrógeno (por ejemplo, HFA), tales como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 , y $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$; y perfluorocarbonos tales como CF_3CF_3 y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[59] Los fluorocarbonos específicos o clases de compuestos fluorados, que pueden ser utilizados como medios de suspensión incluyen, pero no están limitados a, fluoroheptano, fluorocicloheptano, fluorometilcicloheptano, fluorohexano, fluorociclohexano, fluoropentano, fluorociclopentano, fluorometilciclopentano, fluorodimetil-ciclopentanos, fluorometilciclobutano, fluorodimetilciclobutano, fluorotrimetil-ciclobutano, fluorobutano, fluorociclobutano, fluoropropano, fluoroéteres, fluoropolíéters y fluorotrietilaminas. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con propelentes más volátiles.

[60] Además de los fluorocarbonos e hidrofluoroalcanos ya mencionados, también se pueden utilizar como medios de suspensión diversos clorofluorocarbonos y compuestos fluorados sustituidos. A este respecto, se pueden usar FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr_2F), FC-31B1 (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-141B (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 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$), reconociendo las posibles preocupaciones ambientales que entraña su uso. Como tal, cada uno de estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos (es decir, fluorocarbonos menos volátiles) para formar las suspensiones estabilizadas descritas en el presente documento.

[61] El medio de suspensión se puede formar a partir de un solo propelente. En otras formas de realización, se puede usar una combinación de propelentes para formar el medio de suspensión. En algunas formas de realización, se pueden mezclar compuestos relativamente volátiles con componentes de menor presión de vapor para proporcionar medios de suspensión que tiene características físicas específicas seleccionadas para mejorar la estabilidad o aumentar la capacidad de suministro y/o la biodisponibilidad de los agentes activos dispersados. En algunas formas de realización, los compuestos de menor presión de vapor comprenderán compuestos fluorados (por ejemplo, fluorocarbonos) que tienen un punto de ebullición superior a aproximadamente 25 °C. En algunas formas de realización, los compuestos fluorados con menor presión de vapor para uso en el medio de suspensión puede incluir bromuro de perfluorooctilo $C_8F_{17}Br$ (PFOB o perflubron), diclorofluorooctano $C_8F_{16}Cl_2$, perfluorooctiletano $C_8F_{17}C_2H_5$ (PFOE), bromuro de perfluorodecilo $C_{10}F_{21}Br$ (PFDB) o perfluorobutiletano $C_4F_9C_2H_5$. En ciertas formas de realización, estos compuestos con menor presión de vapor están presentes en un nivel relativamente bajo. Tales compuestos pueden añadirse directamente al medio de suspensión o pueden estar asociados con las partículas en suspensión.

[62] El medio de suspensión incluido en las composiciones, como las que se describen en el presente documento, se pueden formar a partir de un propelente o sistema propelente que está sustancialmente libre de materiales adicionales, incluyendo, por ejemplo, antisolventes, agentes solubilizantes, cosolventes o adyuvantes. Por ejemplo, el medio de suspensión se puede formar a partir de un agente propelente o sistema propelente sin CFC, tal como un propelente o sistema propelente de HFA que está sustancialmente libre de materiales adicionales. Tales formas de realización simplifican la formulación y fabricación de composiciones farmacéuticas adecuadas para suministro por vía respiratoria de múltiples agentes activos incluidos en las composiciones en co-suspensión.

(ii) Partículas de Agente Activo

[63] Las partículas de agente activo incluidas en las co-suspensiones descritas en el presente documento son partículas respirables formadas de un material capaz de ser dispersado y suspendido dentro del medio de suspensión y están dimensionadas para facilitar la entrega de partículas respirables desde la co-suspensión. En una forma de realización, por lo tanto, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico de alrededor de 7 μm o menos. En otras formas de realización, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un rango desde alrededor de 7 μm a alrededor de 1 μm , alrededor de 5 μm a alrededor de 2 μm , y alrededor de 3 μm a alrededor de 2 μm . En otras formas de realización, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado desde 6 μm o menos, 5 μm o menos, 4 μm o menos, o 3 μm o menos. En otra forma de realización, las partículas de

agente activo se proporcionan como un material micronizado en donde al menos 50% del material de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico de alrededor de 4 μm o menos. En otras formas de realización, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado en donde al menos 50% del material de partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico seleccionado desde alrededor de 3 μm o menos, alrededor de 2 μm o menos, alrededor de 1,5 μm o menos y alrededor de 1 μm o menos. En aún otras formas de realización, las partículas de agente activo se proporcionan como un material micronizado en el que al menos el 50% de las partículas de agente activo en volumen exhibe un diámetro óptico seleccionado de un rango de alrededor de 4 μm hasta alrededor de 1 μm , alrededor de 3 μm a alrededor de 1 μm , alrededor de 2 μm a alrededor de 1 μm , alrededor de 1,3 μm , y alrededor de 1,9 μm .

[64] En formas de realización específicas, cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo se forman de material de agente activo que es completamente o sustancialmente cristalino, es decir, una mayoría de las moléculas de agente activo están dispuestas en un patrón que se repite regularmente, durante un amplio rango de planos de caras externas. En otra forma de realización, una o más de las diferentes especies de partículas de agente activo pueden incluir un agente activo que está presente tanto en estado cristalino como amorfo. En aún otra forma de realización, una o más de las diferentes especies de partículas de agente activo pueden incluir un agente activo que está presente sustancialmente en un estado amorfo, es decir, las moléculas de agente activo son en general no cristalinas en su naturaleza y no tienen una disposición que se repite regularmente que se mantenga durante un amplio intervalo. Los agentes activos incluidos en las composiciones descritas en el presente documento son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión. En formas de realización particulares, por ejemplo, cada uno de los agentes activos son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión, en donde uno o más de tales agentes activos son muy ligeramente solubles en el medio de suspensión. En formas de realización adicionales, en donde uno de los agentes activos son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión, con uno o más de tales agentes activos siendo prácticamente insoluble en el medio de suspensión.

[65] Se puede emplear cualquier proceso adecuado para lograr material de agente activo micronizado para su uso como, o incluido en, las partículas de agente activo descritas en el presente documento. Tales procesos incluyen, pero no están limitados a, la micronización por procesos de molienda o trituración, procesos de cristalización o recristalización, y procesos que utilizan precipitación desde solventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, secado por congelación y aspersión o liofilización. Las referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para la obtención de partículas micronizadas del agente activo se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 6.063.138, patente de EE.UU. Nº 5.858.410, patente de EE.UU. Nº 5.851.453, patente de EE.UU. Nº 5.833.891, la Patente de Estados Unidos Nº 5.707.634, y la Publicación de Patente Internacional Nº WO 2007/009164.

[66] Se pueden emplear una variedad de agentes terapéuticos o profilácticos como agentes activos en las composiciones descritas en el presente documento. Ejemplos de agentes activos incluyen los que se puede administrar en forma de medicamentos en forma de aerosol, y los agentes activos adecuados para su uso en las composiciones descritas en el presente documento incluyen los que se pueden presentar en una forma, o ser formulados de una manera, que es dispersable en el medio de suspensión seleccionado (por ejemplo, es sustancialmente insoluble o exhibe una solubilidad en el medio de suspensión que permite sustancialmente mantener una formulación de co-suspensión), que son capaces de formar una co-suspensión con las partículas en suspensión, y que son sujeto de absorción respirable en cantidades fisiológicamente efectivas. Los agentes activos que pueden ser utilizados en la formación de las partículas de agente activo descritas en el presente documento pueden tener una variedad de actividades biológicas.

[67] Los ejemplos de agentes activos específicos que pueden incluirse en una composición de acuerdo con la presente descripción pueden ser, por ejemplo, agonistas beta de acción breve, por ejemplo, bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pirbuterol, procaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, tulobuterol, reproterol, ipratropio y epinefrina; agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (LABA), por ejemplo, bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol; agonista β_2 adrenérgico de acción ultra prolongada, por ejemplo, carmoterol, milveterol, indacaterol y agonistas β_2 derivados de adamantilo que contienen indol o salgenin; corticosteroides, por ejemplo, beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinelona; antiinflamatorios, por ejemplo propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedane, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, o acetónido de triamcinolona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; antagonistas muscarínicos, incluyendo antagonistas muscarínicos (LAMA) acción prolongada, por ejemplo, glicopirronio, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, trospio, ipratropio, atropina, benzatropio o oxitropio; y antiinfecciosos.

[68] Cuando sea apropiado, los agentes activos proporcionados en la composición, incluyendo pero no limitados a los descritos específicamente en el presente documento, se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres, solvatos (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. En este sentido, la forma de los agentes activos se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o estabilidad del agente activo y/o para minimizar la solubilidad del agente activo en el medio de suspensión.

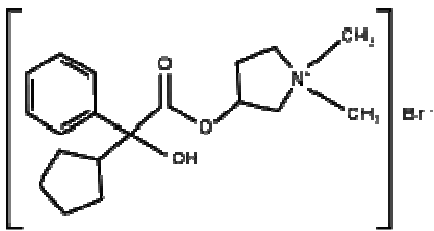
[69] Las composiciones descritas en la presente invención incluyen un agente activo LABA en combinación con un agente activo LAMA y un agente activo ICS. El agente activo LABA puede seleccionarse de, por ejemplo, bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonista β_2 derivados de adamantilo que contienen indol o salgenin, y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o sus solvatos. En ciertas de tales formas de realización, el agente activo se selecciona entre formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos.

[70] El formoterol se puede utilizar para tratar enfermedades pulmonares inflamatorias u obstructivas y trastornos tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento. El formoterol tiene el nombre químico $(\pm)$ -2-hidroxi-5-[[[(1RS)-1-hidroxi-2-[[[(1RS)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-amino]etil] formanilida, y se utiliza comúnmente en composiciones farmacéuticas como la sal fumarato dihidrato racémica. Cuando es apropiado, el formoterol se puede usar en forma de sales (por ejemplo sales de metales alcalinos o de amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres o como solvatos (hidratos). Además, el formoterol puede estar en cualquier forma cristalina o forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo un enantiómero puro, una mezcla de enantiómeros, un racemato o una mezcla de los mismos. En este sentido, la forma de formoterol se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o la estabilidad del formoterol y/o para minimizar la solubilidad del formoterol en el medio de suspensión. Las sales farmacéuticamente aceptables de formoterol incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácidos fumárico, maleico, acético, láctico, cítrico, tartárico, ascórbico, succínico, glutárico, glucónico, tricarbalílico, oleico, benzoico, p-metoxibenzoico, salicílico, o- y p-hidroxibenzoico, p-clorobenzoico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y 3-hidroxi-2-naftalen carboxílico. Los hidratos de formoterol se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. N° 3.994.974 y de EE.UU. N° 5.684.199. Formas cristalinas específicas se describen, por ejemplo, en el documento WO95/05805, y se describen isómeros específicos de formoterol en la patente de EE.UU. N° 6.040.344.

[71] En formas de realización específicas, el material de formoterol utilizado para formar las partículas de formoterol es fumarato de formoterol, y, en una de tales formas de realización, el fumarato de formoterol está presente en la forma de dihidrato. Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen formoterol, en ciertas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol a una concentración que alcanza una dosis suministrada seleccionada de entre alrededor de 0,1 μg y alrededor de 30 μg , 0,1 μg y alrededor de 1 μg , alrededor de 1 μg y alrededor de 10 μg , alrededor de 2 μg y 5 μg , alrededor de 2 μg y alrededor de 10 μg , alrededor de 5 μg y alrededor de 10 μg , y 3 μg y alrededor de 30 μg por pulsación de un MDI. En otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir formoterol en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis suministrada seleccionada desde hasta

alrededor de 30 µg, hasta alrededor de 10 µg, hasta alrededor de 5 µg, hasta alrededor de 2,5 µg, hasta alrededor de 2 µg, o hasta alrededor de 1,5 µg por pulsación de un MDI.

[72] Las composiciones descritas en la presente invención incluyen un agente activo antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Ejemplos de agentes activos LAMA que se pueden usar en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, glicopirronio, dexipirronio, tiotropio, trospio, aclidinio y darotropio, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos. El glicopirronio puede proporcionarse como una sal (por ejemplo, sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido), ésteres o solvatos (hidratos). Los contraiones adecuados de glicopirronio incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencensulfonato. En formas de realización particulares, las composiciones descritas en la presente invención incluyen la sal bromuro de glicopirronio, a saber, ((3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro). La sal de bromuro de glicopirronio se conoce comúnmente como glicopirrolato. El glicopirrolato está disponible comercialmente y puede prepararse de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Patente de EE.UU. Nº 2.956.062, los contenidos de la cual se incorpora aquí por referencia. La estructura del glicopirrolato se muestra a continuación:



[73] Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen glicopirrolato, en ciertas formas de realización, las composiciones pueden incluir suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis suministrada que se selecciona de entre alrededor de 1 µg y alrededor de 100 µg, alrededor de 15 µg y alrededor de 100 µg, alrededor de 5 µg y alrededor de 80 µg, y alrededor de 2 µg y alrededor de 40 µg por pulsación de un MDI. En otras de tales formas de realización, las formulaciones incluyen suficiente glicopirrolato para proporcionar una dosis suministrada que se selecciona de entre hasta alrededor de 100 µg, hasta alrededor de 80 µg, hasta alrededor de 40 µg, hasta alrededor de 20 µg, hasta alrededor de 10 µg por pulsación, hasta a alrededor de 5 µg por pulsación de un MDI. En aún otras formas de realización, las formulaciones incluyen glicopirrolato suficiente para proporcionar una dosis suministrada que se selecciona desde alrededor de 2 µg, 5 µg, 9 µg, 18 µg, 36 µg y 72 µg por pulsación de MDI.

[74] Las composiciones descritas en el presente documento incluyen un ICS. Los ICS se pueden seleccionar, por ejemplo, de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacinolona, incluyendo

cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos. En formas de realización específicas, el agente activo se selecciona del ICS mometasona y budesonida.

[75] La mometasona, las sales farmacéuticamente aceptables de mometasona, tal como furoato de mometasona, y la preparación de tales materiales son conocidas, y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N° 4.472.393, N° 5.886.200, y N° 6.177.560. La mometasona es adecuada para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inflamación u obstrucción pulmonar, tales como los descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.889.015, 6.057.307, 6.057.581, 6.677.322, 6.677.323 y 6.365.581).

[76] Cuando las composiciones descritas en el presente documento incluyen mometasona como un ICS, en formas de realización particulares, las composiciones incluyen una sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de mometasona en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis objetivo de suministro seleccionada desde entre alrededor de 20 µg y alrededor de 400 µg, entre alrededor de 20 µg y alrededor de 200 µg, entre alrededor de 50 µg y alrededor de 200 µg, entre alrededor de 100 µg y alrededor de 200 µg, entre alrededor de 20 µg y alrededor de 100 µg, y entre alrededor de 50 µg y alrededor de 100 µg por pulsación de un MDI. En aún otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir mometasona, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis objetivo de suministro seleccionada desde hasta alrededor de 400 µg, hasta alrededor de 300 µg, hasta alrededor de 200 µg, hasta alrededor de 100 µg, hasta alrededor de 200 µg, y hasta alrededor de 25 µg por pulsación de un MDI.

[77] La budesonida es también bien conocida y se describe en, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 3.929.768. En formas de realización particulares, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, isómero o solvato de budesonida en una cantidad suficiente para proporcionar dosis objetivo de suministro seleccionadas desde entre alrededor de 5 µg y alrededor de 80 µg, entre alrededor de 5 µg y alrededor de 40 µg, entre alrededor de 5 µg y alrededor de 80 µg, entre alrededor de 20 µg y alrededor de 40 µg, entre alrededor de 40 µg y alrededor de 80 µg, entre alrededor de 80 µg y alrededor de 160 µg, entre alrededor de 80 µg y alrededor de 200 µg, y entre alrededor de 100 µg y alrededor de 240 µg por pulsación de un MDI. En aún otras formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir budesonida, incluyendo cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros o solvatos de los mismos, en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis objetivo de suministro seleccionada desde hasta alrededor de 20 µg, hasta alrededor de 40 µg, hasta alrededor de 80 µg, hasta alrededor de 100 µg, hasta alrededor de 160 µg, hasta alrededor de 200 µg, y hasta alrededor de 240 µg por pulsación de un MDI.

[78] Cuando se selecciona la budesonida como el ICS, las composiciones de acuerdo con la presente descripción se pueden formular para incluir una combinación de formoterol como el agente activo LABA, glicopirronio como el agente activo LAMA, y budesonida como el agente activo ICS. En tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 40 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 240 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 20 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 160 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 20 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 80 µg por pulsación. En aún otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 40 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 240 µg por pulsación. En todavía otro ejemplo de forma de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 20 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta sobre 160 µg por pulsación. En todavía otro ejemplo de forma de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta sobre 80 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 2,5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 160 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 2,5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 10 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta sobre 80 µg por pulsación. En todavía otro ejemplo de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 2,5 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 7,5 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta sobre 40 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 5,0 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 7,5 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 160 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de

5,0 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 7,5 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 80 µg por pulsación. En otra de tales formas de realización, la composición se puede formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol de hasta alrededor de 5,0 µg por pulsación, una dosis suministrada de glicopirronio de hasta alrededor de 7,5 µg por pulsación, y una dosis suministrada de budesonida de hasta alrededor de 40 µg por cada pulsación.

(iii) Partículas en suspensión

[79] Aunque se pueden utilizar diversas formas de partículas en suspensión, las partículas en suspensión se forman típicamente a partir de un material seco, particulado, y farmacológicamente inerte que sea aceptable para la inhalación y que sea sustancialmente insoluble en el propelente seleccionado. En formas de realización particulares, las partículas en suspensión son muy ligeramente soluble en el medio de suspensión. En otras formas de realización, las partículas en suspensión son prácticamente insolubles en el medio de suspensión. Las partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento están preparadas para exhibir una distribución de tamaño de partícula dentro de un rango respirable (es decir, partículas en suspensión respirables). En formas de realización particulares, por lo tanto, el MMAD de las partículas en suspensión no excede de alrededor de 10 µm, pero no es inferior a alrededor de 500 nm. En una forma de realización alternativa, el MMAD de las partículas en suspensión está entre alrededor de 5 µm y alrededor de 750 nm. En aún otra forma de realización, el MMAD de las partículas en suspensión está entre alrededor de 1 µm y alrededor de 3 µm. Cuando se utiliza en una forma de realización para la administración nasal de un MDI, el MMAD de las partículas en suspensión es de entre 10 µm y 50 µm.

[80] Con el fin de conseguir partículas en suspensión respirables dentro de los rangos descritos de MMAD, las partículas en suspensión exhibirán típicamente un diámetro óptico de la mediana de volumen de entre alrededor de 0,2 µm y alrededor de 50 µm. En una forma de realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico de la mediana de volumen que no excede de alrededor de 25 µm. En otra forma de realización, las partículas en suspensión presentan un diámetro óptico de la mediana de volumen seleccionado de entre alrededor de 0,5 µm y alrededor de 15 µm, entre alrededor de 1,5 µm y alrededor de 10 µm, y entre alrededor de 2 µm y alrededor de 5 µm.

[81] La cantidad relativa de partículas en suspensión a partículas de agente activo se selecciona de manera de lograr una co-suspensión como la que se contempla en el presente documento. Se ha encontrado que, con las composiciones como se describen aquí y que incluyen una combinación de los agentes activos LABA, LAMA, y ICS, la masa total de las partículas en suspensión en relación a la masa total de las partículas de agente activo puede variar desde por debajo de 1:1 a muy por encima de 1:1. En formas de realización específicas, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 75:1, entre

alrededor de 0,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1. En otras formas de realización, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 5:1. En otras formas de realización, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 5:1. En aún otras formas de realización, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 5:1 y alrededor de 15:1, y entre alrededor de 5:1 y alrededor de 10:1.

[82] En la preparación de partículas en suspensión adecuadas para su uso en las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar fosfolípidos tanto de fuentes naturales como sintéticas. En formas de realización particulares, el fosfolípido elegido tendrá una fase de transición de gel a cristal líquido de más de alrededor de 40 °C. Ejemplos de fosfolípidos son lípidos saturados de cadena relativamente larga (es decir, C16-C22) y pueden comprender fosfolípidos saturados, tales como fosfatidilcolinas saturadas que tienen longitudes de cadena de acilo de 16C o 18C (palmitoil y estearoil). Los ejemplos de fosfolípidos ilustrativos incluyen fosfoglicéridos tales como dipalmitoilfosfatidilcolina, disteroilfosfatidilcolina, diaraquidoilfosfatidilcolina, dibehenoilfosfatidilcolina, difosfatidil glicerol, fosfatidilcolinas de cadena corta, fosfatidiletanolaminas saturadas de cadena larga, fosfatidilserinas saturadas de cadena larga, fosfatidilgliceroles saturados de cadena larga y fosfatidilinositoles saturados de cadena larga. En formas de realización específicas, las partículas en suspensión se forman utilizando 1,2 diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) como material fosfolipídico. En tales formas de realización, las partículas en suspensión DPSC pueden incluir adicionalmente cloruro de calcio (CaCl₂). Métodos adecuados para la preparación de partículas en suspensión como se describe en el presente documento usando DSPC se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 8.324.266 y en *Co-suspensiones of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers*, Vehring, R, Lechuga-Ballesteros, D, Joshi, V, Noga, B, Dwivedi, SK: *Langmuir* 2012, 28(42):15015-23. Excipientes adicionales se describen en la Publicación Internacional WO 96/32149 y las patentes EE.UU. Nos. 6.358.530, 6.372.258 y 6.518.239.

[83] Las partículas en suspensión descritas en el presente documento, tal como, por ejemplo, las partículas en suspensión formadas usando uno o más fosfolípidos, se pueden formar de manera tal que exhiban una rugosidad superficial deseada (aspereza), que puede reducir aún más las interacciones entre las partículas y mejorar la aerosolización al reducir el área superficial disponible para la interacción entre partículas. En formas de realización adicionales, si es apropiado, un fosfolípido de origen natural en el pulmón puede ser utilizado en la formación de las partículas en suspensión.

[84] En otro aspecto, las partículas en suspensión utilizadas en las composiciones descritas en el presente documento pueden ser seleccionadas para aumentar la estabilidad de almacenamiento del agente activo seleccionado, de manera similar a la descrita en la Publicación de Patente Internacional N° WO 2005/000267. Por ejemplo, en una forma de realización, las partículas en suspensión pueden incluir excipientes de estabilización de vidrio farmacéuticamente aceptables que tienen una Tg de al menos 55 °C, al menos 75 °C, o al menos 100 °C. Los formadores de vidrio adecuados para uso en composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, uno o más de trileucina, citrato de sodio, fosfato de sodio, ácido ascórbico, inulina, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, manitol, sacarosa, trehalosa, lactosa, y, prolina . Ejemplos de excipientes formadores de vidrio adicionales se describen en las Patentes de EE.UU. Nos. RE 37.872, 5.928.469, 6.258.341, y 6.309.671.

[85] Las partículas en suspensión pueden estar diseñadas, dimensionadas y conformadas como se desee para proporcionar estabilidad y características de suministro del agente activo deseables. En un ejemplo de forma de realización, las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas como se describe en el presente documento. Cuando se utilizan microestructuras perforadas como partículas en suspensión en las composiciones descritas en el presente documento, éstas se pueden formar usando uno o más excipientes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en formas de realización particulares, las microestructuras perforadas pueden incluir al menos uno de los siguientes: lípidos, fosfolípidos, detergentes no iónicos, copolímeros de bloques no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos fluorados biocompatibles y combinaciones de los mismos, particularmente aquellos aprobados para su uso pulmonar. Tensioactivos específicos que se pueden utilizar en la preparación de microestructuras perforadas incluyen poloxámero 188, poloxámero 407 y poloxámero 338. Otros tensioactivos específicos incluyen ácido oleico o sus sales alcalinas. En una forma de realización, las microestructuras perforadas incluyen más de alrededor de 10% p/p de tensioactivo.

[86] En algunas formas de realización, las partículas en suspensión pueden ser preparadas mediante la formación de una emulsión de aceite-en-agua, mediante el uso de un aceite de fluorocarbono (por ejemplo, bromuro de perfluorooctilo, perfluorodecalina) que puede ser emulsionado usando un tensioactivo tal como un fosfolípido saturado de cadena larga. El perfluorocarbono resultante en emulsión de agua puede ser luego procesado usando un homogeneizador de alta presión para reducir el tamaño de las gotitas de aceite. La emulsión de

perfluorocarbono puede ser alimentada a un secador por pulverización, opcionalmente con una solución de agente activo, si es deseable el incluir agente activo dentro de la matriz de las microestructuras perforadas. Como es bien conocido, el secado por pulverización es un proceso de un solo paso que convierte una alimentación líquida en una forma particulada seca. El secado por pulverización se ha usado para proporcionar material farmacéutico en polvo para varias rutas de administración, incluyendo la inhalación. Las condiciones de funcionamiento de un secador por pulverización (tales como temperatura de entrada y de salida, velocidad de alimentación, presión de atomización, velocidad de flujo del aire de secado y la configuración de la boquilla) se pueden ajustar para producir el tamaño de partícula deseado y producir microestructuras particuladas secas resultantes que sirvan como partículas en suspensión. Tales ejemplos de métodos de producción de microestructuras perforadas se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.309.623 de Weers et al. Los métodos adecuados para la preparación de partículas en suspensión como se describe en el presente documento también se describen en *Co-suspensiones of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers*, Vehring, R, Lechuga-Ballesteros, D, Joshi, V, Noga, B, Dwivedi, SK: *Langmuir* 2012, 28(42):15015-23.

[87] Además, las partículas en suspensión, tal como se describe en el presente documento, pueden incluir agentes volumétricos, tales como partículas poliméricas. Los polímeros poliméricos pueden formarse a partir de polímeros, copolímeros o mezclas biocompatibles y/o biodegradables. En una forma de realización, se pueden usar polímeros capaces de formar partículas aerodinámicamente ligeras, tales como copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados y polianhídridos biodegradables. Por ejemplo, se pueden utilizar polímeros de erosión en masa a base de poliésteres, incluyendo poli (hidroxiácidos). Se pueden usar ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) o copolímeros de los mismos para formar partículas en suspensión. El poliéster puede incluir un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. Por ejemplo, las partículas en suspensión pueden estar formados de poli(D, L-ácido láctico) y/o poli(D, L-ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), que incorporan un tensioactivo tal como DPPC.

[88] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son adecuadas para el suministro simultáneo por vía respiratoria de tres o más agentes activos a través de un MDI. En formas de realización particulares, las composiciones descritas en el presente documento proporcionan el suministro simultáneo por vía respiratoria de un agente activo LABA, un agente activo LAMA, y un agente activo ICS a través de un MDI de una manera que se logra una DDU deseable para cada agente activo incluido en una combinación, incluso con dosis objetivo de suministro muy variables para cada uno de los tres o más agentes activos. Incluso cuando se entregan dosis muy bajas de uno o más agentes activos (por ejemplo, uno o ambos de un agente activo LAMA y un agente activo LABA) y dosis relativamente mucho más altas de uno o más de los otros agentes activos incluidos (por ejemplo, un agente activo ICS), las composiciones descritas en el presente documento pueden lograr una DDU de $\pm 30\%$, o

mejor, para cada uno de los agentes activos LAMA, LABA, y ICS durante todo el vaciado de un cartucho de MDI. En una de tales formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento lograr una DDU de $\pm 25\%$, o mejor, para cada uno de los agentes activos LAMA, LABA, y ICS durante todo el vaciado de un cartucho de MDI. En otra de tales formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento alcanzar una DDU para el agente activo de $\pm 20\%$, o mejor, para cada uno de los agentes activos LAMA, LABA, y ICS durante todo el vaciado de un cartucho de MDI.

[89] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento sirven también para preservar sustancialmente el desempeño de FPF y FPM durante todo el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación acelerada. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la presente descripción mantienen tanto como 80%, 90%, 95%, o más, del desempeño de FPF y FPM originales durante todo el vaciado de un cartucho de MDI, incluso después de ser sometido a condiciones de degradación acelerada. Las composiciones descritas en el presente documento también pueden alcanzar tal desempeño cuando se formulan usando propelentes sin CFC al mismo tiempo que se eliminan o evitan sustancialmente los efectos farmacéuticos que a menudo se experimentan con las composiciones que incorporan tres o más agentes activos. En formas de realización específicas, las composiciones descritas en el presente documento logran uno o todos los desempeños objetivo deseados de DDU, FPF y FPM para cada uno de un agente activo LABA, un agente activo LAMA y un agente activo ICS, al mismo tiempo que se formulan con un medio de suspensión que sólo incluye uno o más propelentes sin CFC y sin la necesidad de modificar las características del propelente sin CFC, tal como se haría mediante la adición de, por ejemplo, uno o más cosolventes, antisolventes, agentes solubilizantes, adyuvantes u otro material modificante de los propelentes.

[90] Las composiciones que incluyen una combinación de un agente activo LABA, un agente activo LAMA, y un agente activo ICS como se describe en el presente documento no exhiben efectos de coformulación en comparación con las composiciones que incluyen un menor número de agentes activos. La falta de un efecto de coformulación puede ser evaluada a través de las características de desempeño *in vivo* o *in vitro*, y se pone de manifiesto cuando las composiciones que incluyen un LABA, LAMA, e ICS exhiben una o más de las características FPF, FPM, DDU, AUC_{0-12} , y/o C_{max} que no se desvían de las exhibidas por una composición similar formulada para proporcionar la misma dosis suministrada del agente activo que está siendo evaluada.

[91] En ciertas formas de realización de las composiciones descritas en el presente documento, la relación de dosis suministrada ICS:LABA (es decir, la relación de la dosis suministrada de ICS a la dosis suministrada de LABA por pulsación de un MDI) es de alrededor de 5:1 o mayor. Por ejemplo, la relación de dosis suministrada ICS:LABA se puede seleccionar de entre alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor. En formas de realización adicionales, la relación de dosis suministrada ICS:LAMA (es decir, la relación de la dosis suministrada de

ICS a la dosis suministrada de LAMA por pulsación de un MDI) es de alrededor de 5:1 o mayor. Por ejemplo, la relación de dosis suministrada ICS:LAMA se puede seleccionar de entre alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor. En otras formas de realización, las composiciones como se describe en el presente documento se formulan para proporcionar una relación de dosis suministrada ICS:LABA que se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor y una relación de dosis suministrada ICS:LAMA que se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor.

[92] En formas de realización específicas, las composiciones descritas en el presente documento incluyen una primera especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, una segunda especie de partículas de agente activo que comprende glicopirronio, una tercera especie de partículas de agente activo que comprende mometasona, las partículas en suspensión se forman utilizando un material fosfolípido, y un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA, en donde cada una de las especies de partículas de agente activo y las partículas en suspensión son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión. Las composiciones de acuerdo con dichas formas de realización se pueden formular de manera de no exhibir ningún efecto de coformulación, como se describe en el presente documento, incluso cuando la relación de dosis suministrada ICS:LAMA y/o la relación de dosis suministrada ICS:LABA se seleccionan de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o más, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor. En tales formas de realización, la composición puede comprender suficiente glicopirronio para proporcionar una dosis suministrada de menos de 10 µg por pulsación y suficiente formoterol para proporcionar una dosis suministrada de menos de 5 µg por pulsación. En tales formas de realización, el glicopirronio puede ser glicopirrolato, el formoterol puede ser fumarato de formoterol, y la mometasona puede ser furoato de mometasona. En formas de realización incluso más específicas, uno, dos o los tres de los agentes activos pueden proporcionarse como un material cristalino micronizado, y las partículas en suspensión puede ser microestructuras perforadas respirables formadas utilizando un fosfolípido, tal como DSPC. Aún más, las composiciones como las que se describen este párrafo se pueden formular para incluir una relación de partículas en suspensión a partículas de agente activo seleccionada de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 0,5 :1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 10:1, entre y alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5 :1. En tales formas de realización alternativas, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 1,5:1 y

alrededor de 5:1. En otras de tales formas de realización, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 5:1.

[93] En otras formas de realización específicas, las composiciones descritas en el presente documento incluyen una primera especie de partículas de agente activo que comprende formoterol, una segunda especie de partículas de agente activo que comprende glicopirronio, una tercera especie de partículas de agente activo que comprende budesonida, las partículas en suspensión se forman utilizando un material fosfolipídico, y un medio de suspensión que comprende un propelente de HFA, en donde cada una de las especies de partículas de agente activo y las partículas en suspensión son sustancialmente insolubles en el medio de suspensión. Las composiciones de acuerdo con dichas formas de realización se pueden formular de manera de no exhibir ningún efecto de coformulación, como se describe en el presente documento, incluso cuando la relación de dosis suministrada ICS:LAMA y/o la relación de dosis suministrada ICS:LABA se seleccionan de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o más, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor. En tales formas de realización, la composición puede comprender suficiente glicopirronio para proporcionar una dosis suministrada de menos de 10 µg por pulsación y suficiente formoterol para proporcionar una dosis suministrada de menos de 5 µg por pulsación. En tales formas de realización, el glicopirronio puede ser glicopirrolato, el formoterol puede ser fumarato de formoterol. En formas de realización incluso más específicas, uno, dos o los tres de los agentes activos pueden proporcionarse como un material cristalino micronizado, y las partículas en suspensión puede ser microestructuras perforadas respirables formadas utilizando un fosfolípido, tal como DSPC. Aún más, las composiciones como las que se describen en este párrafo se pueden formular para incluir una relación de partículas en suspensión a partículas de agente activo seleccionada de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 10:1, entre y alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1. En tales formas de realización alternativas, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 5:1. En otras de tales formas de realización, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 2,5:1 y

alrededor de 25:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 5:1.

(iv) Ejemplos de Composiciones de Combinación Triple

[94] Se proporcionan ejemplos de composiciones en co-suspensión adecuadas para el suministro por vía respiratoria de una combinación fija de un agente activo LABA, un agente activo LAMA, y un agente activo ICS desde un MDI a través de la inhalación oral.

[95] En un primer ejemplo, la composición incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 5:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 5:1.

[96] En un segundo ejemplo, la composición incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 10:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 7,5:1.

[97] En un tercer ejemplo, la composición incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 15:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 10:1.

[98] En un cuarto ejemplo, la composición incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 20:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 15:1.

[99] En un quinto ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 25:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1.

[100] En un sexto ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 10 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 30:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1.

[101] En un séptimo ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 5:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 5:1.

[102] En un octavo ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 10:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 7,5:1.

[103] En un noveno ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 15:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 10:1.

[104] En un décimo ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 20:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 15:1.

[105] En un undécimo ejemplo, la composición incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 25:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1.

[106] En un duodécimo ejemplo, la composición incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio;
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables que incluye una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolípicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 5,0 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol por pulsación de MDI,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada inferior o igual a 7,5 µg de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio por pulsación de MDI, y

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 30:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1.

[107] En cada una de las composiciones descritas en el presente documento, en particular en las composiciones de acuerdo con los doce ejemplos de composiciones, la sal farmacéuticamente aceptable, éster o isómero de formoterol puede ser fumarato de formoterol, y la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio puede ser la sal bromuro de glicopirronio, a saber, (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro).

[108] Las composiciones descritas en el presente documento, que incluyen composiciones de acuerdo a las composiciones de los doce ejemplos, pueden estar provistas de una cantidad de partículas en suspensión que proporciona una relación deseada de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo. Por ejemplo, cuando las composiciones de los ejemplos descritos en el presente documento se formulan de manera de proporcionar una relación de dosis suministrada ICS:LABA de al menos 20:1 y una relación de dosis suministrada ICS:LAMA de al menos 15:1, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se pueden seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, y entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1. De forma alternativa, cuando las composiciones de los ejemplos se formulan para proporcionar una relación de dosis suministrada ICS:LABA de al menos 15:1 y una relación de dosis suministrada ICS:LAMA de al menos 10:1, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede

seleccionar de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 10:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, y entre alrededor de 2,5:1 y 5:1. Además, cuando las composiciones de los ejemplos se formulan para proporcionar una relación de dosis suministrada ICS:LABA de al menos 5:1 y una relación de dosis suministrada ICS:LAMA de al menos 5:1, la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, y entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[109] En un ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 5:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 5:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[110] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 10:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 7,5:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[111] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 15:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 10:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[112] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 20:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 15:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[113] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 25:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[114] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 30:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[115] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 10 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 5:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 5:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[116] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a

5,0 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 10:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 7,5:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 2:1 y alrededor de 15:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[117] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 5,0 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 15:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 10:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 10:1, tal como entre alrededor de 1:1 y alrededor de 7,5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2,5:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 7,5:1, o entre alrededor de 2,5:1 y 5:1.

[118] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 5,0 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 20:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 15:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[119] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

(i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;

(ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;

(iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)

(iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y

(v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 5,0 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 25:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[120] En otro ejemplo específico, una composición de acuerdo con la presente descripción incluye:

- (i) un medio de suspensión que incluye un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una primera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando fumarato de formoterol;
- (iii) una segunda especie de partículas de agente activo respirables formadas usando (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro)
- (iv) una tercera especie de partículas de agente activo respirables formadas utilizando una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida; y
- (v) una pluralidad de partículas fosfolipídicas en suspensión formadas por separado a partir de cada una de las diferentes especies de partículas de agente activo,

en donde la composición se formula para proporcionar una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es menor que o igual a 5,0 µg por pulsación de MDI y una dosis suministrada de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es menor que o igual a 7,5 µg por pulsación de MDI,

en donde la relación de dosis suministrada ICS:LABA es de al menos 30:1 y la relación de dosis suministrada ICS:LAMA es de al menos 20:1, y

en donde la relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de agente activo se puede seleccionar de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1, tal como entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 3:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 2:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 5:1, entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 3:1, o entre alrededor de 0,75:1 y alrededor de 2:1.

[121] En cada uno de las doce composiciones de ejemplo, y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, las composiciones se pueden formular para proporcionar una dosis deseada de suministro de los agentes activos formoterol, glicopirronio, y budesonida. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con las doce composiciones de ejemplo y los otros ejemplos específicos citados en esta memoria se pueden formular para proporcionar una dosis suministrada de formoterol, glicopirronio y budesonida seleccionadas de las combinaciones de dosis suministradas definidas en el presente documento para composiciones que incluyen budesonida como el

agente activo ICS, incluyendo, por ejemplo, las combinaciones de dosis suministradas seleccionados de entre las definidas en el párrafo anterior [00078].

[122] En cada una de las composiciones descritas en el presente documento, incluyendo en cada una de las doce composiciones de ejemplo, y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, las partículas en suspensión pueden ser proporcionadas o formadas usando cualquiera de los materiales fosfolipídicos y métodos asociados descritos en el presente documento y los agentes activos formoterol, glicopirronio y budesonida utilizados en las tres especies de partículas de agente activo se pueden seleccionar entre cualquiera de los materiales de formoterol, glicopirronio, y budesonida descritos en el presente documento (incluyendo cualquiera de sus combinaciones). Además, en cada una de las composiciones descritas en el presente documento, cada una de las especies de partículas de agente activo y las partículas en suspensión se pueden seleccionar y/o formular para que sean sustancialmente insolubles en el medio de suspensión. Si se desea, los materiales que forman una, más o todas las tres especies diferentes de partículas de agente activo y las partículas en suspensión pueden ser seleccionados a partir de material(es) que es (son) sustancialmente insoluble(s), ligeramente solubles), muy ligeramente soluble(s), o prácticamente insoluble(s) como se definen en el presente documento.

[123] En cada una de las composiciones descritas en el presente documento, incluso en cada una las doce composiciones de ejemplo, y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, las partículas en suspensión respirables se pueden formar usando un material fosfolipídico particulado seco, tal como DSPC. Por otra parte, las partículas en suspensión, incluyendo aquellas formadas utilizando DSPC, se pueden proporcionar como microestructuras perforadas como se describe en el presente documento. Cuando se usa DSPC como un material para la formación de las partículas en suspensión respirables, la partícula en suspensión respirable puede estar formada de una combinación de DSPC y CaCl₂.

[124] En cada una de las composiciones descritas en el presente documento, incluso en cada una las doce composiciones de ejemplo, y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, uno, dos o la totalidad de las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, o isómeros de formoterol, la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio, y la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida se pueden proporcionar como material cristalino micronizado,. Por ejemplo, en cada una de las doce composiciones de ejemplo y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, la primera especie de partículas de agente activo pueden ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable; la segunda especie de partículas de agente activo puede ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable; o la tercera especie de partículas de agente activo puede ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable. Además, en cada una de las doce composiciones de ejemplo y en cada una de las composiciones proporcionadas por los

ejemplos específicos citados en el presente documento, todas las tres especies de partículas de agente activo puede proporcionarse como un material cristalino micronizado, respirable (es decir, la primera especie de partículas de agente activo puede ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable, la segunda especie de partículas de agente activo puede ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable, y la tercera especies de partículas de agente activo pueden ser la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida proporcionada como un material cristalino micronizado, respirable).

[125] En cada una de las composiciones descritas en el presente documento, incluyendo en cada una de las doce composiciones de ejemplo y en cada una de las composiciones proporcionadas por los ejemplos específicos citados en el presente documento, el propelente farmacéuticamente aceptable puede ser un propelente de HFA seleccionado de cualquiera de los propelentes HFA descritos en el presente documento. Por otra parte, el propelente incluido en el medio de suspensión de cualquiera de los doce ejemplos específicos o de cualquiera de los otros ejemplos específicos de composiciones descritas en el presente documento, puede estar sustancialmente libre de un cosolvente o agente solubilizante.

III. Sistemas de Inhalador de Dosis Medida

[126] Como se ha descrito en relación con los métodos proporcionados en el presente documento, las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento se pueden usar en un sistema de MDI. Los MDI están configurados para suministrar una cantidad específica de un medicamento en forma de aerosol. En una forma de realización, un sistema de MDI incluye un cartucho cargado con una formulación en fase líquida presurizada dispuesta en un accionador con la forma de una boquilla. Un sistema de MDI según la presente descripción puede incluir una composición como se describe en el presente documento, que incluye un medio de suspensión, partículas de agente activo que proporcionan cada uno de los tres o más agentes activos, y al menos una especie de partículas en suspensión. El cartucho utilizado en el MDI puede ser de cualquier configuración adecuada, y en un ejemplo de forma de realización, el recipiente puede tener un volumen que oscila desde alrededor de 5 mL a alrededor de 25 mL, tal como, por ejemplo, un recipiente que tiene un volumen 19 mL. Después de agitar el dispositivo, la boquilla se inserta en la boca de un paciente entre los labios y los dientes. El paciente normalmente exhala profundamente para vaciar los pulmones y luego toma una respiración lenta y profunda, mientras pulsa el MDI.

[127] Generalmente, un MDI incluye una válvula dosificadora que tiene una cámara de dosificación capaz de contener un volumen definido de la composición a ser aerosolizada (por ejemplo, 63 μ l o cualquier otro volumen adecuado disponible en válvulas dosificadoras disponibles comercialmente). La composición se libera de la cámara de medición hacia una cámara de expansión en el extremo distal del vástago de válvula cuando el MDI es pulsado o accionado. El actuador del MDI puede estar conformado para retener el cartucho que contiene la composición y también puede incluir un puerto con una boquilla del actuador para recibir el vástago de la válvula de la válvula dosificadora. Cuando se acciona, el volumen especificado

de la composición a ser aerosolizada viaja a la cámara de expansión, fuera de la boquilla del actuador, y en una pulverización a alta velocidad que se dibuja en los pulmones de un paciente.

IV: Métodos

[128] En el presente documento se proporcionan métodos de formulación de una composición farmacéutica para el suministro por vía respiratoria de una combinación fija de un agente activo LABA, un agente activo LAMA, y un agente activo ICS. En una forma de realización, el método implica las etapas de proporcionar un medio de suspensión como se describe en el presente documento, proporcionar tres o más especies de partículas de agente activo, en donde cada especie de partículas de agente activo proporciona un agente activo por separado, y una o más especies de partículas en suspensión, y la combinación de dichos componentes para formar una composición en suspensión en la que las diferentes especies de partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión y se co-localizan junto con las partículas en suspensión dentro del medio de suspensión, de tal manera que se forma una co-suspensión como se describe en el presente documento. En una de tales formas de realización, la asociación de las diferentes especies de partículas de agente activo con las partículas en suspensión es tal, que éstas no se separan debido a sus diferentes flotabilidades en un propelente. En ciertas formas de realización, las partículas de agente activo consisten esencialmente en el material de agente activo y están libres de excipientes, adyuvantes, estabilizadores, etc. adicionales. En formas de realización específicas, los métodos para preparar una composición en co-suspensión, como se describe en el presente documento, proporcionan composiciones que son adecuadas para la entrega de una combinación fija de un LABA, LAMA, e ICS desde un MDI y que no presentan un efecto de coformulación.

[129] También se divulgan métodos para la preparación de un MDI para suministrar por vía respiratoria tres o más agentes activos de las composiciones descritas en el presente documento. En ciertas formas de realización, un método de este tipo puede incluir la carga de un cartucho adecuado para su uso en un inhalador, tal como un MDI, con una composición de acuerdo con la presente descripción. Una válvula de actuador se puede conectar a un extremo del cartucho y el cartucho sellado. La válvula del actuador puede estar adaptada para dispensar una cantidad medida de la composición (y, como resultado, una cantidad medida de cada uno de los agentes activos) por pulsación de MDI.

[130] En el presente documento se proporcionan métodos para el tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad o afección pulmonar inflamatoria u obstructiva. En formas de realización específicas, tales métodos incluyen la administración por vía pulmonar de una composición farmacéutica como se describe aquí, y en ciertas de dichas formas de realización, la administración por vía pulmonar de la composición farmacéutica se lleva a cabo mediante el suministro de la composición usando un MDI. La enfermedad o condición a tratar se pueden seleccionar de cualquier enfermedad pulmonar inflamatoria u obstructiva o condición que responda a la administración de, por ejemplo, al menos uno de un agente activo LABA, agente activo LAMA, o agente activo ICS incluido en la composición suministrada. En formas de

realización particulares, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, EPOC, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia a otra terapia con fármacos, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema, y cualquier otra enfermedad respiratoria, estado, rasgo, genotipo o fenotipo que pueda responder a la administración de las combinaciones de agentes activos descritas en el presente documento. En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de la inflamación y obstrucción pulmonar asociadas con la fibrosis quística.

[131] Los ejemplos específicos incluidos en el presente documento tienen sólo fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitantes de esta divulgación. Por otra parte, las composiciones, sistemas y métodos divulgados en el presente documento se han descrito en relación con ciertas formas de realización de los mismos, y muchos detalles han sido expuestos con fines de ilustración, será evidente para los expertos en la técnica que la invención es susceptible de formas de realización adicionales y que algunos de los detalles descritos en el presente documento pueden variar sin apartarse de los principios básicos de la invención. Cualesquiera agentes activos y reactivos utilizados en los siguientes ejemplos están disponibles comercialmente o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos estándar de la literatura por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. La totalidad del contenido de todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes referenciadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia.

Ejemplo 1

[132] A los pacientes diagnosticados con EPOC se les puede prescribir de forma simultánea medicamentos inhalables de tres clases distintas: un beta-agonista; un antagonista muscarínico, y un corticosteroide inhalado. En este ejemplo se prepararon y evaluaron tres diferentes composiciones en co-suspensión triple para el suministro por vía respiratoria de una combinación de un LABA, fumarato de formoterol (FF), un LAMA, glicopirrolato (GPBr), y un ICS, furoato de mometasona (MF). Estas composiciones proporcionaron un suministro de fármacos proporcional a la dosis para cada uno de los tres agentes activos diferentes, la que se observó que era independiente de la presencia de los otros componentes activos.

[133] Los materiales FF, GPBr, y MF se proporcionaron como una especie separada de partículas de agente activo, en donde cada uno de los agentes activos fue proporcionado como un material cristalino micronizado. Las composiciones en co-suspensión se proporcionaron en los inhaladores de dosis medida presurizados ("MDI" o "MDIs"), en que cada formulación se preparó para proporcionar una dosis suministrada de 4,8 µg/pulsación y 18 µg/pulsación, respectivamente, de FF y GPBr. Sin embargo, se varió la cantidad de MF incluida en las tres composiciones diferentes, en donde las composiciones se prepararon para proporcionar una

dosis suministrada de MF seleccionada de uno de 100 µg/pulsación, 200 µg/pulsación, y 300 µg/pulsación.

[134] Las partículas en suspensión utilizadas en estos co-suspensiones eran microestructuras perforadas preparadas, como se describe en el presente documento, usando un material fosfolipídico (DSPC). Después de su recepción, los cristales de fármaco de GPBr (Boehringer Ingelheim, Petersberg, Virginia) se micronizaron mediante molinos de chorro de aire (mediana de tamaño, X_{50} , ~ 1,6 µm), pero los cristales de fármaco de FF (Inke, SA, Barcelona España; X_{50} ~ 1,4 µm) y MF (Hovione, Loures Portugal; X_{50} ~ 1,6 µm) se utilizaron tal como se recibieron. Las formulaciones de co-suspensión se prepararon en propelente HFA 134a (Mexichem, SA, Tlanepantla México) y se cargaron dentro de cartuchos de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado de 14 ml (Presspart, Blackburn, Reino Unido), empaquetados con válvulas de 50 µl, y se suministraron mediante un actuador con un orificio de tamaño de 0,3 mm (Bespak, King's Lynn, Reino Unido). Las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula (aPSD) se obtuvieron utilizando el impactador Next Generation Impactor (NGI) con la velocidad de flujo ajustada a 30 ± 1 LPM ($n = 3$). El contenido de fármaco se midió usando HPLC de intercambio iónico con detección UV para FF y GP, o HPLC de fase reversa con detección UV para MF.

[135] Los perfiles de impacto en cascada de MF en las tres composiciones triples se muestran en la Figura 1. Los perfiles de impacto en cascada para cada uno de FF, glicopirronio (GP), y MF en las diferentes composiciones triples se muestran adicionalmente en la Figura 3 y la Figura 4. La proporcionalidad de la dosis se observó en todas las regiones del impactador, lo que demuestra un desempeño independiente del tamaño aerodinámico de partícula a través de múltiples potencias. La masa de partículas finas (FPM, igual a la suma de la masa de los fármacos depositada desde la etapa 3 hasta MOC) para los tres fármacos en las tres diferentes composiciones triples se muestran en la Figura 2. La FPM de MF mostró una proporcionalidad de dosis casi ideal ($r^2 = 0,99$, y una pendiente de 0,48). Los valores de FPM para FF y GP se mantuvieron prácticamente sin cambios cuando se varió la potencia de MF. Sin querer restringirse a una teoría en particular, se cree que la similitud en el depósito de la fase aerosol entre los diferentes productos con el aumento de la potencia de MF se debió, al menos en parte, a la presencia de partículas fosfolipídicas en suspensión y a la formación de grupos de partículas a medida que las partículas de agente activo se asocian con las partículas en suspensión.

[136] Actualmente, los productos comerciales disponibles de MF tienen formulaciones que contienen 110 y 220 µg por inhalación a través de polvo para inhalación, o 100 y 200 µg/pulsación a través de MDI. Las formulaciones de co-suspensión preparadas en este ejemplo demuestran la proporcionalidad de dosis en un rango de 50% más amplio de potencias de formulación. Las características de aerosol y capacidad de entrega de las composiciones en co-suspensión preparadas como se describe en el presente documento, fueron similares a las esperadas de una composición en solución para suministro desde un MDI, donde todos los componentes generalmente se suministran con el mismo patrón de depósito en el impactador

de cascada. Sin embargo, a diferencia de las formulaciones de MDI basadas en soluciones, las composiciones en co-suspensión descritas en el presente documento facilitan la formulación de ingredientes activos en altas dosis sin la necesidad de alterar la composición básica, tal como se haría mediante el uso, o aumento de la cantidad, de un cosolvente para aumentar la solubilidad.

Ejemplo 2

[137] Se prepararon ejemplos de composiciones en co-suspensión triple suministrables desde un MDI de acuerdo con la presente descripción. Las composiciones incluyeron una combinación de budesonida (BD), glicopirrolato (GPBr) y fumarato de formoterol (FF), cada uno de ellos fue proporcionado como un material cristalino micronizado. Los materiales de BD, GPBr, y FF micronizados fueron co-suspendidos en propelente de HFA con partículas en suspensión (SP, sigla en inglés de *suspending particles*). Las SP usadas en cada formulación de co-suspensión de MDI eran partículas porosas secadas por pulverización formadas de 1,2 diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio (CaCl₂).

[138] Se prepararon tres composiciones diferentes de co-suspensión triple, cada una de las composiciones preparadas para proporcionar una dosis suministrada de 9 µg de GPBr por pulsación de MDI y 4,8 µg de FF por pulsación de MDI. La dosis suministrada de 9 µg de GPBr proporcionó una dosis suministrada de glicopirronio (GP) de 7,2 µg por pulsación de MDI. Dos de las co-suspensiones triples, etiquetadas BFG1 y BGF2, fueron formuladas para proporcionar una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI. Una tercera composición en co-suspensión triple fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 40 µg de BD por pulsación de MDI. La información relativa a los materiales co-suspendidos dentro del propelente de HFA en cada una de las tres composiciones en co-suspensión triple se proporciona en la Tabla 1.

[139] Además de los ejemplos de composiciones en co-suspensión triple, se preparó una composición en co-suspensión mono que incluía sólo BD como un agente activo (BD Mono), una co-suspensión dual que incluía una combinación de GPBr y FF (GFF), y una co-suspensión dual que incluía una combinación de BD y FF (BFF). La información relativa a los materiales co-suspendidos en el propelente de HFA para las composiciones BD Mono, GFF, y BFF se proporciona en la Tabla 1. La composición BD Mono fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI. La composición GFF fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 7,2 µg de GP por pulsación de MDI y una dosis suministrada de 4,8 µg de FF por pulsación de MDI. La composición BFF fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI y una dosis suministrada de 4,8 µg de FF por pulsación de MDI.

Tabla 1:

Formulación	Concentración de SP	Dosis suministrada por pulsación de MDI (BD/GP/FF)
-------------	---------------------	--

βGF 1 (N-1325-010A)	3,0 mg/ml	160 µg / 7,2 µg / 4,8 µg
βGF 2 (N-1333-010A)	3,0 mg/ml	160 µg / 7,2 µg / 4,8 µg
βGF 3 (F079)	5,85 mg/ml	40 µg / 7,2 µg / 4,8 µg
GFF (F078)	5,85 mg/ml	- / 7,2 µg / 4,8 µg
βFF (N-1429-009)	4,5 mg/ml	160 µg / - / 4,8 µg
βD Mono (4HO27A)	5,85 mg/ml	160 µg / - / -

[140]Para la fabricación del MDI, se preparó un recipiente de adición de fármacos (DAV, siglas en inglés de *drug addition vessel*) para el llenado con la suspensión de la siguiente manera. Todos los polvos se pesaron en un recipiente de adición de fármacos (DAV) dentro de una caja de guantes purgada con nitrógeno que se controló para tener una HR <5%, mediante la adición de la primera mitad de la cantidad de SP, luego cargando el(los) material(es) de agente activo microcristalino, y por último añadiendo la mitad restante de las SP en la parte superior. El DAV fue sellado, sacado de la caja de guantes, y conectado al recipiente de suspensión. Los polvos se aclararon en el vaso con HFA. La suspensión se agitó y se recirculó por no menos de 60 minutos antes de comenzar la carga del MDI. El producto fue formulado para un peso diana de llenado de 10,8 ± 0,5 g/cartucho. La temperatura en el interior del recipiente de suspensión se mantuvo a 15-17 °C durante toda la producción por lotes. Después de una recirculación durante 30 min, las composiciones en co-suspensión se cargaron en cartuchos de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado de 14 ml (Presspart, Blackburn, Reino Unido) a través de válvulas dosificadoras disponibles comercialmente (Bespak, de King's Lynn, Reino Unido). Luego se seleccionaron cartuchos de muestra de cada lote para el análisis total del cartucho para así asegurarse que los objetivos de formulación se cumplieron.

[141]Se evaluó el desempeño de aerosol de cada una de las composiciones en co-suspensión triple y se comparó con el desempeño de aerosol proporcionado por las co-suspensiones GFF, BFF, y BD mono. Se obtuvieron el desempeño de aerosol y las distribuciones aerodinámicas de tamaño de partícula usando el Next Generation Impactor (NGI) con la velocidad de flujo ajustada a 30 ± 1 LPM (n = 3). Las Figura 5 - Figura 8 ilustran los resultados de la evaluación y las comparaciones.

[142]La Figura 5 proporciona perfiles de impacto en cascada para FF proporcionados por las composiciones en co-suspensión BGF1, BGF2 y GFF. La distribución del tamaño de partícula del material de BD cristalino, micronizado incluido en BGF1 fue relativamente gruesa (X₉₀ de 3,34 µm, basado en el tamaño de partícula primario medido por Sympatec) cuando se compara con la del material de BD incluido en BFG2 (X₉₀ de 2,99 µm, basado en el tamaño de partícula primario medido por Sympatec). La concentración de las SP incluidas en BGF1 y BGF2 fue de 3,0 mg/ml, mientras que la del co-suspensión de GFF fue de 5,85 mg/ml, y la co-suspensión de GFF no contenía BD, mientras que las composiciones BGF1 y BGF2 fueron ambas formuladas para proporcionar una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI. A pesar de las diferencias en la distribución de tamaño de partícula de BD, y las diferencias significativas tanto en la concentración de BD como en la concentración de las SP incluidas en las diferentes composiciones en co-suspensión, no se observó ningún efecto de coformulación para FF cuando se formuló en los ejemplos de co-suspensiones triple. Como

puede apreciarse por referencia a la Figura 5, los perfiles de impacto en cascada para FF y la FPM, MMAD y FPF para FF fueron casi idénticos para cada una de las composiciones BGF1, BGF2, y GFF.

[143] La Figura 6 proporciona perfiles de impacto en cascada para BD proporcionados por las co-suspensiones BGF1, BGF2 y BFG3. La distribución del tamaño de partícula del material de BD cristalino, micronizado incluido en BGF1 fue, de nuevo, relativamente gruesa en comparación con la del material de BD cristalino incluido en BFG2. La concentración de SP incluida en BGF1 y BGF2 fue de 3,0 mg/ml, mientras que la de la co-suspensión BGF3 fue 5,85 mg/ml. Por otra parte, las composiciones BGF1 y BFG2 proporcionaron una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI, mientras que BGF3 proporcionó una dosis suministrada de 40 µg de BD por pulsación de MDI. A pesar de estas diferencias entre las composiciones, no se observó ningún efecto de coformulación para BD cuando se formuló en los ejemplos de co-suspensiones triples. Como puede apreciarse haciendo referencia a la Figura 6, los perfiles de impacto en cascada para BD y la FPM, MMAD y FPF para BD fueron casi idénticos para cada uno de las composiciones BGF1, BGF2, y BGF3.

[144] La Figura 7 proporciona perfiles de impacto en cascada para GP proporcionados por las co-suspensiones BGF1, BGF2 y GFF. Una vez más, la distribución del tamaño de partícula del material de BD cristalino, micronizado incluido en BGF1 fue relativamente gruesa en comparación con la del material cristalino de BD incluido en BFG2. La concentración de SP incluida en BGF1 y BGF2 fue de 3,0 mg/ml, mientras que la de la co-suspensión de GFF fue de 5,85 mg/ml. Por otra parte, BGF1 y BFG2 proporcionaron una dosis suministrada de 160 µg de BD por pulsación de MDI, mientras que la composición GFF no incluyó BD. A pesar de estas diferencias entre las composiciones, no se observó ningún efecto de coformulación para GP cuando se formuló en los ejemplos de co-suspensiones triples. Como puede apreciarse haciendo referencia a la Figura 7, los perfiles de impacto en cascada para GP y la FPM, MMAD y FPF para GP fueron casi idénticos para cada una de las composiciones BGF1, BGF2, y GFF.

[145] La Figura 8 proporciona perfiles de impacto en cascada para BD proporcionados por las co-suspensiones BGF3, BD Mono y BFF. La concentración de SP incluida en BGF3 y BD Mono fue de 5,85 mg/ml, mientras que la de la co-suspensión de BFF fue de 4,5 mg/ml. Las composiciones BD Mono y BFF proporcionaron una dosis suministrada de 160 µg BD por pulsación de MDI, mientras BGF3 proporcionó una dosis suministrada de 40 µg BD por pulsación de MDI. Por otra parte, BGF3 incluyó GPBr y FF, mientras BFF no incluyó GPBr y BD Mono no incluyó GPBr ni FF. A pesar de estas diferencias entre las composiciones, no se observó ningún efecto de coformulación para BD cuando se formuló en los ejemplos de co-suspensiones triples. Como puede apreciarse haciendo referencia a la Figura 8, los perfiles de impacto en cascada para BD y la FPM, MMAD y FPF para BD fueron casi idénticos para cada una de las composiciones BD Mono, BFF, y BGF3.

Ejemplo 3

[146] Se realizó un estudio clínico cruzado doble ciego de dosis única, de seis tratamientos, y de cuatro periodos, en voluntarios adultos sanos para evaluar tres diferentes composiciones en co-suspensión triple, preparadas de acuerdo con la presente descripción. En particular, se evaluó el desempeño farmacocinético (PK) y la seguridad de los ejemplos ilustrativos de co-suspensiones triples.

[147] Se prepararon tres diferentes composiciones en co-suspensión triple, que incluían BD, GPBr, y FF. Cada uno de los agentes activos se proporcionó como un material cristalino micronizado, y los materiales BD, GPBr, y FF micronizados fueron co-suspendidos en un propelente hidrofluoroalcano (HFA) con partículas en suspensión (SP). El propelente de HFA utilizado fue HFA 134a, y las SP usadas en cada formulación de co-suspensión de MDI fueron partículas porosas secadas por pulverización formadas de 1,2 diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio (CaCl_2). Las composiciones en co-suspensión triple (alrededor de 10,8 g en el producto acabado) se cargaron en cartuchos de aluminio recubiertos con polímero de etileno fluorado de 14 ml de (Presspart, Blackburn, Reino Unido) a través de válvulas dosificadoras disponibles comercialmente (Bespak, de King's Lynn, Reino Unido).

[148] Cada una de las tres composiciones en co-suspensión triple incluyeron SP a una concentración de 5,85 g/ml. Además, cada una de las tres composiciones fueron formuladas para proporcionar una dosis suministrada de 7,2 µg de GP por pulsación de MDI y una dosis suministrada de 4,8 µg de FF por pulsación de MDI. Sin embargo, la cantidad de BD incluida en cada una de las composiciones en co-suspensión triple se ajustó para proporcionar composiciones que proporcionan diferentes potencias de BD. En la primera co-suspensión triple (BGF 160), la composición fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 160 µg por pulsación de MDI. En la segunda co-suspensión triple (BGF 80), la composición fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 80 µg de BD por pulsación de MDI, y en la tercera co-suspensión triple (BGF 40), la composición fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 40 µg de por pulsación de MDI.

[149] Las composiciones de MDI de BGF se administraron como dos inhalaciones dos veces al día (BID) por inhalación oral. Las dosis correspondientes de GP y FF para cada potencia de la co-suspensión triple fue 14,4 µg y 9,6 µg por administración, respectivamente, dando dosis totales de 28,8 µg de GP y 19,2 µg de FF por día. Las dosis correspondientes de BD para cada uno de las co-suspensiones triples preparadas fueron 320 µg (BGF 160), 160 µg (BGF 80), y 80 µg (BGF 40) por administración, produciendo dosis totales de 640 µg (BGF 160), 320 µg (BGF 80), y 160 µg (BGF 40) por día.

[150] Después del cebado, cada cartucho proporción 7,2 µg / 4,8 µg GP / FF por pulsación del actuador (dosis suministrada) y 8,3 µg / 5,5 µg GP / FF por pulsación de la válvula (dosis medida). Los suministros correspondientes para BD fueron 160 µg (BGF 160), 80 µg (BGF 80) y 40 µg (BGF 40) por el pulsación del actuador y 185,0 µg (BGF 160), 92,5 µg (BGF 80) y 46,2 µg (BGF 40) por pulsación de la válvula. Cabe señalar que una dosis real de 4,8 µg de FF es

equivalente a una dosis real de 5,0 µg de fumarato de formoterol dihidrato. Además de los tres ingredientes activos, cada pulsación de los inhaladores de dosis medida que contenían las composiciones en co-suspensión triple suministraron alrededor de 262 µg de SP y 63 mg de HFA-134a desde el actuador.

[151] La composición en co-suspensión dual GFF se preparó de forma similar a las composiciones en co-suspensión triple, excepto que la composición GFF no incluyó BD. GPBr y FF micronizados cristalinos fueron co-suspendidos en HFA 134a con partículas porosas secadas por pulverización formadas de 1,2 diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) y cloruro de calcio (CaCl_2) como las SP. La composición GFF incluía las SP a una concentración de 5,85 mg/ml, y la composición GFF fue formulada para proporcionar una dosis suministrada de 7,2 µg de GP por pulsación de MDI y una dosis suministrada de 4,8 µg de FF por pulsación de MDI. La composición GFF fue administrada como dos inhalaciones dos veces al día (BID) por inhalación oral. Las dosis correspondientes de GP y FF fueron 14,4 µg y 9,6 µg por administración, respectivamente, dando dosis totales de 28,8 µg de GP y 19,2 µg de FF por día.

[152] Después de la determinación de la elegibilidad para el estudio, 84 sujetos fueron asignados al azar a una de 12 secuencias de tratamiento balanceados para período y efecto de arrastre de primer orden. El estudio se realizó en un único centro de investigación clínica en los Estados Unidos. Las mediciones PK y las evaluaciones de seguridad se llevaron a cabo antes de la dosificación y durante 12 horas después de la dosificación.

[153] La bioequivalencia se determinó comparando el IC 90% para la relación geométrica media (GMR, por sus siglas en inglés) para límites de 80% a 125% para BD y FF. Debido a la alta variabilidad de GP, a efecto de evaluar la bioequivalencia, se utilizaron límites de 67% a 150% en combinación con el requisito de que la estimación puntual de la GMR estuviese entre 80% y 125%.

[154] La Figura 9 proporciona el perfil de la media geométrica de la concentración plasmática-tiempo de BD por tratamiento después de la administración de una dosis única en voluntarios sanos en el estudio clínico. Como se muestra en la Figura 9, hubo una relación casi lineal entre la dosis de MDI de BGF y la exposición sistémica.

[155] La Figura 10 proporciona el perfil de la media geométrica de la concentración plasmática-tiempo de GP por tratamiento después de la administración de una dosis única en el estudio clínico. La dosis de GP fue la misma en todos los tratamientos, y los perfiles de concentración plasmática muestran resultados consistentes. Sobre la base de las comparaciones de los tratamientos de co-suspensión triple con GFF, se concluyó que la presencia de BD en las composiciones no afectó significativamente la exposición sistémica de GP. Para BGF 160, tanto las comparaciones de AUC_{0-12} como de C_{max} cumplieron con los límites de bioequivalencia pre-especificados de 67% a 150% con estimaciones puntuales dentro del 80% al 125%. Vale la pena señalar que, para el AUC_{0-12} , el IC 90% para el GMR cayó dentro de los límites de bioequivalencia tradicionales de 80% a 125%.

[156] La Figura 11 proporciona el perfil de la media geométrica de la concentración plasmática-tiempo de FF por tratamiento después de la administración de una dosis única en voluntarios sanos en el estudio clínico. La exposición sistémica de FF fue similar en todos los tratamientos co-suspensión triple comparados entre sí y comparados con GFF.

[157] Sobre la base de las comparaciones de los tratamientos de co-suspensión triple con GFF, se concluyó que la presencia de BD en las composiciones no afectó significativamente los niveles de exposición de FF. Para las tres potencias de las co-suspensiones triples, tanto las comparaciones de AUC_{0-12} como de C_{max} lograron bioequivalencia comparadas con GFF. Por ejemplo, la GMR para BGF 160 en comparación con GFF fue 1,04 (0,97; 1,11) para la AUC_{0-12} y 1,11 (1,01; 1,22) para C_{max} . la bioequivalencia también se logró para GP y FF tras la administración de BGF 160 en comparación con la exposición sistémica tras la administración de GFF. Estos resultados dan soporte al hecho de que la adición de BD a GFF en las composiciones en co-suspensión triple no impactó significativamente los niveles de exposición de BD y no produjo a un efecto de coformulación. Todas las ramas de tratamiento presentaron una buena tolerancia con una baja frecuencia de eventos adversos, y no se observaron señales de seguridad adversas.

[158] Las diversas formas de realización descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar formas de realización adicionales. La solicitud de patente provisional de EE.UU. N° 61/826.424, presentada el 22 de mayo 2013, se incorpora a la presente por referencia, en su totalidad. Estos y otros cambios se pueden hacer a las formas de realización a la luz de la descripción anteriormente detallada. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben interpretarse de forma de limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas descritas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, sino que se deben interpretar de forma que incluyan todas las formas de realización posibles junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen derecho. En consecuencia, las reivindicaciones no están limitadas por la divulgación.

Reivindicaciones

1. Una composición en suspensión para suministro por vía respiratoria de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS) desde un inhalador de dosis medida (MDI) a un paciente, la composición que comprende:

un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable;

una primera especie de partículas de agente activo respirables que comprenden el agente activo LABA que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una segunda especie de partículas de agente activo respirables que comprenden el agente activo LAMA que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una tercera especie de partículas de agente activo respirables que comprenden el agente activo ICS que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la pluralidad de partículas en suspensión están formadas de un material que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión, de tal manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA es al menos 5:1 por pulsación de MDI.

2. La composición en suspensión de la reivindicación 1, en donde el agente activo LABA se selecciona de entre bambuterol, clenbuterol, formoterol, salmeterol, carmoterol, milveterol, indacaterol, y saligenin- o indol y agonistas β_2 derivados de adamantilo que contienen indol o salgenin.

3. La composición en suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo LABA es una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol seleccionado de entre sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, 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 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílico.

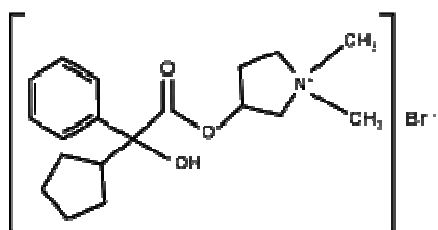
4. La composición en suspensión de la reivindicación 3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es fumarato de formoterol.

5. La composición en suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo LAMA se selecciona de entre glicopirronio, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, trospio, ipratropio, atropina, benzatropin, y oxitropio.

6. La composición en suspensión de la reivindicación 5, en donde el agente activo LAMA es una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio seleccionado de entre sales fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato de etilo, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato, y bencenosulfonato

7. La composición en suspensión de la reivindicación 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio se selecciona de entre sales fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro.

8. La composición en suspensión de la reivindicación 7, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio es bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio que tiene la siguiente estructura:



9. La composición en suspensión de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo ICS se selecciona de entre beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona, y triamcinolona.

10. La composición en suspensión de la reivindicación 9, en donde el agente activo ICS se selecciona de una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de mometasona o budesonida.

11. La composición en suspensión de la reivindicación 10, en donde el agente activo ICS es budesonida.

12. La composición en suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde al menos una de las primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo, comprende un material cristalino micronizado.

13. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la primera especie de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo LABA.

14. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la segunda especie de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo LAMA.

15. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la tercera especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo ICS.

16. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo LABA, la segunda especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo LAMA, y la tercera especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables del agente activo ICS.

17. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor.

18. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol seleccionado de entre sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, 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 3-hidroxi-2-naftaleno carboxílico, y la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal, éster, o isómero farmacéuticamente de mometasona o budesonida.

19. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende fumarato de formoterol, la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

20. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende fumarato de formoterol, la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de furoato de mometasona, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

21. La composición en suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la

composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1 o mayor.

22. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la segunda especie de partículas de agente activo comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio seleccionado de sales fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenil-acetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato, bencenosulfonato y la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de mometasona o budesonida.

23. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable se selecciona entre sales fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro, y la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida.

24. La composición en suspensión de la reivindicación 23, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio es bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil) oxi] -1,1-dimetilpirrolidinio, y la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida.

25. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

26. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de mometasona, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

27. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se selecciona de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de

25:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1.

28. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se selecciona de entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 35:1, alrededor de 1,5:1 y alrededor de 25:1, alrededor de 1,5:1 y alrededor de 15:1, alrededor de 1,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 5:1.

29. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se selecciona de entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 5:1.

30. La composición en suspensión de la reivindicación 27, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol, la segunda especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio, la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida, el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

31. La composición en suspensión de la reivindicación 28, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol, la segunda especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio, la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida, el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de

manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

32. La composición en suspensión de la reivindicación 29, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol, la segunda especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio, la tercera especie de partículas de agente activo comprende una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida, el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI se selecciona de entre alrededor de 5:1 o mayor, alrededor de 10:1 o mayor, alrededor de 15:1 o mayor, alrededor de 20:1 o mayor, alrededor de 35:1 o mayor, y alrededor de 50:1.

33. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas, particuladas secas.

34. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde las partículas en suspensión comprenden 1,2-diésteroil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC).

35. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 34, en donde las partículas en suspensión comprenden DSPC y cloruro de calcio.

36. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el propelente farmacéuticamente aceptable comprende un propelente de HFA.

37. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el medio de suspensión comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable sustancialmente libre de cosolventes y agentes solubilizantes.

38. Una composición en suspensión para suministro por vía respiratoria de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un corticosteroide inhalado (ICS) desde un inhalador de dosis medida (MDI) a un paciente, la composición que comprende:

un medio de suspensión que comprende un propelente farmacéuticamente aceptable;

una primera especie de partículas de agente activo respirables que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una segunda especie de partículas de agente activo respirables que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una tercera especie de partículas de agente activo respirables que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión;

una pluralidad de partículas en suspensión respirables, en donde la pluralidad de partículas en suspensión están formadas de un material que es sustancialmente insoluble en el medio de suspensión, y el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de tal manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA es al menos 5:1 por pulsación de MDI, el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es al menos 5:1 por pulsación de MDI.

39. La composición en suspensión de la reivindicación 38, en donde la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol es fumarato de formoterol y la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio es bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil) oxil]-1,1-dimetilpirrolidinio.

40. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 39, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se selecciona de entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 0,5:1 y alrededor de 5:1.

41. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 39, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se selecciona de entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 75:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 1,5:1 y alrededor de 5:1.

42. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 39, en donde una relación de la masa total de las partículas en suspensión a la masa total de las partículas de primer, segundo, y tercer agente activo se

selecciona de entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 75:1 , entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 50:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 35:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 25:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 15:1, entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 10:1, y entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 5:1.

43. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-42, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI es de alrededor de 10:1 o mayor y el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de al menos 5:1 por pulsación de MDI

44. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI es de alrededor de 15:1 o mayor por pulsación de MDI.

45. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI es de alrededor de 20:1 o mayor por pulsación de MDI.

46. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI es de alrededor de 35:1 o mayor por pulsación de MDI.

47. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el agente activo ICS y el agente activo LABA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LABA por pulsación de MDI es de alrededor de 50:1 o mayor por pulsación de MDI.

48. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-47, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 5:1 o mayor por pulsación de MDI.

49. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 10:1 o mayor por pulsación de MDI.

50. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión

de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 15:1 o mayor por pulsación de MDI.

51. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 20:1 o mayor por pulsación de MDI.

52. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 35:1 o mayor por pulsación de MDI.

53. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el agente activo ICS y el agente activo LAMA están incluidos en la composición en suspensión de manera que la relación de dosis suministrada ICS:LAMA por pulsación de MDI es de alrededor de 50:1 o mayor por pulsación de MDI.

54. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-52, en donde al menos una de las primera, segunda y tercera especies de partículas de agente activo comprende un material cristalino micronizado.

55. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la primera especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de formoterol, la segunda especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de glicopirronio, la tercera especie de partículas de agente activo comprende partículas cristalinas, respirables de la sal farmacéuticamente aceptable, éster, o isómero de budesonida.

56. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-53, en donde las partículas en suspensión comprenden microestructuras perforadas, particuladas secas.

57. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-53, en donde las partículas en suspensión comprenden 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC).

58. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 56, en donde las partículas en suspensión comprenden DSPC y cloruro de calcio.

59. La composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38-57, en donde el propelente farmacéuticamente aceptable comprende un propelente de HFA.

60. La composición en suspensión de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el medio de suspensión comprende un propelente de HFA farmacéuticamente aceptable sustancialmente libre de cosolventes y agentes solubilizantes.

61. Un método para tratar una enfermedad o trastorno pulmonar en un paciente, el método comprende:

proporcionar un MDI que contiene una composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-59; y

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición en suspensión al paciente mediante la pulsación del MDI.

62. El método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar se selecciona de entre el grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar experimentada junto con fibrosis quística, y obstrucción pulmonar experimentada junto con fibrosis quística.

63. El método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar es EPOC.

64. El método de la reivindicación 61, en donde la enfermedad o trastorno pulmonar es asma.

65. Una composición en suspensión para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno pulmonar seleccionado del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, sinusitis, vasoconstricción pulmonar, inflamación, alergias, dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, inflamación pulmonar experimentada junto con fibrosis quística, y obstrucción pulmonar experimentada junto con fibrosis quística, la composición en suspensión comprende una composición en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-59.

66. La composición de acuerdo con la reivindicación 65 para su uso en el tratamiento de la EPOC.

67. La composición de acuerdo con la reivindicación 65 para su uso en el tratamiento del asma.

RESUMEN

Se describen composiciones farmacéuticas, sistemas y métodos adecuados para el suministro por vía respiratoria de una combinación fija de los agentes activos LAMA, LABA, e ICS. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse para el suministro por vía respiratoria a través de un inhalador de dosis medida (MDI). También se describen en el presente documento sistemas de MDI para la administración de una combinación fija de los agentes activos LAMA, LABA, e ICS, así como también se describen métodos para preparar y usar las composiciones y los sistemas descritos en el presente documento.