COMPOSICIONES INHALABLES QUE COMPRENDEN INMUNOSUPRESORES MACROCICLICOS

CAMPO TECNICO

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo inhalable macrocíclico inmunosupresor para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por inhalación de un aerosol generado con un nebulizador que comprende una membrana vibratoria, así como una cámara de mezclado.

ANTECEDENTES

WO 2007/065588 A1 divulga composiciones farmacéuticas líquidas que contienen una dosis terapéuticamente efectiva de una ciclosporina, un portador acuoso líquido, una primera sustancia solubilizante seleccionada del grupo de fosfolípidos, y una segunda sustancia solubilizante seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos, la cual es adecuada para aplicación pulmonar en la forma de un aerosol.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden ser inhaladas por un sujeto en necesidad de éstas. Se debe notar que las ciclosporinas, tales como ciclosporina A, así como otros compuestos inmunosupresores macrocíclicos son medicamentos muy potentes para la supresión de una respuesta inmune en un paciente en necesidad de dicho tratamiento. En otros individuos que no necesitan o se someten a un tratamiento inmunosupresor, sin embargo, estos compuestos potentes pueden tener efectos indeseados, si no peligrosos, con su exposición.

En casos en los que se debe administrar por inhalación un inmunosupresor u otro medicamento potente, usualmente es necesario un nebulizador para

suministrar el correspondiente aerosol que comprende dicho medicamento, a menudo en la forma de un aerosol. En uso de dichos nebulizadores, sin embargo, algún líquido nebulizado será descargado desde el nebulizador durante la exhalación por el usuario. En particular, nebulizadores conocidos de este tipo comprenden una abertura de ambiente y una abertura de exhalación cada una comprende una válvula de una vía que permite que el aire ambiente sea retirado en el nebulizador durante la inhalación y permitir que el aire escape del nebulizador durante la exhalación. Un nebulizador de este, por ejemplo, se divulga en EP 1 927 373 B1.

En algunos casos, como se mencionó anteriormente, el líquido a ser nebulizador/entregado en aerosol puede contener compuestos que son perjudiciales para individuos que permanecen en un ambiente en el cual el paciente inhala, aunque ellos sirven un propósito terapéutico con respecto a la enfermedad del paciente. Es conocido en el arte el uso de filtros de exhalación con el fin de evitar estos componentes de ser descargados (eliminados) en el ambiente. Un ejemplo que muestra dicho filtro de exhalación es EP 1 868 570 B1.

Además, especialmente en vista del problema anteriormente descrito y en vista del hecho que un inmunosupresor macrocíclico tal como ciclosporina A debe ser administrado en la cantidad mínima posible y exclusivamente o predominantemente a los tejidos objetivo, aún hay una necesidad por una composición farmacéutica que comprende un inmunosupresor macrocíclico para propósitos de inhalación que permite una entrega efectiva del inmunosupresor seleccionado, en donde la mayoría posible del inmunosupresor administrado es entregado a los tejidos objetivo y una cantidad minimizada del compuesto a ser administrado es exhalada por el paciente durante la administración. Además, aún hay una necesidad por un transporte mejorado de inmunosupresores macrocíclicos especialmente a los tejidos periféricos de los pulmones.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica que comprende un inmunosupresor macrocíclico útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto en necesidad del mismo que puede ser administrado por inhalación por lo cual

- el inmunosupresor es administrado en una forma que permite la entrega de la cantidad máxima o fracción actualmente entregada al tejido objetivo; y
- se minimiza la cantidad o fracción del inmunosupresor administrado que no es entregado al tejido objetivo y es exhalado por el sujeto.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto,

en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol, y

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

En un segundo aspecto, la presente invención suministra un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto, el método comprende el paso de administrar un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable a dicho sujeto por inhalación en forma de un aerosol que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor, preferiblemente en forma liposómicamente solubilizada,

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol, la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

En un tercer aspecto, la presente invención suministra un kit que comprende

- una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto; y
- un nebulizador (100), el nebulizador comprende:
  a) un generador de aerosol (101) que comprende:
     - un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
     - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;
  b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y
  c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un nebulizador útil para la administración del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable de acuerdo con la presente invención con un filtro de exhalación unido al nebulizador por medio de un adaptador con forma de T, en donde el filtro está dirigido hacia la derecha en vista frontal y una boquilla separada se conecta al adaptador;

La Figura 2 muestra una vista frontal en perspectiva sobre el nebulizador de la Figura 1, pero con el filtro inclinado hacia la derecha;

La Figura 3 muestra una vista lateral en perspectiva de una boquilla para el nebulizador de acuerdo con la Figura 1;

La Figura 4 muestra una vista en explosión de la boquilla de la Figura 3 y una cámara de mezclado del nebulizador;

La Figura 5 muestra una vista de sección longitudinal del nebulizador y la boquilla de las Figuras 3 y 4.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos “consiste de” y “que consiste de” como se usan acá son denominados lenguaje cerrado que significa que sólo los componentes mencionados están presentes. Los términos “comprende” y “que comprende” como se usan acá son denominados lenguaje abierto, lo que significa que uno o más componentes adicionales pueden o no también estar presentes.

El término “ingrediente activo” o “ingrediente farmacéutico activo” (también referido como “API” a lo largo de este documento) se refiere a cualquier tipo de compuesto farmacéuticamente activo o derivado que es útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento, o -generalmente hablando- manejo de una condición, desorden o enfermedad.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa acá se refiere a una dosis, concentración o resistencia que es útil para producir un efecto farmacológico deseado. En el contexto de la presente invención, el término “terapéuticamente efectivo” también incluye actividad profiláctica. La dosis terapéutica se debe definir dependiendo del caso de aplicación individual. Dependiendo de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, la ruta de aplicación así como la altura y el estado del paciente, una dosis terapéutica se debe determinar en una forma conocida por el experto en la materia.

En el contexto de la presente invención, una “composición farmacéutica” es una preparación de por lo menos un API y por lo menos un adyuvante, el cual, en

el caso más simple, puede ser, por ejemplo, un portador líquido acuoso tal como agua o solución salina.

“Un” o “uno” no excluye una pluralidad; es decir, las formas singulares “un”, “uno” y “el” se deben entender que incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente indique o requiera lo contrario. En otras palabras, todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente invención incluirán la correspondiente característica o limitación plural, y viceversa, a menos que se especifique explícitamente lo contrario o que se implique claramente lo contrario por el contexto al cual se hace referencia. Los términos “un”, “uno” y “el” así tiene el mismo significado que “por lo menos uno” o “uno o más” a menos que se defina lo contrario. Por ejemplo, referencia a “un ingrediente” incluye mezclas de ingredientes, y similares.

Cuando se usa acá, el término “aproximadamente” compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica y que es inherente en productos farmacéuticos, tales como diferentes en contenido debido a variación en fabricación y/o degradación de producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación, la cual en la práctica de farmacéuticos permitiría que el producto que está siendo evaluado sea considerado bioequivalente en un mamífero a la resistencia definida de un producto reivindicado.

“Esencialmente”, “aproximadamente”, “sustancialmente” y similares en conexión con un atributo o valor incluye el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor típicamente considerado que cae dentro de un rango normal o variabilidad aceptada en el campo técnico relacionado. Por ejemplo, “sustancialmente libre de agua” significa que no se incluye deliberadamente agua en una formulación, pero no excluye la presencia de humedad residual.

En el contexto de la presente invención, una “solución acuosa coloidal” preferiblemente significa una solución sin solvente orgánico que consiste de principalmente liposomas unilaminares que tienen un diámetro medio de máximo

100 nm y/o un índice de polidispersidad (PI) de no más de 0.50 en el cual el agente activo está, por lo menos predominantemente, disuelto. Preferiblemente, agua, o más específicamente solución salina es el único solvente líquido contenido en la preparación. Además, es preferido que la preparación sea una solución acuosa o una solución coloidal acuosa, es decir, un sistema líquido monofásico. Dicho sistema es esencialmente libre de partículas dispersas que tienen un tamaño de partícula mayor a coloidal. Por convención, las partículas menores a aproximadamente 1 µm son consideradas como partículas coloidales las cuales no constituyen una fase separada y no resultan en un límite de fase física. Algunas veces, las partículas en un rango de tamaño mayor a 1 µm también son aún consideradas coloidales. Preferiblemente, sin embargo, las soluciones acuosas coloidales como se usan acá son esencialmente libres de partículas que no pertenecen claramente al espectro coloidal, es decir, por ejemplo, partículas que tienen un diámetro de 1 µm o más.

En un primer aspecto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol, y en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta

aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención que comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable son útiles en la prevención o tratamiento de una amplia variedad de enfermedades o condiciones pulmonares en un sujeto. El término “sujeto” como es usado acá significa un mamífero, más específicamente un humano, que es diagnosticado con dichas enfermedades o condiciones pulmonares o que tiene riesgo de desarrollar dichas enfermedades o condiciones. En modalidades específicas, el término “sujeto” como es usado acá significa un humano o paciente que es diagnosticado con una enfermedad o condición pulmonar y en necesidad de un tratamiento de la misma.

En modalidades específicas, la enfermedad o condición pulmonar a ser tratada mediante la administración de las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste de las enfermedades pulmonares asma, asma refractaria, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades e inflamaciones parenquimatosas, fibróticas e intersticiales de pulmón, bronquiolitis obliterante (BOS), y reacciones agudas y crónicas de rechazo de trasplante de órganos después de trasplantes de pulmón y las enfermedades que resultan de éstos. En modalidades específicas adicionales, la enfermedad o condición pulmonar es bronquiolitis obliterantes (BOS), opcionalmente después de reacciones agudas

o crónicas de rechazo de trasplante de órganos después de trasplante de pulmón o después de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

En modalidades específicas adicionales, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención es útil para el tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar o para la prevención o retraso de progreso de dicha enfermedad o condición pulmonar como se describió anteriormente, por ejemplo BOS, en un sujeto o paciente que es diagnosticado con dicha enfermedad o condición, específicamente con BOS. La existencia de BOS, por ejemplo, puede ser determinada sobre la base de mediciones espirométricas del volumen espiratorio forzado (FEV). Preferiblemente, la reducción del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) es usado como un indicador de la existencia de BOS y, en consecuencia, para el riesgo de rechazo crónico de injerto pulmonar. Las mediciones FEV_1 pueden ser realizadas de acuerdo con los lineamientos actuales de espirometría de la Sociedad Torácica Americana (ATS)/Sociedad Respiratoria Europea (ERS). El volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) es expresado en litros (L).

La bronquiolitis obliterante (BOS) puede ser clasificada de acuerdo con el grado de progreso de esta enfermedad pulmonar como se describe en Estenne M y otros, Síndrome de bronquiolitis obliterante 2001: una actualización del criterio de diagnóstico. *J. Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310. Con base en el porcentaje de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1), el BOS se puede clasificar así:

- BOS 0: FEV_1 > 90% de línea base
- BOS 0-p: FEV_1 81% a 90% de línea base
- BOS 1: FEV_1 66% a 80% de línea base
- BOS 2: FEV_1 51% a 65% de línea base
- BOS 3: FEV_1 50% o menos de línea base

Las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o para la prevención o retraso del progreso de BOS grado I (BOS 1) o mayor, más específicamente de BOPS grado I o II o incluso más preferiblemente BOS grado I (BOS 1).

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención, en modalidades específicas, pueden ser composiciones líquidas. En estas modalidades, las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable y un portador o vehículo líquido en el cual el ingrediente activo puede ser disuelto, disperso o suspendido. En consecuencia, en modalidades específicas, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso. En modalidades específicas adicionales, el vehículo líquido es un vehículo líquido acuoso el cual puede comprender agua y opcionalmente uno o más solventes orgánicos fisiológicamente aceptables, tal como etanol o propilenglicol u otros, preferiblemente, además, etanol y/o propilenglicol. En modalidades específicas adicionales, el vehículo líquido comprende una o más sales farmacéuticamente aceptables tal como cloruro de sodio (NaCl). En consecuencia, el vehículo líquido puede comprender solución salina o puede consistir esencialmente de solución salina. En estas modalidades específicas así como en otras modalidades, en el cual el vehículo líquido acuoso comprende constituyentes o solventes adicionales, la concentración de cloruro de sodio puede variar de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 7% (p/v) o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3% (p/v) o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.9% (p/v). Preferiblemente, se utiliza una solución salina con una concentración de cloruro de sodio de aproximadamente 0.25% (p/v), en donde el término “p/v” significa el peso del cloruro de sodio disuelto por volumen del vehículo líquido comprendido en la composición líquida acuosa.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención además comprenden un ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable. Ejemplos de dicho ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable comprenden, pero no se limitan a ciclosporina A (CsA), tacrolimus, sirolimus y/o everolimus, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Un compuesto inmunosupresor como se indicó anteriormente puede estar presente cono el único ingrediente activo o en la forma de una mezcla de dos o más ingredientes activos macrocíclicos inmunosupresores inhalables diferentes, opcionalmente en combinación con otros ingredientes activos no inmunosupresores y/o no macrocíclicos. En modalidades específicas, sin embargo, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención comprenden sólo un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable.

En modalidades preferidas, sin embargo, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable se selecciona de ciclosporina A (CsA) y tacrolimus. En modalidades preferidas adicionales, el ingrediente activo inmunosupresor inhalable comprendido en las presentes composiciones farmacéuticas para uso es ciclosporina A (ciclosporina A; CsA (ciclo-[[(E)-(2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil]). Las composiciones farmacéuticas que comprenden CsA o más específicamente L-CsA son conocidas, por ejemplo, a partir de US 2009169607 A1 y pueden ser preparadas de acuerdo con esto.

En otras modalidades, sin embargo, el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable comprendido en las presentes composiciones farmacéuticas para uso es tacrolimus.

Se debe notar que los inmunosupresores macrocíclicos inhalables como se describieron anteriormente, especialmente ciclosporina A (CsA) y tacrolimus son compuestos activos muy potentes los cuales muestran efectos inmunomoduladores

en un paciente u otro individuo cuando se expone a cantidades o concentraciones muy bajas de estos compuestos. Como ya se indicó anteriormente, sin embargo, esto puede ser perjudicial o incluso dañino para individuos que se quedan en el ambiente en el cual el paciente inhala aunque ellos sirven un propósito terapéutico con respecto a la enfermedad del paciente. Sobre esta base, es especialmente importante suministrar un nebulizador o boquilla que permita la administración efectiva de aerosoles que comprendan dichos compuestos a un paciente mientras se minimiza el riesgo de exposiciones indeseadas de individuos diferentes al paciente por exhalación de estos compuestos, o más específicamente, la porción de estos ingredientes activos que no han sido absorbidos por el paciente durante la inhalación.

En modalidades específicas, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, más específicamente las composiciones farmacéuticas líquidas para uso de acuerdo con la presente invención comprenden el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable seleccionado, especialmente ciclosporina A (CsA) o tacrolimus, preferiblemente ciclosporina A (CsA) en una concentración en el rango de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, preferiblemente de aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL, más preferiblemente de 2.5 mg/mL a aproximadamente 6 mg/mL, incluso más preferiblemente de 3 mg/mL a aproximadamente 4 mg/mL, especialmente a una concentración de aproximadamente 4 mg/mL.

En modalidades específicas adicionales, en las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo inmunosupresor inhalable, especialmente ciclosporina A, está presente en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA). En dichos casos en los cuales las composiciones farmacéuticas líquidas, preferiblemente acuosas, para uso de acuerdo con la presente invención comprenden ciclosporina A en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA), la correspondiente concentración de L-CsA

puede estar en el rango de aproximadamente 3 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL, más específicamente en el rango de aproximadamente 3.8 mg/mL a aproximadamente 4.2 mg/mL.

En modalidades específicas adicionales, especialmente en las cuales las presentes composiciones farmacéuticas para uso comprenden el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable en forma liposómicamente solubilizada, la composición farmacéutica en forma líquida puede ser obtenida por reconstitución de un liofilizado que comprende el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico y estructuras formadoras de liposoma.

Dichas estructuras formadoras de liposoma pueden además comprender una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos o dos o más sustancias formadoras de membrana diferentes seleccionadas del grupo de fosfolípidos. El término “sustancia mejoradora de membrana” como se usa acá significa que la sustancia es capaz de formar una membrana lipídica de doble capa por auto ensamble en un portador líquido acuoso, tal como agua o solución salina y/o es capaz de formar liposomas en un portador líquido acuoso bajo circunstancias como se describe en mayor detalle más adelante.

Las estructuras formadoras de liposoma que pueden estar comprendidas en las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprende runa membrana de doble capa formada de la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos. Las estructuras formadoras de liposoma pueden o no tener una membrana de doble capa continua o cerrada. En modalidades específicas, las estructuras formadoras de liposoma están por lo menos parcialmente presentes en forma unilaminar o, preferiblemente, están predominantemente presentes en forma unilaminar. El término “unilaminar” como se usa acá significa que las correspondientes estructuras formadoras de liposoma únicamente comprenden una única capa formada por una única membrana lipídica de doble capa y no una pluralidad de membranas lipídicas de doble capa en una disposición de capas.

En modalidades específicas, el ingrediente inmunosupresor macrocíclico inhalable específicamente CsA que puede estar comprendido en las estructuras formadoras de liposoma como se describió anteriormente, está por lo menos parcialmente incorporado (o intercalado) en la membrana de doble capa de las estructuras formadoras de liposoma. El término “incorporado” como se usa acá significa, con relación al CsA que es un compuesto lipofílico, que el CsA está ubicado o intercalado en la parte lipofílica interna de la membrana lipídica de doble capa en lugar de en las superficies externas hidrófilas de la membrana lipídica de doble capa (teniendo en cuenta que los términos superficies pueden significar ambas superficies, o más específicamente la superficie interna o la externa de la membrana de doble capa que forma las estructuras formadoras de liposoma). En modalidades adicionales, el ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable, específicamente CsA o L-CsA está predominantemente (por ejemplo, por al menos aproximadamente 90% o incluso por lo menos aproximadamente 95% a aproximadamente 97.5%) incorporada en la membrana de doble capa de las estructuras formadoras de liposoma.

Los fosfolípidos que pueden estar comprendidos en las estructuras formadoras de liposomas de la presente invención son, en particular, mezclas de fosfolípidos naturales o enriquecidos, por ejemplo, lecitinas tales como las comercialmente disponibles Phospholipon® G90, 100, o Lipoid 90, S 100.

Los fosfolípidos son lípidos anfifílicos que contienen fósforo. También conocidos como fosfátidos, ellos juegan un papel importante en la naturaleza, especialmente como la capa doble que forma constituyentes de membranas biológicas y frecuentemente usadas para propósitos farmacéuticos son aquellos fosfolípidos que son químicamente derivados de ácido fosfatídico. Este último es un glicerol-3-fosfato acilado (usualmente doblemente) en el cual los residuos de ácido graso pueden ser de diferentes longitudes. Los derivados de ácidos fosfatídicos son, por ejemplo, las fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en los cuales el grupo fosfato es

adicionalmente esterificado con colina, así como fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, etc. Las lecitinas son mezclas naturales de varios fosfolípidos que usualmente contienen una alta proporción de fosfatidilcolinas. Los fosfolípidos preferidos de acuerdo con la invención son lecitinas, así como fosfatidilcolinas puras o enriquecidas tales como dimiristoilfosfatidilcolina, di-palmitoil-fosfatidilcolina y distearoilfosfatidilcolina. En consecuencia, en modalidades preferidas, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.

En modalidades preferidas, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina que contiene residuos de ácido graso insaturado. En modalidades preferidas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste de lecitina de soya, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 o una lecitina comparable. En modalidades preferidas adicionales, la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos se selecciona de Lipoid S100, Lipoid S75, particularmente Lipoid S100.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención o, más específicamente, las estructuras formadoras de liposoma que pueden estar comprendidas en las presentes composiciones farmacéuticas pueden además comprender una sustancia mejoradora de solubilidad o dos o más sustancias mejoradoras de solubilidad diferentes seleccionadas del grupo de tensoactivos no iónicos. Los tensoactivos no iónicos tienen – como otros tensoactivos – por lo menos uno hidrófilo y por lo menos una región molecular lipofílica. Hay tensoactivos no iónicos monoméricos de bajo peso molecular y tensoactivos no iónicos que tienen una estructura oligomérica o polimérica. Ejemplos de tensoactivos no iónicos adecuados como sustancias mejoradoras de solubilidad de las estructuras formadoras de liposoma como se describió anteriormente comprenden éteres de alquilo de polioxietileno, ésteres de ácido

graso de sorbitán de polioxietileno, tal como, por ejemplo, oleato de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitan, poloxameros, vitamina E-TPGS (succinato de D-a-tocoferil polietilenglicol 1000) y tiloxapol.

En modalidades específicas, la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos se selecciona del grupo de polisorbatos y vitamina E-TPGS, preferiblemente es seleccionada del grupo de polisorbatos. En una modalidad particularmente preferida, la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos es polisorbato 80.

En modalidades específicas de las presentes composiciones farmacéuticas, la cantidad de la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina es mayor a la cantidad de la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos. En modalidades ejemplares, la relación en peso de la sustancia formadora de membrana (o la suma de las sustancias formadoras de membrana) seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, a la sustancia mejoradora de solubilidad (o la suma de las sustancias mejoradoras de solubilidad) seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos, preferiblemente el polisorbato, se selecciona en el rango de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 9:1, preferiblemente de aproximadamente 14:1 a aproximadamente 12:1, por ejemplo, aproximadamente 13:1.

En modalidades específicas adicionales, la relación en peso entre la (suma de) sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos y la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos, por un lado, y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor, preferiblemente CsA, por el otro lado, se selecciona en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1, preferiblemente de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1 y más preferiblemente aproximadamente 10:1.

En modalidades específicas adicionales, la relación en peso entre la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos, preferiblemente la lecitina, la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos, preferiblemente el polisorbato, y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor, preferiblemente CsA, se selecciona en el rango de aproximadamente 15:1:1.5 a aproximadamente 5:0.3:0.5, y preferiblemente aproximadamente 9:0.7:1.

La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención puede además comprender uno o más excipientes adicionales. Los excipientes adicionales son conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, las presentes composiciones farmacéuticas pueden opcionalmente contener agentes correctores de pH con el fin de ajustar el pH, tal como bases, ácidos o sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente como mezclas amortiguadoras. En este contexto, el término “fisiológicamente aceptable” no significa que uno de los excipientes debe ser tolerable por sí solo y en forma sin diluir, lo cual no sería el caso, por ejemplo, para solución de hidróxido de sodio, sino que significa que debe ser tolerable a la concentración en la cual está contenido en la composición farmacéutica liofilizada, especialmente después de reconstitución.

Agentes correctores de pH o amortiguadores adecuados para ajustar el pH se pueden seleccionar, entre otros, con relación a la ruta de aplicación destinada. Ejemplos de excipientes potencialmente útiles de este grupo comprenden solución de hidróxido de sodio, sales básicas de sodio, calcio o magnesio tales como, por ejemplo, citratos, fosfatos, acetatos, tartratos lactatos, etc., aminoácidos, sales acídicas tales como fosfatos de hidrógeno o fosfato de dihidrógeno, especialmente aquellos de sodio, además, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido cromoglicínico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, lisina, metionina, fosfatos acídicos de hidrógeno de sodio o potasio, etc.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica acuosa líquida para uso de acuerdo con la presente invención comprende amortiguadores para asegurar un pH neutro o acídico de la composición farmacéutica después de reconstitución. Preferiblemente, el pH de la presente composición farmacéutica está en el rango de máximo aproximadamente 8.5 o en el rango de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 7.5. Para aplicación pulmonar o parenteral, un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.5 es preferido, siempre y cuando este sea compatible con otros requerimientos de la formulación tales como, por ejemplo, aspectos de estabilidad. Particularmente preferida es una composición farmacéutica que sea amortiguada con un amortiguador de fosfato para asegurar un pH en el rango de 6.0 a 7.5 o de 6.0 a 7.0 o en el rango de 6.3 a 6.7, por lo cual la estabilidad de la composición se puede mejorar marcadamente y la ocurrencia de lisolecitina indeseable durante el almacenamiento se puede reducir efectivamente.

Además, la presente composición farmacéutica, especialmente cuando está en la forma de un líquido acuoso, puede o no contener adyuvantes osmóticamente activos con el fin de ajustarla a una osmolalidad deseada, lo cual es importante en ciertas aplicaciones tales como especialmente para inhalación, con el fin de lograr buena tolerabilidad. Dichos adyuvantes son frecuentemente referidos como agente isotonizantes incluso si su adición no necesariamente resulta en una composición isotónica después de reconstitución, sino en una isotonicidad cercana a osmolalidad fisiológica con el fin de lograr la mejor tolerabilidad fisiológica posible.

Un agente isotonizante particularmente frecuentemente utilizado es cloruro de sodio. En otra modalidad, las presentes composiciones farmacéuticas contienen una sal esencialmente neutra como agente isotonizante la cual no es cloruro de sodio, sino, por ejemplo, un sulfato de sodio o fosfato de sodio. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el agente isotonizante también puede estar comprendido por el portador líquido acuoso, por ejemplo, en la forma de una solución acuosa de cloruro de sodio (solución salina). En este caso, sin embargo, también pueden ser

preferibles sales diferentes a sales de sodio. Así, es conocido que ciertas sales de calcio y magnesio tienen un efecto positivo o de soporte en la inhalación de soluciones de agente activo, posiblemente debido a que ellas contrarrestan las irritaciones locales causadas por la administración y debido a que ellas tienen un efecto broncodilatador el cual es actualmente postulado en la literatura clínica (por ejemplo, Hughes y otros, Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7) y/o debido a que ellos inhiben la adhesión de gérmenes a los proteoglicanos de la mucosa del tracto respiratorio de modo que el aclaramiento mucociliar como la defensa natural del organismo contra patógenos es soportado indirectamente (K.W. Tsang y otros, Eur. Resp. 2003. 21, 932-938). Ventajoso puede ser, por ejemplo, sulfato de magnesio, el cual tiene excelente tolerabilidad pulmonar y puede ser inhalado sin preocupación, así como cloruro de calcio (1-10 mmol).

En modalidades específicas adicionales, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más excipientes adicionales los cuales se seleccionan de amortiguadores y agentes quelantes. Compuestos ejemplares adecuados como amortiguadores para el ajuste del pH de las presentes composiciones farmacéuticas después de reconstitución comprenden, por ejemplo, dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio y/o dodecahidrato de fosfato de hidrógeno de disodio, solución de hidróxido de sodio, sales básicas de sodio, calcio o magnesio, tal como, por ejemplo, citratos, fosfatos, acetatos, tartratos, lactatos, etc., aminoácidos, sales acídicas tales como fosfatos de hidrógeno o fosfatos de dihidrógeno, especialmente aquellos de sodio, además, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido cromoglicínico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, lisina, metionina, fosfatos acídicos de hidrógeno de sodio o potasio, etc., y sistemas amortiguadores adicionales como se describieron anteriormente. En modalidades específicas adicionales, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente

invención comprenden uno o más excipientes adicionales los cuales son seleccionados de agentes quelantes, por ejemplo, dihidrato de edetato de disodio, EDTA de sodio de calcio, preferiblemente, dihidrato de edetato de disodio.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser suministradas en forma sólida, tal como en forma de un liofilizado que es adecuado y puede ser reconstituido en un portador líquido acuoso. El término “reconstituido” como se usa acá significa que las composiciones farmacéuticas liofilizadas obtenidas o generadas por el proceso de liofilización en forma de un material sólido pueden ser disueltas nuevamente o dispersas nuevamente, preferiblemente dispersas nuevamente en un portador líquido acuoso.

En modalidades específicas, dichas composiciones farmacéuticas liofilizadas adecuadas para la preparación de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden además comprender por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de (sacarosa; el término “sacarosa” como se usa acá tiene el mismo significado y es usado como sinónimo para β-D-Fructofuranosil α-D-glucopiranhosida; número CAS 57-50-1), lactosa (β-D-Galactopiranosil-(1→4)-D-glucosa; Número CAS 63-42-3) y trehalosa (α-D-glucopiranosil-(1→1)-α-D-glucopiranosida; número CAS 99-20-7). En modalidades específicas adicionales, el por lo menos un disacárido está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 40% en peso con relación al peso total de la composición liofilizada. En algunas modalidades, el por lo menos un disacárido está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 40% en peso hasta aproximadamente 95% en peso o hasta aproximadamente 90% en peso o hasta aproximadamente 85% en peso o hasta aproximadamente 80% en peso, todos con relación al peso total de la composición liofilizada.

En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas liofilizadas adecuadas para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden sacarosa y/o trehalosa, preferiblemente sacarosa como el

disacárido que está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 40% en peso con relación al peso total de la composición liofilizada. En modalidades adicionales, las composiciones liofilizadas adecuadas para la preparación de las presentes composiciones farmacéuticas por reconstitución pueden comprender el por lo menos un disacárido, preferiblemente sacarosa y/o lactosa, especialmente sacarosa, en una cantidad seleccionada en el rango de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso o aproximadamente 75% en peso, con relación o con base en el peso total de la composición liofilizada. En modalidades preferidas adicionales, las composiciones farmacéuticas liofilizadas pueden comprende el por lo menos un disacárido, preferiblemente sacarosa y/o lactosa, especialmente sacarosa en una cantidad seleccionada en el rango de aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso, incluso más preferiblemente seleccionada en el rango de aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 70% en peso con relación al peso total de la composición liofilizada.

En modalidades específicas adicionales, las composiciones liofilizadas que comprenden un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposómicamente solubilizada, preferiblemente L-CsA, las cuales son adecuadas para la preparación de las presentes composiciones farmacéuticas, han sido preparadas en la presencia del por lo menos un disacárido seleccionado de sacarosa, lactosa y/o trehalosa.

Sin desear atarse por la teoría, esto se puede atribuir al efecto estabilizante del disacárido seleccionado del grupo de sacarosa, lactosa y trehalosa y está presente en una cantidad de por lo menos 40% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica liofilizada. Adicionalmente, las propiedades beneficiosas anteriormente descritas de las composiciones farmacéuticas liofilizadas, preferiblemente L-CsA, se pueden atribuir al hecho que el disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa,

preferiblemente sacarosa, está presente en la parte externa así como en el lumen interno de las estructuras formadoras de liposoma.

En modalidades adicionales, las composiciones liofilizadas adecuadas para la preparación de las presentes composiciones farmacéuticas por reconstitución pueden comprender CsA en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 4% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2.2 a aproximadamente 3.4% en peso o incluso más preferiblemente de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3.4% en peso o de aproximadamente 2.4% en peso a aproximadamente 3.0% en peso, con base en el peso de la composición liofilizada. En modalidades específicas adicionales, en dichas composiciones liofilizadas, la relación del peso del por lo menos un disacárido al peso de ciclosporina A en la composición liofilizada se puede seleccionar en el rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, o de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1 o de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 27.5:1 o incluso de aproximadamente 22.5:1 a aproximadamente 27.5:1.

Las composiciones precursoras liofilizadas adecuadas para la preparación de las presentes composiciones farmacéuticas por reconstitución pueden ser disueltas o, más específicamente, dispersas en un portador líquido acuoso, preferiblemente en un portador líquido acuoso. El portador líquido acuoso puede ser agua o una solución acuosa de sales farmacéuticamente aceptables o agentes isotonizantes y preferiblemente pueden ser estériles. En modalidades preferidas, sin embargo, el portador líquido acuoso estéril es una solución acuosa de cloruro de sodio, preferiblemente con el contenido de cloruro de sodio de 0.25% (p/v). Además, preferiblemente como se describió anteriormente. Preferiblemente, el portador líquido acuoso estéril, especialmente la solución acuosa de cloruro de sodio tiene un valor de pH en el rango de 4.0 a 7.0 y una osmolalidad en el rango de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mOsmol/kg.

Ventajosamente, el portador líquido acuoso estéril es suministrado en una cantidad adecuada para la preparación de composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención en forma de una dispersión liposomal acuosa para inhalación que comprende CsA u otro ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor, por ejemplo, tacrolimus, en forma liposómicamente solubilizada. En modalidades específicas, las cantidades de la composición precursora liofilizada y el portador líquido acuoso se pueden seleccionar en los rangos como se describieron anteriormente en modo de ejemplo. En modalidades preferidas adicionales, la cantidad de la composición precursora liofilizada seleccionada que comprende por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente en una cantidad de por lo menos 40% en peso con relación al peso total de la composición liofilizada, y la cantidad del portador líquido acuoso se puede seleccionar de modo que la dispersión liposomal líquida resultante tiene un contenido de por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente sacarosa, en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso, preferiblemente en el rango de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 12.5% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica resultante para uso de acuerdo con la presente invención.

En modalidades particularmente preferidas, por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa está presente en la dispersión liposomal líquida resultante en una cantidad en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso o de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 105 en peso, o en una cantidad de aproximadamente 7.5% en peso o aproximadamente 10% en peso, todos con base en el peso total de la dispersión liposomal líquida.

En modalidades ejemplares, el portador líquido acuoso estéril, especialmente la solución acuosa de cloruro de sodio como se describió anteriormente es

suministrado en una cantidad de aproximadamente 1.10 mL a aproximadamente 1.50 mL para ser combinado con un alícuota de aproximadamente 185 mg de una composición precursora liofilizada como se describe en el Ejemplo 1 que contiene aproximadamente 2.7% en peso de CsA (que corresponde a 5 mg de CsA). En modalidades ejemplares adicionales, el portador líquido acuoso estéril, especialmente la solución acuosa de cloruro de sodio como se describió anteriormente es suministrada en una cantidad de aproximadamente 2.20 mL a aproximadamente 2.80 mL para ser combinada con una alícuota de aproximadamente 735 mg de la composición precursora liofilizada como se describe en el Ejemplo 1 que contiene aproximadamente 2.7% en peso de CsA (que corresponde a 10 mg de CsA).

En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser suministradas en forma de una dispersión liposomal líquida que comprende un portador líquido acuoso o vehículo y una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor seleccionado, preferiblemente CsA, en forma liposómicamente solubilizada. En modalidades adicionales, la dispersión liposomal líquida es esencialmente libre de partículas visibles. Los liposomas comprendidos en dicha dispersión preferiblemente pueden tener un diámetro promedio o, más específicamente, un diámetro promedio z de máximo aproximadamente 100 nm medido por espectroscopia de correlación de fotones usando un Malvern ZetaSizer. Preferiblemente, la dispersión liposomal líquida comprende liposomas con un diámetro promedio z medido por espectroscopia de correlación de fotones (Malvern ZetaSizer) en el rango de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 100 nm e incluso más preferiblemente en el rango de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 70 nm. Dicha dispersión liposomal líquida puede tener un índice de polidispersidad medido por espectroscopia de correlación de fotones de hasta aproximadamente 0.50, preferiblemente de hasta aproximadamente 0.4 e incluso

más preferiblemente en el rango de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.3. Adicionalmente, dichas dispersiones liposomales que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor seleccionado, preferiblemente CsA, en forma liposómicamente solubilizada pueden tener una osmolalidad en el rango de aproximadamente 300 a aproximadamente 550 mOsmol/kg, preferiblemente en el rango de aproximadamente 430 a aproximadamente 550 mOsmol/kg. El valor de pH de dichas dispersiones liposomales líquidas preferiblemente está en el rango de aproximadamente 6.0 a 7.0. En modalidades adicionales, después de dilución 1:10 la dispersión liposomal líquida de acuerdo con este aspecto de la invención tiene una turbidez de hasta 200 NTU (Unidades de Turbidez Nefelométrica).

En modalidades ejemplares, las presentes composiciones farmacéuticas para uso pueden comprender el ingrediente activo macrocíclico inhalable tal como tacrolimus o CsA, preferiblemente CsA, en forma de una solución líquida, específicamente en forma de una solución líquida acuosa, o, más específicamente en forma de una dispersión líquida como se describió anteriormente. En modalidades ejemplares adicionales, dichas composiciones líquidas pueden comprender ciclosporina (CsA) en una concentración en el rango de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg/mL, a menudo en una cantidad de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL con base en la cantidad de composición farmacéutica líquida total a ser nebulizada. En el caso de ciclosporina A, especialmente en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA) este ingrediente activo a menudo es comprendido en una cantidad de aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 8 mg/mL, preferiblemente de aproximadamente 2 mg/mL a aproximadamente 6 mg/mL, más preferiblemente de 2.5 mg/mL a aproximadamente 6 mg/mL, incluso más preferiblemente de 3 mg/mL a aproximadamente 4 mg/mL, especialmente a una concentración de aproximadamente 4 mg/mL como se describió anteriormente.

En varios casos, los fosfolípidos o lecitinas como se describió anteriormente pueden estar presentes en la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 15% en peso o de aproximadamente 1 a aproximadamente 8% en peso, con base en el peso total de la composición final a ser nebulizada.

Además, los tensoactivos no iónicos como se describieron anteriormente, preferiblemente los polisorbatos tales como Tween 80 pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas líquidas para uso de acuerdo con la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5% en peso o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2% en peso, con base en el peso total de la composición final a ser nebulizada.

La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención es administrada al sujeto por inhalación en la forma de un aerosol como se describirá en mayor detalle más adelante, teniendo en cuenta que el aerosol es generado por nebulización o formación de aerosol de la presente composición farmacéutica. La nebulización o formación de aerosol de las presentes composiciones farmacéuticas, preferiblemente de las presentes composiciones farmacéuticas líquidas se logra mediante el uso de un nebulizador. En modalidades preferidas, dicho nebulizador es capaz de convertir las presentes composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor tal como CsA o tacrolimus en forma de una solución, formulación coloidal o suspensión, especialmente cuando se suministra en forma liposómicamente solubilizada como se describió anteriormente, en una alta fracción de gotas las cuales son capaces de alcanzar la periferia de los pulmones.

El nebulizador para la generación del aerosol que comprende la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención comprende como un componente a) un generador de aerosol que comprende un reservorio de fluido para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un

reservorio de fluido, y una membrana vibratoria que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas están adaptadas para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa de 0.9% (p/v) de cloruro de sodio.

El generador de aerosol de acuerdo con el componente a) del nebulizador útil para la nebulización de las presentes composiciones farmacéuticas puede ser un denominado generador de aerosol de membrana que comprende una membrana vibratoria que tiene una pluralidad de aperturas diminutas en una región central como se describe en mayor detalle más adelante. La composición farmacéutica, específicamente la composición farmacéutica líquida a ser nebulizada puede ser aplicada en un lado de la membrana en la región central y la membrana vibra por medio de un vibrador (tal como un elemento piezoeléctrico) típicamente a una frecuencia en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 kHz, más específicamente en el rango de aproximadamente 60 a aproximadamente 200 kHz, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 180 kHz o de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 kHz. Debido a la vibración, la composición farmacéutica líquida aplicada en un lado de la membrana pasa por las aperturas y es nebulizada en el lado opuesto de la membrana. En consecuencia, en modalidades específicas, el generador de aerosol comprende un elemento piezoeléctrico (tal como un cristal piezoeléctrico) como un generador de vibración.

La membrana vibratoria del generador de aerosol puede tener una forma convexa que se curva hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana. En modalidades específicas, la membrana vibratoria separa el reservorio de fluido y la cámara. La membrana vibratoria puede estar hecha de un metal tal como acero y otros metales o materiales que son compatibles con la administración de composiciones farmacéuticas tales como las composiciones para uso de acuerdo

con la presente invención. En modalidades preferidas, sin embargo, la membrana vibratoria comprende o está hecha de acero inoxidable.

La membrana vibratoria del generador de aerosol tiene una pluralidad de aperturas a través de las cuales la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención puede ser transportada y de este modo, nebulizada o aplicada en aerosol. La pluralidad de aperturas se adapta para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) típicamente en el rango de menos de 5 µm a hasta aproximadamente 4.0 µm medido por nebulización de una solución acuosa de 0.9% (p/v) de cloruro de sodio. En modalidades específicas, la pluralidad de aperturas de la membrana vibratoria se adapta para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en el rango de aproximadamente 1.5 µm a aproximadamente 5.0 µm, tal como de aproximadamente 1.5 µm a aproximadamente 4.0 µm o de aproximadamente 2.0 µm a aproximadamente 4.0 µm o de 2.4 µm a aproximadamente 4.0 µm medido por nebulización de una solución acuosa de cloruro de sodio al 0.9% (p/v).

En modalidades específicas adicionales, la pluralidad de aperturas se adapta para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en el rango de aproximadamente 1.5 µm a aproximadamente 3.9 µm, tal como 2.0 µm a aproximadamente 3.9 µm o de 2.4 µm a aproximadamente 3.9 µm medido por nebulización de una solución acuosa de cloruro de sodio al 0.9% (p/v).

En modalidades alternas, el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de las gotas generadas por la membrana vibratoria que comprende la pluralidad de aperturas adaptadas de esta forma, puede ser determinado por la nebulización o formación de aerosol de una solución acuosa de CsA liposómicamente solubilizada (L-CsA) con una concentración de CsA de 4.0 mg/mL como se describe en el Ejemplo 2.2 más adelante. De acuerdo con estas modalidades, la pluralidad de

aperturas se adapta para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) típicamente menores a aproximadamente 6.0 µm, tal como en el rango de aproximadamente 2.0 µm a aproximadamente 5.5 µm, o de aproximadamente 2.5 µm a aproximadamente 4.5 µm o de aproximadamente 2.8 µm a aproximadamente 4.4 µm.

Los valores para el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) como es referido acá típicamente pueden estar asociados con una Desviación Estándar Geométrica (GSD) en el rango de hasta 2.4, más específicamente de hasta 2.2 o de hasta 2.0 o incluso menor a 2.0 tal como hasta 1.8 o hasta 1.7 o, más específicamente, puede estar asociado con una Desviación Estándar Geométrica (GSD) en el rango de 1.1 hasta 2.4, más específicamente de 1.2 hasta 2.2 o de 1.3 hasta 2.0. En casos en los cuales el valor de GSD es menor a 2.0, la correspondiente distribución de tamaño de gota generada por el generador de aerosol o la membrana vibratoria, respectivamente, es referida como una distribución angosta de tamaño de gota o como aerosoles monodispersos.

El término “gotas” como es usado acá se refiere a gotas o partículas de la composición farmacéutica en aerosol para uso de acuerdo con la presente invención que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor seleccionado tal como CsA o tacrolimus. En contexto con la determinación del MMAD de las gotas generadas por la membrana vibratoria o la pluralidad de aperturas, respectivamente, el término “gotas” también se puede referir a gotas de una solución acuosa de cloruro de sodio al 0.9% (p/v).

El diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) y otras mediciones de las composiciones farmacéuticas en aerosol pueden ser determinados por métodos conocidos para los expertos en la materia por medio de, por ejemplo, un impactador tal como un impactador en cascada o por análisis de difracción de láser como se describe, por ejemplo, en Eur. Ph. 2.9.44 o en capítulo USP <1601>. Como un impactador en cascada, se puede utilizar un impactador en cascada de múltiples

etapas tal como un “Impactador en Cascada Anderson” (ACI) o preferiblemente un “Impactador de Nueva Generación” (NGI). Estos métodos permiten la determinación de varias mediciones del aerosol generado que comprende las presentes composiciones farmacéuticas, tal como el MMAD mencionado anteriormente, la dosis o fracción de partícula fina (FPD o FPF), la desviación estándar geométrica (GSD), así como la dosis o fracción respirable (RD o RF).

El uso de un impactador en cascada de múltiples etapas tal como el ACI o preferiblemente el NGI permite la caracterización de las mediciones aerodinámicas, por ejemplo, generadas por el aerosol/nebulización de una solución de 0.9% (p/v) de NaCl, así como el aerosol/nebulización de una composición farmacéutica líquida para uso de acuerdo con la presente invención.

La membrana vibratoria útil para la nebulización o generación de aerosol de las presentes composiciones farmacéuticas puede típicamente comprender de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 aperturas, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 aperturas, a menudo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3500 aperturas. Con base en un área superficial perforada típica de dicha membrana con un diámetro menor a aproximadamente 30 mm^2, preferiblemente de aproximadamente 5 mm^2 a aproximadamente 30 mm^2, más preferido de aproximadamente 6 mm^2 a aproximadamente 20 mm^2 e incluso más preferido de aproximadamente 7 mm^2 a aproximadamente 15 mm^2, la membrana vibratoria típicamente puede tener de aproximadamente 30 a aproximadamente 700 aperturas por mm^2, a menudo de aproximadamente 60 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 80 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 aperturas por mm^2 del área superficial perforada.

El diámetro geométrico medio de las aperturas medido por escaneo de microscopia de electrones (SEM) típicamente puede ser hasta 4.0 µm o, más específicamente en el rango de aproximadamente 1.5 µm a aproximadamente 3.0

µm, o de aproximadamente 1.6 µm a aproximadamente 2.8 µm o de aproximadamente 1.8 µm a aproximadamente 2.6 µm con una desviación estándar de típicamente +/- 0.4 µm o más específicamente de +/- 0.3 µm o incluso de +/- 0.2 µm.

En modalidades específicas, la pluralidad de aperturas de la membrana vibratoria o, más específicamente cada apertura de la pluralidad de aperturas puede tener una forma cónica que se estrecha hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana vibratoria. En consecuencia, la apertura se puede formar como un canal el cual se estrecha continua o discontinuamente hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana vibratoria. En modalidades específicas adicionales, las aperturas o una única apertura de la pluralidad de aperturas de la membrana vibratoria, en consecuencia, puede tener un diámetro de salida que corresponde al diámetro geométrico medio mínimo de las aperturas como se describió anteriormente.

El generador de aerosol además comprende un reservorio de fluido para contener la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido que contiene la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención. En modalidades específicas, el generador de aerosol además comprende un reservorio de fluido para contener la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención. A través del reservorio de fluido se puede aplicar un líquido tal como específicamente la composición farmacéutica líquida para uso de acuerdo con la presente invención, a un lado de la región central de la membrana vibratoria que contiene la pluralidad de aperturas. El reservorio de fluido puede ser cerrado por una tapa y típicamente puede tener un volumen de aproximadamente 1 mL a aproximadamente 10 mL.

El nebulizador para la generación del aerosol que comprende la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención además comprende

como un componente b) una cámara para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol, la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mL. En modalidades específicas, el lumen interno de la cámara puede tener un volumen de más de 60 mL y preferido más de 90 mL, tal como en el rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 130 mL o en el rango de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mL o más específicamente en el rango de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 mL e incluso más específicamente en el rango de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 mL o a aproximadamente 100 mL.

Además, el nebulizador para la generación del aerosol que comprende la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención comprende como un componente c) una boquilla para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación.

La boquilla permite la entrega de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención suministradas por el nebulizador al sujeto a ser tratado y puede estar unida al nebulizador. De acuerdo con un aspecto, la boquilla puede comprender un cuerpo que define una trayectoria de fluido desde un puerto interno conectable al nebulizador a una abertura de inhalación a ser recibida en la boca del paciente. Además, la boquilla también tiene un filtro de exhalación el cual puede o no estar integrado en la boquilla. En modalidades particulares, el filtro puede tener una base de filtro en comunicación fluida con la trayectoria de fluido, una parte superior de filtro conectada de forma desmontable a la base de filtro y un material de filtro suministrado entre la base de filtro y la parte superior del filtro. La parte superior del filtro puede tener una abertura de exhalación que coopera con una válvula de una vía que permite la salida de fluido desde la trayectoria de fluido a través del material de filtro hacia el exterior de la boquilla con la exhalación de un paciente a través de la abertura de inhalación. En una modalidad, la válvula de una vía puede configurarse por medio de un disco circular hecho de un material flexible

tal como silicona o elastómero termoplástico (TPE), que cubre la abertura de exhalación en un lado opuesto al material de filtro. En consecuencia, el disco se empuja lejos del asiento de válvula (tal como nervaduras que cruzan (extienden) la abertura de exhalación) durante la exhalación de modo que el aire puede escapar de la boquilla. Por el contrario, el disco es succionado y consecuentemente presionado contra el asiento de válvula durante la inhalación de modo que el aire no puede ingresar en la boquilla durante la inhalación.

En algunas modalidades, el filtro puede estar integrado en la boquilla. En modalidades adicionales, el cuerpo de la boquilla y la base de filtro pueden ser una unidad integrada de una pieza. Para ponerlo de forma diferente, en estas modalidades, el cuerpo de la boquilla y la base de filtro son un elemento y no se desmontan entre sí. Debido a esta configuración, el tubo que conecta el cuerpo y el filtro se puede mantener tan corto como sea posible. Por lo tanto, la altura total de la boquilla se puede reducir de modo que el filtro no forma una obstrucción visual para el usuario permitiéndole, por ejemplo, leer y ver televisión. Adicionalmente, el número de partes se reduce significativamente en comparación con la configuración descrita con respecto de las Figuras 1 y 2, que ahora consiste de tres partes únicamente, la unidad de una pieza integrada que consiste del cuerpo y la base de filtro, el material de filtro y la parte superior del filtro. Adicionalmente, se puede reducir la longitud, por lo cual se minimizan los espacios muertos.

En una modalidad particular, la unidad integrada de una pieza es una parte moldeada por inyección. Así, la boquilla puede ser fabricada en una forma económica.

Adicionalmente, la longitud total se puede reducir en una boquilla como se describió anteriormente, por lo cual se minimizan los espacios muertos. De acuerdo con un aspecto, esto se ayuda en que la distancia entre la línea central de la base de filtro y la abertura de inhalación de la boquilla como se ve en una vista lateral es por lo menos 30 mm y en otro aspecto por lo menos 35 mm, pero no más de 50 mm,

en otro aspecto no más de 40 mm. Así, se puede asegurar que aún hay suficiente espacio entre la base de filtro y la abertura de inhalación para acomodar la nariz de un usuario in que la nariz toque la base de filtro pero que la longitud total de la boquilla se minimice.

La integración de la base de filtro en el cuerpo de la boquilla para formar la unidad integrada de una pieza de acuerdo con las modalidades descritas anteriormente permite una reducción en la altura total de la boquilla para evitar una obstrucción visual para el usuario durante la inhalación (ver arriba). De acuerdo con un aspecto, la altura de la boquilla como se ve en una vista lateral es no mayor a 90 mm, y de acuerdo con otro aspecto no más de 85 mm, y en una modalidad particular menor a 82 mm. Por ejemplo, la altura máxima puede ser 81. 5 mm.

En un aspecto particular, la nervadura de retención de la boquilla para ser acoplada detrás de los dientes de un usuario es suministrada en un lado superior del cuerpo y/o en un lado inferior del cuerpo adyacente a la abertura de inhalación. Dicha nervadura de retención facilita el uso libre de manos del nebulizador.

Con el fin de mejorar ergonómicamente la boquilla, un aspecto sugiere un borde frontal del cuerpo que rodea la abertura de inhalación el cual es curvo en una vista plana y/o una vista lateral. Por lo tanto, la abertura de inhalación tiene forma similar a la boca de un pez.

Además y de acuerdo con un aspecto, el puerto de entrada puede ser cónico para conectarse con ajuste forzado a una protuberancia del nebulizador (similar a un cono Luer o sistema de Bloqueo Luer). Dicha configuración de la interfaz entre la boquilla y el nebulizador en principio permite cualquier orientación de la boquilla con relación al nebulizador, por ejemplo, con el filtro dirigido hacia arriba, hacia abajo, hacia los lados o inclinado. En combinación con la unidad integrada de una pieza, la orientación de la boquilla en el nebulizador puede ser determinada de forma ventajosa mediante la configuración de la base de filtro y/l la configuración del puerto de inhalación de la boquilla a pesar de esta posibilidad general. Por

ejemplo, la base de filtro se puede configurar para interferir con la cámara del nebulizador cuando la boquilla gira alrededor de la protuberancia del nebulizador previniendo o limitando dicha rotación.

En otro ejemplo, la abertura de inhalación puede ser con forma ovalada en una vista frontal, la forma ovalada tiene un eje menor y un eje mayor, en donde la base de filtro (y/o el tubo que conecta el cuerpo y la base de filtro) se extiende desde el cuerpo en una dirección a lo largo del eje menor. Así, únicamente se permite una orientación en la cual el filtro está dirigido hacia arriba (o hacia abajo).

En un aspecto, el generador de aerosol, la cámara y la boquilla se disponen en ese orden a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador. Así, el nebulizador como tal ya es relativamente largo. Incluso, al reducir la longitud total de la boquilla a lo largo de la dirección longitudinal como se describió anteriormente, la longitud total del nebulizador se puede minimizar. En consecuencia, el brazo de palanca cuando sostiene el nebulizador con los dientes en la abertura de inhalación de la boquilla se puede reducir facilitando la inhalación libre de manos.

De acuerdo con un aspecto adicional, el nebulizador además comprende un reservorio de fluido o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido como se describió anteriormente, en donde el generador de aerosol comprende una membrana vibratoria que tiene una pluralidad de aperturas (ver arriba) y que separa el reservorio de fluido y la cámara.

De acuerdo con un aspecto adicional, el reservorio de fluido o la interfaz y la membrana se disponen en ese orden a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador. Cuando el reservorio de fluido o la interfaz y la membrana se disponen en ese orden a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador, la longitud general del nebulizador se disminuye. Incluso, es posible reducir la boquilla al integrar la base de filtro en la boquilla como se explicó anteriormente, de modo que la longitud total del nebulizador se puede minimizar.

Similar se aplica al caso en el cual la cámara tiene una longitud (L_C) a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador entre 30 mm y 100 mm, particularmente 50 mm a 100 mm y más particularmente no menos de 70 mm, tal como no menos de 80 mm o no menos de 90 mm. De nuevo, el uso de dicha cámara que es beneficiosa para suministrar un bolo lo suficientemente largo en la cámara que va a ser inhalado por el usuario alarga el nebulizador y, por lo tanto, el brazo de palanca cuando el nebulizador es sostenido por los dientes en la abertura de inhalación de la boquilla. Debido a la posibilidad de recortar la boquilla que incluye el filtro, este brazo de palanca de nuevo puede ser reducido en longitud o minimizado.

De acuerdo con un aspecto, la cámara tiene una abertura de ambiente que coopera con una válvula de una vía que permite que el aire ambiente ingrese en la cámara desde el exterior del nebulizador con la inhalación de un paciente a través de la abertura de inhalación de la boquilla.

Como se indicó previamente, la boquilla y el nebulizador descritos anteriormente son útiles para la administración o nebulización/entrega en aerosol de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor tal como tacrolimus o ciclosporina A, especialmente ciclosporina A (CsA).

Características y aspectos adicionales de la invención, particularmente del nebulizador y la boquilla útiles para la administración de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se describen en mayor detalle más adelante con respecto a ejemplos particulares que hacen referencia a las figuras adjuntas. En las varias figuras, se han utilizado los mismos números de referencia para los mismos y similares elementos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1 y 2 muestran un nebulizador 100 de un predesarrollo similar al descrito en EP 1 927 373 B1. Con el fin de suministrar un filtro de exhalación 30,

primero se había concebido conectar un adaptador con forma de T 120 en un puerto de conexión 121 a una cámara 105 del nebulizador 100 para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol 101 (ver Figura 5). Una boquilla 40 se conecta al adaptador 120 en una protuberancia 122 opuesta al puerto de conexión 121. Además, se suministra un filtro de exhalación 30 que comprende una base de filtro 31, una parte superior de filtro 33 conectada de forma desmontable a la base de filtro 31 y un material de filtro 32 provisto entre la base de filtro 31 y la parte superior de filtro 33. La base de filtro 31 se conecta a un puerto de conexión de filtro 123 del adaptador 120 ubicado entre el puerto de conexión 121 y la protuberancia 122.

Este enfoque, sin embargo, ha sido concebido de forma desventajosa por varias razones. Primero que todo, si el filtro está dirigido hacia arriba (no mostrado), el filtro se posicional cercano en frente de la nariz y los ojos del usuario. Eso se debe a que su altura es percibida de forma incómoda, particularmente si el usuario pretende leer o ver televisión durante la inhalación.

El intento por rotar el filtro a la derecha (alternativamente a la izquierda) como se muestra en la Figura 1 o con el fin de dirigirlo hacia abajo lleva al problema que el nebulizador puede no ser más ubicado en una superficie horizontal debido a las dimensiones del filtro que interfiere con la superficie horizontal. El posicionamiento del filtro en una posición inclinada, como se muestra en la Figura 2, lleva a inestabilidad del nebulizador cuando es ubicado en una superficie horizontal. Así, se afecta el manejo del nebulizador. Aún más, esta configuración emplea una pluralidad de partes, específicamente el adaptador con forma de T, la base de filtro, el material de filtro, la parte superior del filtro y la boquilla (5 partes en total). Esto es percibido como desventajoso en el manejo del nebulizador ya que necesita ser desensamblado para limpieza y posteriormente, de nuevo ser ensamblado para uso. Además, esta configuración aumenta significativamente la longitud total L_O del nebulizador. Sin embargo, dichos nebulizadores a menudo son usados libres de

manos al sostener el nebulizador en la abertura de inhalación de la boquilla por medio de los dientes. Incluso, entre más largo sea el nebulizador, más largo será el brazo de palanca y más difícil es utilizar el nebulizador sin las manos. Los mismos es cierto si el filtro es ubicado en la posición inclinada como se muestra en la Figura 2 y si es rotado hacia un lado como se muestra en la Figura 1. Estas posiciones inducen una fuerza rotacional sobre los dientes que es percibido como incómodo.

Finalmente, esta configuración lleva a un espacio muerto mayor desde el puerto de conexión 121 a la abertura de inhalación 42 en la boquilla 40 en el cual el aerosol se puede depositar y se puede lavar sobre el filtro durante la exhalación y, así, desperdiciarse.

En modalidades específicas, la boquilla 40 de acuerdo con el componente c) del generador de aerosol 100 comprende:

- un cuerpo 46 que define una trayectoria de fluido 47 desde un puerto de entrada 41 conectable con el nebulizador 100 a una abertura de inhalación 110 a ser recibida en la boca del usuario; y
- un filtro de exhalación 30 que tiene una base de filtro 31 en comunicación fluida con la trayectoria de fluido 47, una parte superior de filtro 33 conectada de forma desmontable a la base de filtro y un material de filtro 32 provisto entre la base de filtro y la parte superior del filtro, en donde la parte superior de filtro tiene una abertura de exhalación 36 que coopera con una válvula de una vía 39 que permite la salida de fluido desde la trayectoria de fluido a través del material de filtro hacia el exterior de la boquilla con la exhalación de un paciente a través de la abertura de inhalación;

  en donde el cuerpo y la base de filtro son una unidad integrada de una pieza.

Las figuras muestran un nebulizador 100 que comprende un generador de aerosol 101 (ver la Figura 5) y una cámara 105 para acomodar temporalmente el

aerosol generado por el generador de aerosol. En el ejemplo, el generador de aerosol 100 comprende una membrana vibratoria 110 que tiene una pluralidad de aperturas en una región central 111. Además, se suministra un anillo piezoeléctrico 112 para vibrar la membrana 110.

Adicionalmente, el nebulizador 100 comprende un reservorio de fluido 103 que aplica un líquido (tal como una composición farmacéutica líquida para uso de acuerdo con la presente invención) a un lado de la región central 111 de la membrana 110 que contiene las aperturas (ver la Figura 5). El reservorio de fluido 103 se cierra por medio de una tapa 104. En general, dicho nebulizador es divulgado en EP 1 927 373 B1 y EP 1 353 759 B1. En lugar de un reservorio de fluido, también es concebible suministrar una interfaz tal como una aguja o collar configurada para conectar un reservorio de fluido tal como una ampolla. Dicho sistema es, por ejemplo, divulgado en EP 1 919 542 B1.

En uso, un líquido o fluido, o más específicamente las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención, puede ser aplicado a un lado de la membrana 110 (generador de aerosol) y se pasa a través de las aperturas al vibrar la membrana por medio del elemento piezoeléctrico 112 por lo cual el aerosol es introducido (expulsado) en la cámara 105. Así, la membrana 110 (generador de aerosol) se dispone entre el reservorio de fluido 103 y la cámara 105. La cámara 105 se configura para acomodar temporalmente el aerosol generador por la membrana 110 como un bolo a ser inhalado por el sujeto o paciente.

Un extremo longitudinal de la cámara 105 opuesto al extremo en el cual la membrana 110 se dispone, comprende una protuberancia 106 que define una abertura de descarga y que es circular en sección transversal. La protuberancia 106 puede ser cilíndrica o cónica asemejándose a un cono macho similar a un sistema cónico Luer.

Además, la cámara 105 se asemeja a un estante que permite ubicar el nebulizador 100 sobre una superficie horizontal tal como una mesa.

Adicionalmente, aberturas de ambiente 113 se disponen en un extremo de la cámara 105 cercano al generador de aerosol 101. Estas aberturas 113 cooperan con una válvula de una vía 114 tal como válvulas de solapa o de lengüeta que permiten que el aire ingrese a la cámara 105 con la inhalación de un paciente.

Si el nebulizador 100 va a ser utilizado con un líquido o fluido, tal como una composición farmacéutica líquida para uso de acuerdo con la presente invención que contiene un compuesto que puede ser perjudicial para individuos que se quedan en el ambiente en el cual el usuario inhala, hay una necesidad de implementar un filtro de exhalación 30.

En el predesarrollo se contempló el uso de un adaptador con forma de T 120 para unir el filtro de exhalación 30. El adaptador con forma de T 120 comprende un puerto de entrada 121 que es circular en sección transversal. El puerto de entrada 121 es cilíndrico en forma o cónico asemejándose a un cono hembra similar a un cono Luer. El adaptador con forma de T 120 se conecta por ajuste forzado con su puerto de entrada 121 a la protuberancia 106.

Un puerto de salida 122 se dispone opuesto al puerto de entrada 121. El puerto de salida 122 se configura similar a la protuberancia 106 y, por lo tanto, es circular en sección transversal y puede ser con forma cilíndrica o cónica asemejándose a un cono macho de un sistema cónico Luer.

Un puerto de conexión de filtro 123 se dispone en una posición intermedia entre el puerto de entrada 121 y el puerto de salida 122 y se extiende sustancialmente perpendicular a una dirección del puerto de entrada 121 al puerto de salida 122 que define la forma de T. El puerto de conexión de filtro 123 es circular en sección transversal y puede ser con forma cilíndrica o cónica asemejándose a un cono macho de un sistema cónico Luer.

El filtro de exhalación 30 comprende una base de filtro 31, un material de filtro 32 (ver figuras 4 y 5) y una parte superior de filtro 33. La base de filtro 31 comprende un tubo de conexión 34 el cual es circular en sección transversal y puede ser con

forma cilíndrica o cónica asemejándose a un cono Luer hembra. En consecuencia, el filtro de exhalación 30 puede conectarse al puerto de conexión de filtro 123 por ajuste forzado.

El material de filtro 32 puede estar hecho de polipropileno o similar. En un ejemplo, el filtro puede estar hecho de fibras sintéticas mezcladas, por ejemplo, unidas a tejido hilado de polipropileno. El filtro puede típicamente tener un grosor entre 1.5 mm y 5.5 mm o 2 mm a 5 mm o aproximadamente 3.5 mm. La permeabilidad de aire a 200 Pa puede ser de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 L/m^{2}s y/o una resistencia a flujo de aire que puede ser de aproximadamente 46.0 PA a una velocidad media de 9.5 m/min. Un filtro ejemplar es Microstat + 250 MED vendido por Riensch & Held, Alemania. El material de filtro 32 se dispone entre la base de filtro 31 y la parte superior de filtro 33 como será evidente a partir de la Figura 5. Así, la base de filtro 31 de la parte superior del filtro 33 forma un compartimiento que acomoda el material de filtro 32.

La parte superior del filtro 33 se monta de forma desmontable a la base de filtro 31 usando, por ejemplo, un ajuste a presión. El material de filtro se puede cambiar al desmontar la parte superior del filtro 33 de la base de filtro 31.

Además, la parte superior de filtro puede comprender otra protuberancia 35 que permite conectar un tubo u otro equipo. Incluso, esta protuberancia 35 puede también omitirse, por ejemplo, para reducir la altura del dispositivo.

Además, una abertura de exhalación 36 es provista en la parte superior del filtro 33. La abertura de exhalación 36 puede ser circular en sección transversal. En un aspecto, una pluralidad de nervaduras radiales 37 (Figura 5) se extienden a lo largo de la abertura de exhalación 36 y un pasador 38 se forma en un centro del mismo. Una válvula de una vía 39 (en el presente aspecto, un disco hecho de un material flexible) se fija al pasador 38 con el fin de disponerse en un lado de las nervaduras 37 opuesto al compartimiento y el material del filtro 32. Así, la válvula de una vía 39 permite que el fluido fluya desde el compartimiento entre la base de

filtro 31 y la parte superior del filtro 33 cuando la válvula 39 se abre (el disco 39 se eleva desde las nervaduras radiales 37 permitiendo que el fluido pase entre las nervaduras 37 a través de la abertura de exhalación 36 al exterior). Sin embargo, la válvula 39 bloquea el flujo de fluido en la dirección opuesta desde el ambiente hacia el compartimiento en que se cierra (el disco 39 es presionado contra las nervaduras radiales 37 cerrando las aberturas entre las nervaduras 37 y bloqueando así la abertura de exhalación 36).

Además, las Figuras 1 y 2 muestran una boquilla 40 que tiene un puerto de conexión 41 circular en sección transversal y con forma cilíndrica o cónica que se asemeja a un cono Luer hembra, como un tubo conector usado en unidades de cuidado intensivo. La porción de conexión 41 se conecta al puerto de salida 122 del adaptador con forma de T 120 por ajuste forzado. Esto puede suministrar un sello hermético en la conexión entre el puerto de conexión 41 y el adaptador con forma de T 120.

Una abertura de inhalación 42 se puede suministrar opuesta a la porción de conexión 41. La abertura de inhalación 42 es ovalada en sección transversal como es mejor visible en la Figura 2. Así, la abertura de inhalación 42 comprende un eje mayor sustancialmente orientado en forma horizontal y/o paralelo a el estante 107 y un eje menor que se extiende perpendicularmente hacia el eje mayor.

En este contexto, la boquilla 40 contiene un cono 43 en el cual la boquilla 40 cambia su sección transversal de una sección transversal circular en el puerto de conexión 41 a la sección transversal ovalada en la abertura de inhalación 42. Así, la boquilla 40 se ahúsa en una posición intermedia 43 que define una porción sustancialmente plana 44 a ser acomodada en la boca de un sujeto o paciente.

Además, se forman nervaduras de retención 45 en los lados largos de la sección transversal ovalada adyacente a la abertura de inhalación 42 que se extiende sustancialmente perpendicular desde la porción 44. Así, los dientes

pueden agarrar o atrapar detrás de las nervaduras de retención 45 y el usuario puede sostener todo el nebulizador con sus dientes y usarlo sin las manos.

Este predesarrollo, aunque suministra la función requerida de filtrado de aire escapado, sin embargo, tiene sus desventajas. Por ejemplo, si el filtro 30 se dirige hacia arriba (no mostrado), el filtro se ubica cercano en frente de la nariz y los ojos del usuario. En otras palabras, la altura H del nebulizador es muy grande. Esto es percibido como incómodo, particularmente si el usuario pretende leer o ver televisión durante la inhalación. El intento por girar el filtro hacia la derecha (alternativamente a la izquierda) como se muestra en la Figura 1 o con el fin de dirigirse hacia abajo lleva al problema que el nebulizador no puede ser más ubicado en una superficie horizontal en vista de el estante 107 debido a las dimensiones del filtro. Posicionar el filtro en una posición inclinada, como se muestra en la Figura 2, lleva a inestabilidad del nebulizador cuando se ubica sobre una superficie horizontal. En particular en esta configuración, el nebulizador tiende a inclinarse. Así, el manejo del nebulizador se dificulta.

Aún más, esta configuración emplea una pluralidad de partes, específicamente el adaptador con forma de T 120, la base de filtro 31, el material de filtro 32, la parte superior del filtro 33 y la boquilla (haciendo un total de 5 partes). Esto es considerado ventajoso en el manejo del nebulizador ya que necesita ser desensamblado para limpieza y posteriormente, ser ensamblado para uso y puede llevar a ensamblaje incorrecto de partes y a mal uso sin filtro y válvula de exhalación.

Además, esta configuración aumenta significativamente la longitud total L_O del nebulizador. Sin embargo, dichos nebulizadores a menudo son usados sin las manos como se explicó anteriormente al sostener el nebulizador en la abertura de inhalación de la boquilla usando las nervaduras de retención 45 por medio de los dientes. Incluso, entre mayor sea el nebulizador, mayor es el brazo de palanca y más difícil será usar el nebulizador sin las manos. Este efecto es aún más severo

cuando se utiliza una cámara de mezclado 105 relativamente larga que tiene una longitud L_C entre 80 mm y 100 mm.

Finalmente, esta configuración lleva a un espacio muerto mayor desde el puerto de conexión 121 hasta la abertura de inhalación 42 en la boquilla 40 en el cual el aerosol se puede depositar y se puede lavar en el filtro 32 durante la exhalación, desechándolo.

La mayoría de estos problemas se pueden mejorar, en particular, cuando el adaptador 120 y la base de filtro 31 se han integrado en la boquilla 40 como se muestra particularmente en las Figuras 3 a 5 como una unidad de una pieza con un conector definido a la cámara 105.

Así, la boquilla 40 de acuerdo con un aspecto comprende un cuerpo 46 que tiene el puerto de entrada 41 que se asemeja al puerto de conexión 121 del adaptador 120. El puerto de entrada 41, así, se conecta a la protuberancia 106 de la cámara 105 del nebulizador 100 por ajuste forzado.

El cuerpo 46 define una trayectoria de fluido 47 desde el puerto de entrada 41 a la abertura de inhalación 42.

Adicionalmente, en las modalidades mostradas en las Figuras 3 a 5, la base de filtro 31 está formada integralmente con el cuerpo 46. En particular, el cuerpo 126 comprende un empalme 48 que se extiende perpendicularmente desde el cuerpo 46 en una dirección del eje menor de la abertura de inhalación 42. El empalme 48 se asemeja a la protuberancia de conexión de filtro 123 y el puerto de conexión. Así, el cuerpo junto con el filtro de exhalación 30 forma una trayectoria de fluido 49 adicional desde una apertura 50 que se abre dentro de la trayectoria de fluido 47 a través del filtro de exhalación 30 que pasa el material de filtro 32 y que sale a través de la abertura de exhalación 36.

Así, de acuerdo con esta modalidad preferida, la base de filtro 31, el empalme 48 y el cuerpo 46 que incluye la abertura de inhalación 42 y el puerto de conexión 41 definen una unidad integrada de una pieza. En un aspecto, esta unidad integrada

de una pieza es formada por moldeo por inyección. En consecuencia, en esta modalidad la unidad integrada de una pieza del cuerpo 46 y la base de filtro 31 son una unidad integrada de una pieza moldeada por inyección.

El material de filtro 32 y la parte superior del filtro 33 pueden permanece iguales como se describió anteriormente. Lo mismo aplica a la configuración de la boquilla con respecto a la abertura de inhalación 42, las nervaduras 45, el estrechamiento 43 y la porción 44.

Sin embargo, y con el fin de mejorar aún más la forma ergonómica de la boquilla 40 adyacente a la abertura de inhalación 42, el borde 51 que rodea la abertura de inhalación 42 tiene una forma similar a la boca de un pez. Para ponerlo diferente, el borde es curvo hacia adentro en una vista lateral y hacia afuera en una vista superior como se ve mejor en la Figura 3.

En una modalidad adicional, la abertura 42 puede tener por lo menos dos nervaduras yuxtapuestas entre sí en la dirección longitudinal L para asegurar un mejor soporte con los dientes.

En uso, un líquido, específicamente la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, es nebulizado por el generador de aerosol 101 en la cámara 105 donde el aerosol es almacenado temporalmente. Con la inhalación de un usuario a través de la abertura de inhalación 42, aire ambiente fluye a través de las aberturas 113, en donde las válvulas 114 se abren en la cámara 105 y entra el aerosol, el cual fluye desde la cámara 105 a través de la protuberancia 106 y el puerto de conexión 41 a través de la trayectoria de fluido 47 y es inhalado a través de la abertura de inhalación 42 como es indicado por las flechas I en la Figura 5. Durante la inhalación, el disco 39 cierra las aberturas entre las nervaduras radiales 37 y, así, la abertura de exhalación 36 de modo que no puede ingresar aire ambiente a través de la abertura de exhalación 36.

Con la exhalación, el aire expulsado del paciente o usuario es introducido a través de la abertura de inhalación 42 y fluye a través de las trayectorias de fluido

47 y 49 como es indicado por la flecha E en la Figura 5 a través de la abertura 50 en el filtro de exhalación 30 pasa el material de filtro 32 y sale del filtro de inhalación 30 a través de la abertura de exhalación 36. Durante este proceso, el disco 39 se eleva desde las nervaduras radiales 37 y permite que el aire expulsado y filtrado pase y salga a través de la abertura de exhalación 36. Durante este proceso, las válvulas 14 cierran las aberturas 113 de modo que la única posibilidad que el aire expulsado se escape es a través del filtro 30. Especialmente, se debe evitar que los fluidos que son parcialmente tóxicos sean eliminados al ambiente por personas asistentes.

Debido a la integración preferida de la base de filtro 31 y el adaptador 120 en la boquilla 40, particularmente en el cuerpo 46 de ésta, la longitud L_M de la boquilla 40 se puede mantener corto en comparación con la longitud del adaptador 120 y la boquilla 40 mostrada en las Figuras 1y 2. En consecuencia, la longitud total L_O del nebulizador 100 se puede reducir. Como resultado, el brazo de palanca se puede acortar y es más fácil de usar el nebulizador 100 sin las manos al retener el nebulizador 100 por medio de los dientes que se acoplan con las nervaduras de retención 45 y de este modo soportan el nebulizador 100.

La configuración preferida como una unidad de una pieza, de la base de filtro 31, el empalme 48 y el cuerpo 46 que incluye la abertura de inhalación 42 y el puerto de conexión 41, asegura que todo el aire expulsado que incluye el aerosol generado es filtrado antes que el aerosol sea expulsado del dispositivo.

Adicionalmente, al mantener una distancia D entre la base de filtro 131 y la abertura de inhalación 42 como se ve en la vista lateral (Figura 5) entre 30 y 50 milímetros, preferiblemente entre 35 milímetros y 40 milímetros, hay suficiente espacio para acomodar la nariz del usuario sin que la nariz toque el filtro de inhalación 30 al mismo tiempo que reduce la longitud total L_M de la boquilla 42 a su mínimo.

Adicionalmente, debido a la incorporación del puerto de conexión de filtro 123 y el tubo de conexión 34 en el cuerpo 46, la base de filtro 31 puede ser puesta más cercana al cuerpo 46 por lo cual la altura total H en vista lateral se puede reducir a no más de 90 mm. En el ejemplo mostrado, la altura máxima H es 81.5 mm. Cuando se omite la protuberancia 35, la altura se puede reducir aún más a la altura H_1. La altura total desde la base de filtro a la abertura de filtro de exhalación de la boquilla se puede reducir más. Como un aspecto, la altura de la boquilla como se ve en una vista lateral (Figura 5) es no mayor a 75 mm, y de acuerdo con otro aspecto, no más de 70 mm, y en una modalidad particular, menos de 57 mm. Por ejemplo, la altura máxima puede ser de 56.2 mm.

Como resultado, los aspectos sugeridos de acuerdo con esta modalidad suministran ventajas significativas particularmente en comparación con el predesarrollo interno como se describió anteriormente.

El puerto de entrada 41 ha sido descrito anteriormente como que forma un cono hembra de un cono Luer (la protuberancia 106) que coopera con el cono macho (la protuberancia 106). Incluso, el puerto de entrada 41 puede también ser configurado como un cono macho de un cono Luer que coopera con un cono hembra en la cámara 105.

Listado de numerales de referencia:

30 filtro de exhalación

31 base de filtro

32 material de filtro

33 parte superior del filtro

34 tubo de conexión

35 puerto de conexión

36 abertura de exhalación

37 nervaduras radiales

38 pasador

39 válvula de una vía

40 boquilla

41 puerto de entrada

42 abertura de inhalación

43 estrechamiento

44 porción plana

45 nervadura de retención

46 cuerpo de boquilla

47 trayectoria de fluido

48 empalme

49 trayectoria de fluido adicional

50 abertura de trayectoria de fluido adicional

51 borde frontal del cuerpo

100 nebulizador

101 generador de aerosol

103 reservorio de fluido

104 tapa

105 cámara

106 protuberancia (del nebulizador)

107 estante

110 membrana vibratoria

111 región central de la membrana

112 elemento piezoeléctrico

113 abertura al ambiente

114 válvula de una vía

120 adaptador con forma de T

121 puerto de conexión

122 protuberancia

123 puerto de conexión de filtro

El nebulizador y la boquilla como se describieron en detalle anteriormente permiten la administración de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención. Especialmente cuando se suministra en forma de una solución, formulación coloidal o suspensión, el nebulizador y la boquilla permiten generar el aerosol que comprende las presentes composiciones farmacéuticas a ser administradas en una alta fracción de gotas o partículas que son capaces de alcanzar la periferia de los pulmones ("Fracción de Partícula Fina"; FPF). En modalidades específicas, estas gotas o partículas tienen un diámetro de partícula promedio de masa igual o menos a 5 µm medido, por ejemplo, por difracción de láser usando un Malvern ZetaSizer X o usando un impactador en cascada de múltiples etapas tal como el Impactador en Cascada Anderson (ACI) o el Impactador de Siguiente Generación (NGI).

En modalidades específicas de la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, el aerosol a ser administrado al paciente comprende gotas en donde por lo menos 50%, más específicamente de aproximadamente 60 a aproximadamente 95% o más específicamente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% del número total de gotas tiene un diámetro de hasta 5 µm (medido por difracción de láser o por impactador en cascada de múltiples etapas como se describió anteriormente) cuando se mide con una composición acuosa que comprende L-CsA en una concentración de 4 mg/mL como se describe en el Ejemplo 2.2 más adelante.

El nebulizador y la boquilla como se describieron en detalle anteriormente, además permiten la administración de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención con un porcentaje mayor de medicamento disponible como dosis liberada (DD) y dosis respirable (RD) en comparación con los nebulizadores convencionales, tales como los nebulizadores de chorro. El término

“dosis entregada” (DD) como se usa acá significa la fracción del ingrediente activo lleno en el nebulizador para entrega en aerosol e inhalación que es actualmente entregada al tejido objetivo, en caso de la presente invención los pulmones o, más específicamente, los tejidos periféricos del pulmón. En consecuencia, en modalidades específicas de la presente invención, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, preferiblemente ciclosporina A (CsA) es entregado a los pulmones (o el pulmón) del sujeto en una cantidad de por lo menos 60% o incluso por lo menos 70%, más específicamente en una cantidad en el rango de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la cantidad administrada al sujeto.

Además, el nebulizador y la boquilla como se describieron anteriormente permiten la administración de las composiciones farmacéuticas para uso a una tasa de salida total alta (TOR) la cual es típicamente mayor a aproximadamente 150 mg/min que corresponde a aproximadamente 0.15 mL/min para composiciones líquidas con una densidad relativa de aproximadamente 1, con relación a la composición farmacéutica final a ser nebulizada y administrada. En modalidades específicas, el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es administrado al sujeto a una tasa de salida total (TOR) de por lo menos 200 mg/min o más, específicamente a una tasa de salida total en el rango de aproximadamente 200 mg/min a aproximadamente 300 mg/min o de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg/min. En consecuencia, el nebulizador y la boquilla como se describieron anteriormente permiten un tiempo de nebulización corto de la presente composición farmacéutica líquida. Obviamente, el tiempo de nebulización dependerá del volumen de la composición que va a ser entregada en aerosol y de la tasa de salida.

El volumen de una dosis unitaria de las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención es preferiblemente bajo con el fin de permitir tiempos de nebulización cortos. El volumen, también referido como el

volumen de una dosis, o un volumen unitario de dosis, o un volumen de dosis unitario, se debe entender como el volumen de la composición farmacéutica a ser entregada en aerosol o nebulizada la cual pretende ser usada para una única administración. Una dosis unitaria se define como la dosis de ciclosporina A en la formulación llena en el nebulizador para una única administración. Específicamente, el volumen de una dosis unitaria puede ser menor a 10 mL o menos. Preferiblemente, el volumen unitario de dosis está en el rango de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3.5 mL, más preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mL. Por ejemplo, el volumen es aproximadamente 1.25 mL o aproximadamente 2.5 mL. En el caso que la formulación sea obtenida después de reconstitución, el volumen de la solución salina para reconstitución se debe adaptar de acuerdo con el volumen deseado de la formulación reconstituida.

La dosis unitaria del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor, preferiblemente Csa típicamente está en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg. En modalidades específicas, una dosis unitaria del ingrediente activo seleccionado, preferiblemente CsA es aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg.

En consecuencia, en modalidades específicas, 1 mL de la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es entregado en aerosol (nebulizado) en un periodo de hasta aproximadamente 5 min, preferiblemente de hasta aproximadamente 4 min, específicamente en casos en los cuales se administra una composición acuosa líquida que comprende CsA en forma liposómicamente solubilizada a una concentración de 4 mg/mL.

Adicional a suministrar una alta dosis entregada y a tener tiempos de nebulización cortos, el nebulizador y la boquilla para administrar las presentes composiciones farmacéuticas se construyen en una forma tal que la contaminación del medio ambiente con el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor tal como

CsA o tacrolimus se previene mediante el filtro de exhalación de la boquilla. Dicho filtro de exhalación puede reducir o evitar la emisión de la cantidad expulsada del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor tal como CsA o tacrolimus al medio ambiente. Sin embargo, debido al alto porcentaje de las gotas del aerosol actualmente entregadas al tejido objetivo como se describió anteriormente, el nebulizador y la boquilla a ser usados en conexión con la presente invención permiten la reducción significativa del ingrediente activo expulsado. En consecuencia, en modalidades específicas de la presente invención, la cantidad del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable expulsado por el sujeto es hasta 10%, más específicamente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% de la cantidad total de ingrediente activo llenado en el nebulizador durante la respiración simulada estandarizada, lo cual mide la cantidad, lo cual es normalmente administrado al sujeto y se puede recolectar en el filtro de exhalación.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la invención pueden ser administradas de acuerdo con un régimen de dosificación predeterminado. Especialmente, la composición puede ser administrada un número específico de veces durante cada semana de tratamiento. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser administrada tres veces por semana. Preferiblemente, la formulación es administrada diariamente. Aún más preferido, la composición es administrada dos veces al día.

En un aspecto adicional, la presente invención suministra un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto, el método comprende el paso de administrar un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable a dicho sujeto por inhalación en la forma de un aerosol que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor,

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol, la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador 100 al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

Más específicamente, el método para prevenir o tratar una enfermedad o condición pulmonar puede además comprender el paso de

- suministrar una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma de una solución líquida acuosa.

En conexión con este aspecto adicional de la presente invención, así como con relación a aspectos adicionales descritos más adelante, se debe entender que todas las características, modalidades y aspectos de la presente invención como se describió en detalle anteriormente para el primer aspecto de la invención así como todas las combinaciones de éstas aplican de forma igual en conexión con el presente método de tratamiento, así como para los usos de la composición farmacéutica de la presente invención, así como los kits descritos más adelante.

En un tercer aspecto, la presente invención suministra el uso de un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad o

condición pulmonar en un sujeto por inhalación, en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol,

en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de aerosol, y

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

En un cuarto aspecto, la presente invención suministra un kit que comprende:

- una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto; y
- un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y

- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

En modalidades específicas del kit de acuerdo con este aspecto de la invención, la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministrado en la forma de una composición acuosa líquida preformada.

En modalidades específicas adicionales del kit de acuerdo con este aspecto de la invención, la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministrado en la forma de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable y un portador líquido acuoso estéril para la reconstitución del liofilizado para formar una composición farmacéutica líquida.

La siguiente lista de ítems enumerados son modalidades comprendidas en la presente invención:

1. Una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto,

en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en la forma de un aerosol, y

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:
   - un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
   - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 1, en donde la enfermedad o condición pulmonar se selecciona del grupo que consiste de asma, asma refractaria, bronquitis obstructiva crónica, enfermedades e inflamación de pulmón parenquimatosa, fibrótica e intersticial, bronquiolitis obliterante (BOS), y reacciones aguas y crónicas de rechazo de trasplante de

órganos después de trasplante de pulmón y enfermedades que resultan de éste.

3. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 1 o 2, en donde la enfermedad o condición pulmonar es bronquiolitis obliterante (BOS), opcionalmente después de reacciones agudas y crónicas de rechazo de trasplante de órganos después de trasplante de pulmón y después de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

4. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la enfermedad o condición pulmonar es bronquiolitis obliterante (BOS) grado I o mayor, especialmente BOS grado I o II, especialmente BOS grado I.

5. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, para uso en el tratamiento de enfermedad o condición pulmonar en un sujeto.

6. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable se selecciona de ciclosporina A (CsA9 y tacrolimus.

7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable es ciclosporina A.

8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable está presente en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA).

9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso.

10. La composición para uso de acuerdo con el ítem 9, en donde el vehículo líquido acuoso esencialmente consiste de solución salina, preferiblemente de solución salina con una concentración de 0.25% (p/v).

11. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor en una concentración en el rango de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL.

12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición líquida acuosa comprende ciclosporina A en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA) en una concentración en el rango de aproximadamente 3 mg/mL a aproximadamente 5 mg/mL.

13. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 12, en donde la composición líquida acuosa comprende ciclosporina A en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA) en una concentración en el rango de aproximadamente 3.8 mg/mL a aproximadamente 4.2 mg/mL.

14. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición líquida acuosa que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma liposómicamente solubilizada es obtenida por reconstitución de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor y estructuras formadoras de liposoma.

15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición comprende por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente sacarosa.

16. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 15, en donde la composición tiene un contenido del por lo menos un disacárido

seleccionado del grupo de sacarosa, lactosa y trehalosa, preferiblemente sacarosa, en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso, preferiblemente en el rango de aproximadamente 7.5 a aproximadamente 12.5% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica resultante.

17. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 14 a 16, en donde las estructuras formadoras de liposoma comprenden una membrana de doble capa formada de una sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos.

18. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 14 a 17, en donde las estructuras formadoras de liposoma están por lo menos parcialmente presentes en forma unilaminar.

19. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 14 a 18, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable está por lo menos parcialmente incorporado (o intercalado) en la membrana de doble capa de las estructuras formadoras de liposoma.

20. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 14 a 19, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente donde CsA está predominantemente (por ejemplo, por al menos aproximadamente 90% o incluso por lo menos aproximadamente 95% a aproximadamente 97.5%) incorporado en la membrana de doble capa de las estructuras formadoras de liposoma.

21. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 17 a 20, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.

22. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 17 a 21, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada

del grupo de fosfolípidos es una lecitina que contiene residuos de ácido graso insaturado.

23. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 17 a 22, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina seleccionada del grupo que consiste de lecitina de soya, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 o una lecitina comparable.

24. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 14 a 23, en donde la composición además comprende por lo menos una sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos.

25. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 24, en donde el por lo menos un tensoactivo no iónico se selecciona del grupo de polisorbatos.

26. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 24 o 25, en donde la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos es polisorbato 80.

27. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 24 a 26, en donde la relación en peso de fosfolípido a polisorbato se selecciona en el rango de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 9:1, preferiblemente entre aproximadamente 14:1 a aproximadamente 12:1, por ejemplo, aproximadamente 13:1.

28. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 24 a 27, en donde la relación en peso entre (suma de) el fosfolípido y el tensoactivo no iónico, por un lado, y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A (CsA), por el otro lado, se selecciona en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente

20:1, preferiblemente de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1 y más preferiblemente aproximadamente 10:1.

29. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 24 a 28, en donde la relación en peso entre el fosfolípido (lecitina), el tensoactivo no iónico y el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable, específicamente ciclosporina A (CsA) es entre aproximadamente 15:1:1.5 y aproximadamente 5:0.3:0.5, y preferiblemente aproximadamente 9:0.7:1.

30. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición comprende uno o más excipientes adicionales.

31. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 30, en donde el uno o más excipientes adicionales se selecciona de amortiguadores y agentes quelantes.

32. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición está en la forma de una dispersión con una osmolalidad en el rango de aproximadamente 430 a aproximadamente 550 mOsmol/kg.

33. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la composición está en la forma de una dispersión con un índice de polidispersidad (PI) medido por espectroscopia de correlación de fotones de hasta aproximadamente 0.50.

34. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con el ítem 32 o 33, en donde la dispersión es esencialmente libre de partículas visibles.

35. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 32 a 34, en donde la dispersión comprende liposomas con un diámetro promedio z medido por espectroscopia de correlación de fotones en el rango de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 nm.

36. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la membrana vibratoria (110) separa el reservorio de fluido (103) y la cámara (105).

37. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la membrana vibratoria (110) tiene una forma convexa curva hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana.

38. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la membrana vibratoria (110) tiene de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 aperturas por mm^2.

39. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la pluralidad de aperturas de la membrana vibratoria (110) tiene una forma cónica que se estrecha hacia el lado de liberación de aerosol de la membrana vibratoria.

40. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde las aperturas de la membrana vibratoria (110) tienen un diámetro de salida de hasta 4.0 µm medido por microscopia de escaneo de electrones (SEM).

41. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el generador de aerosol (101) comprende un elemento piezoeléctrico tal como un cristal piezoeléctrico como un generador de vibración).

42. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es entregado a los pulmones (o el pulmón) del sujeto en una cantidad (dosis liberada, DD) de por lo menos 70%, más específicamente en una cantidad en el rango de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de la cantidad administrada al sujeto.

43. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es administrado al sujeto a una tasa de salida total (TOR) de por lo menos 200 mg/min, más específicamente a una tasa de salida total en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg/min.

44. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la cantidad del ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable expulsado por el sujeto es hasta 10%, más específicamente de aproximadamente 4% a aproximadamente 8% de la cantidad total del ingrediente activo administrado al sujeto.

45. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el aerosol administrado al paciente comprende gotas y en donde por lo menos 50%, más específicamente de aproximadamente 60% a aproximadamente 95% o más específicamente de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% del número total de gotas tiene un diámetro de hasta 5 µm (medido por difracción de láser o por impactador en cascada de múltiples etapas como se describió anteriormente) cuando es medido con una composición acuosa que comprende L-CsA en una concentración de 4 mg/mL.

46. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde 1 mL de la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable es entregado en aerosol (nebulizado) en un periodo de hasta aproximadamente 5 min.

47. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la boquilla (40) comprende:

un cuerpo (46) que define una trayectoria de fluido (47) desde un puerto de entrada (41) conectable al nebulizador (100) a una abertura de inhalación (42) a ser recibida en la boca del usuario; y

un filtro (30) que tiene una base de filtro (31) en comunicación fluida con la trayectoria de fluido (47), una parte superior del filtro (33) conectada de forma desmontable a la base de filtro y un material de filtro (32) suministrado entre la base de filtro y la parte superior del filtro, en donde la parte superior del filtro tiene una abertura de exhalación (36) que coopera con una válvula de una vía (39) permitiendo el escape de fluido desde la trayectoria de fluido a través del material de filtro al exterior de la boquilla con la exhalación de un paciente a través de la abertura de inhalación;

en donde el cuerpo y la base de filtro son una unidad integrada de una pieza.

48. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el generador de aerosol (101), la cámara (105) y la boquilla (40) se disponen en ese orden a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador (100).

49. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el reservorio de fluido (103) o al interfaz y la membrana (110) se disponen en ese orden a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador (100).

50. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la cámara (105) tiene una longitud (L_C) a lo largo de la dirección longitudinal del nebulizador entre 20 mm y 100 mm, particularmente 50 mm a 100 mm.

51. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la cámara (105) tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 ml.

52. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde la cámara (105) coopera con una abertura de ambiente (113) que tiene una válvula de una vía (114) que permite que el aire ambiente ingrese en la cámara (105) desde el exterior del nebulizador (100) con la inhalación de un sujeto a través de la abertura de inhalación (42) de la boquilla (40).

53. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 52, en donde la unidad integrada de una pieza del cuerpo (46) y la base de filtro (31) es una unidad integrada de una pieza moldeada por inyección.

54. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 53, en donde una distancia (D) entre la base de filtro (31) y la abertura de inhalación (42) de la boquilla (40) como se ve en una vista lateral es por lo menos 30 mm, preferiblemente por lo menos 35 mm y no más de 50 mm, preferiblemente no más de 40 mm.

55. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 54, en donde una altura máxima (H) de la boquilla (40) como se ve en una vista lateral es no más de 90 mm, preferiblemente no más de 85 mm.

56. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 55, en donde una nervadura de retención (45) de la boquilla (40) para acoplarse detrás de los dientes de un usuario está provista en un lado superior del cuerpo (46) y/o en un lado inferior del cuerpo (46) adyacente a la abertura de inhalación (42).

57. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 56, en donde un borde frontal (51) del cuerpo (46) que rodea la abertura de inhalación (42) es curvo en una vista plana y/o vista lateral.

58. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 57, en donde el puerto de entrada (41) es cónico para conectarse con ajuste forzado a una protuberancia (106) del nebulizador (100).

59. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems 47 a 58, en donde la abertura de inhalación (42) tiene forma ovalada en vista frontal, la forma ovalada tiene un eje menor y un eje mayor, en donde la base de filtro (31) se extiende desde el cuerpo (46) en una dirección a lo largo del eje menor.

60. Un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto, el método comprende el paso de administrar un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable a dicho sujeto por inhalación en forma de un aerosol que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor,

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:
   - un reservorio de fluido (103) o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
   - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

61. El método de acuerdo con el ítem 30, que además comprende el paso de

- suministrar una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en forma de una solución líquida acuosa.

62. El uso de un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable en la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto por inhalación, en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol,

en donde la composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol, y

en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:

- un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
- una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

63. Un kit que comprende

- una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto; y
- un nebulizador (100), el nebulizador comprende:

a) un generador de aerosol (101) que comprende:
   - un reservorio de fluido (103) para contener la composición farmacéutica o una interfaz configurada para conectar un reservorio de fluido, y
   - una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio;

b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y

c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

64. El kit de acuerdo con el ítem 63, en donde la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministrada en forma de una composición acuosa líquida preformada.

65. El kit de acuerdo con el ítem 64, en donde la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto es suministra en forma de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable y un portador líquido acuoso estéril para la reconstitución del liofilizado para formar una composición farmacéutica líquida.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, estos no se deben entender como que restringen el alcance de la invención:

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

1.1 Paso 1: Preparación de solución liposomal de ciclosporina A

1.1.1 Aproximadamente 70% (~104 L) de agua para inyecciones se llenó en el recipiente de preparación. Este fue desgasificado mediante la introducción de gas nitrógeno y se calentó a una temperatura de 40 a 45°C. Se adicionaron 18.0 kg de sacarosa, 450.0 g de dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio, 612.0 g de decahidrato de fosfato de hidrógeno de disodio y 36.0 g de edetato de disodio juntos y se utilizó aproximadamente 5% (8.0 L) de agua para inyecciones para enjuagar. Le mezcla se agitó hasta obtener una solución visualmente clara. La solución se enfrió a 20 a 25°C y se adicionaron 6480.0 g de lecitina de soya Lipoid S100 y se agitó hasta obtener una dispersión homogénea. Luego, se adicionaron 504.0 g de polisorbato 80 HP (Tween 80) bajo agitación suave para evitar espumado y el contenedor que sostiene el polisorbato se enjuagó con aproximadamente 100 mL de agua para inyecciones. Después de eso, se adicionaron 720.0 g de ciclosporina y aproximadamente 5% (8 L) de agua para inyecciones y la mezcla se agitó hasta formar una dispersión homogénea.

1.1.2 Después de esto, la dispersión resultante se enfrió a una temperatura de 5 a 10°C y se expuso a homogenización a alta presión a una presión de 100 bar (primera etapa) y 1000 bar (segunda etapa), respectivamente, usando un homogeneizador de alta presión GEA. La homogenización a alta presión se repitió 9 veces (ciclos).

1.1.3 La suspensión homogenizada resultante luego fue filtrada a través de un filtro de reducción de carga biológica con un tamaño de poro de 0.2 µm en mínimo una vez y se transfirió a un tanque de llenado/almacenamiento.

1.2 Paso 2: Llenado aséptico, liofilización y empacado

1.2.1 Frascos de vidrio con un volumen de llenado de 10 mL fueron esterilizados en un túnel de esterilización de aire caliente, se enfriaron y se llenaron con alícuotas de 1.35 mL (dosis de 5mg) de la dispersión como fue preparada de acuerdo con el paso 1 como se describió anteriormente después de esterilización aséptica usando dos filtros estériles con un tamaño de poro de 0.2 µm entre el tanque de llenado/almacenamiento y las agujas de llenado. Los frascos luego fueron parcialmente cerrados con tapones de liofilización esterilizados y se cargaron en un liofilizador (GEA Lyovac FCM) y fueron liofilizados de acuerdo con un ciclo de liofilización de 72h.

1.2.2 Después de completar la liofilización, los frascos fueron automáticamente taponados completamente en la cámara de liofilización. Los frascos fueron descargados y cerrados con tapas abatibles. Cada frasco contenía aproximadamente 190 mg de una torta de liofilización porosa, casi blanca, homogénea que contiene 5 mg de ciclosporina A en forma liposómicamente solubilizada con una humedad residual máxima de 2% (p/p) y una vida útil de 3 años.

1.2.3 La composición del medicamento liofilizado preparado como se describió anteriormente se resume en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad por unidad	Cantidad % (p/p)
Ciclosporina A	5 mg	2.69
Polisorbato 80	3.5 mg	1.88
Lipoid S100	45 mg	24.18
Sacarosa	125 mg	67.16
Dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio	3.125 mg	1.68
Dodecahidrato de fosfato de hidrógeno de disodio	4.25 mg	2.28
Dihidrato de edetato de disodio	0.25 mg	0.13
Total	186.125 mg	100.00

Ejemplo 2: Reconstitución de la composición liofilizada que comprende ciclosporina A para producir una solución coloidal de ciclosporina A liposómicamente solubilizada para nebulización e inhalación

2.1 Para la preparación de una solución coloidal con un contenido de ciclosporina A liposómicamente solubilizada de 10 mg, una alícuota de 372.3 mg de la torta de liofilización preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior se disolvió en 2.65 mL de una solución acuosa estéril de cloruro de sodio con una concentración de 0.25% (p/v) para dar una solución acuosa opalescente de ciclosporina A liposomal para propósitos de inhalación con una concentración de CsA de 4 mg/mL

2.2 La composición del medicamento reconstituido preparado como se describió anteriormente se resume en la siguiente Tabla 2:

Tabla 2:

Ingrediente	Cantidad por unidad	Cantidad % (p/v)
Ciclosporina A	10 mg	0.4
Polisorbato 80	7.5 mg	0.28
Lipoid S100	90 mg	3.6
Sacarosa	250 mg	10
Dihidrato de fosfato de dihidrógeno de sodio	6.25 mg	0.25
Dodecahidrato de fosfato de hidrógeno de disodio	8.5 mg	0.34
Dihidrato de edetato de disodio	0.5 mg	0.02
Cloruro de sodio	5.6 mg	0.22 o 0.23
Agua para inyección	Ad 2.5 mL	Ad 100

Ejemplo 3:

3.1 Los experimentos de simulación de respiración se realizaron de acuerdo con EUr. Ph. 2.9.44 usando un simulador de respiración Compas 2 (PARI GmbH, Alemania) con un patrón de respiración de volumen corriente de 500 mL a una frecuencia de 15 respiraciones/min y una relación de inhalación/exhalación de 50:50.

3.2 2.4 mL de la composición descrita en el Ejemplo 2.2 anterior se llenaron en un nebulizador electrónico de membrana vibratoria que tiene una membrana adaptada para producir un aerosol con partícula que tiene un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en el rango de 2.4 a 4.0 µm cuando se mide con una solución de 0.9% (p/v) de cloruro de sodio acuoso. El nebulizador además tenía una cámara de mezclado con un volumen de 94 mL. El nebulizador se conectó a una bomba sinusal del simulador de respiración. El medicamento que contiene gotas de aerosol fue recolectado en 2 filtros inspiratorios consecutivos (filtro de polipropileno G300, PARI, en cubierta de filtro con un diámetro de 6.5 cm). Entre el filtro

inspiratorio y el simulador de respiración se instaló un filtro adicional (BB50 TE, Pall Filtersystems GmbH, Alemania).

3.3 Después de completar la nebulización, se removieron los filtros de inhalación, se extrajeron y se analizaron los extractos.

3.4 Los resultados de los experimentos de simulación de respiración descritos anteriormente se resumen en la siguiente Tabla 3:

Tabla 3:

	Valor medio	Desviación estándar (SD)
Tasa de Salida Total (TOR) [mg/min]	245	31
Dosis Entregada (DD) [mg]	6.916	0.322
Dosis Entregada (DD) [%]	72.0	3.4
Cantidad exhalada [mg]	0.899	0.271
Cantidad exhalada [%]	9.4	2.8
Residuo en nebulizador [mg]	1.253	0.379
Residuo en nebulizador [%]	13.1	4.0
Dosis respirable (RD ≤ 5µm) [mg]	5.620	0.465
Dosis respirable (RD ≤ 5µm) [%]	58.5	4.8
Fin de producción de aerosol [min]	9.64	1.62
Apagado automático [min]	9.98	1.58

Ejemplo 4:

4.1 Adicional a esto, el aerosol generado se caracterizó de acuerdo con el capítulo USP <1601> resp. Ph. Eur. 2.9.44 usando el Impactador de Siguiente Generación (Impactador en Cascada de Siguiente Generación, NGI) para evaluar la distribución de tamaño de gota aerodinámica de los aerosoles nebulizados a un flujo de aire de 15.0 +/- 0.7 L/min, una temperatura de aire de 23.0 +/- 2.0°C y una humedad relativa de 50.0 +/- 5.0%. El volumen de llenado fue 2.4 mL de la

composición descrita en el Ejemplo 2.2. Desviándonos del procedimiento USP la temperatura del impactador se adaptó a la temperatura del aerosol (18.0 +/- 1.0°C). Los nebulizadores con las boquillas montadas fueron conectados por medio de un conector de caucho al puerto de inducción del NGI. Se realizó la nebulización y se operó hasta el apagado automático del nebulizador.

4.2 Los resultados de los experimentos de caracterización de aerosol (n=5) descritos anteriormente se resumen en la siguiente Tabla 4:

Tabla 4:

	Valor medio	Desviación estándar (SD)
Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) [µm]	3.26	0.24
Desviación Estándar Geométrica (GSD)	1.62	0.04
Dosis de Partícula Fina (FPD ≤ 5 µm) [mg]	6.951	0.475
Fracción de Partícula Fina (FPF ≤ 5 µm) [%]	81.2	4.7
Fin de producción de aerosol [min]	10.1	1.18
Apagado automático [min]	10.41	1.25

Ejemplo Comparativo 1:

Los Ejemplos 3 y 4 se repitieron usando un nebulizador electrónico eFlow® Rapid (PARI GmbH, Alemania) que tiene una membrana vibratoria adaptada para producir un aerosol con partícula que tiene un diámetro aerodinámico medio de masa de 4.1 µ, cuando se mide con una solución de 0.9% (p/v) de cloruro de sodio acuoso. El nebulizador además tenía una cámara de mezclado con un volumen de 48 mL. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 5:

Tabla 5:

	Valor medio	Desviación estándar (SD)
Tasa de Salida Total (TOR) [mg/min]	192	17
Diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) [µm]	3.25	0.15
Desviación Estándar Geométrica (GSD)	1.54	0.02
Fracción de Partícula Fina (FPF ≤ 5 µm) [%]	86.7	2.2
Dosis Entregada (DD) [mg]	3.649	0.253
Dosis Entregada (DD) [%]	36.5	2.5
Cantidad exhalada [mg]	1.287	0.486
Cantidad exhalada [%]	12.9	4.9
Residuo en nebulizador [mg]	4.704	0.407
Residuo en nebulizador [%]	47.0	4.1
Dosis respirable (RD ≤ 5µm) [mg]	3.161	0.182
Dosis respirable (RD ≤ 5µm) [%]	31.6	1.8
Fin de producción de aerosol [min]	6.80	0.54
Apagado automático [min]	7.01	0.60

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo inhalable macrocíclico inmunosupresor para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o condición pulmonar en un sujeto, en donde al composición farmacéutica es administrada al sujeto por inhalación en forma de un aerosol, y en donde el aerosol es generado por nebulización de la composición farmacéutica usando un nebulizador (100), el nebulizador comprende: a) un generador de aerosol (101) que comprende: - un reservorio de fluido (103) para sostener la composición farmacéutica o una interfaz configurada par conectar un reservorio de fluido, y – una membrana vibratoria (110) que tiene una pluralidad de aperturas, las aperturas se adaptan para producir un aerosol que comprende gotas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de hasta aproximadamente 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio; b) una cámara (105) para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol (101), la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 ml; y c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30).

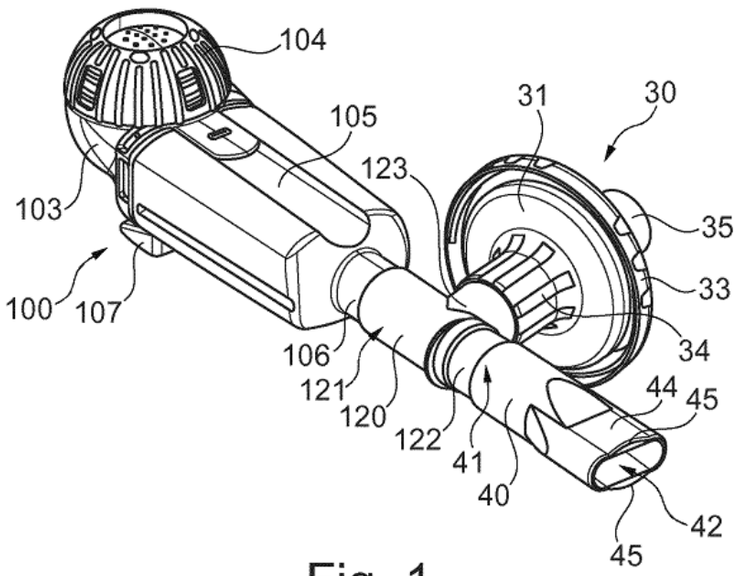
104
105
31
30
123
103
35
33
100
107
34
106
121
44
45
120
122
41
40
42
45

Fig. 1

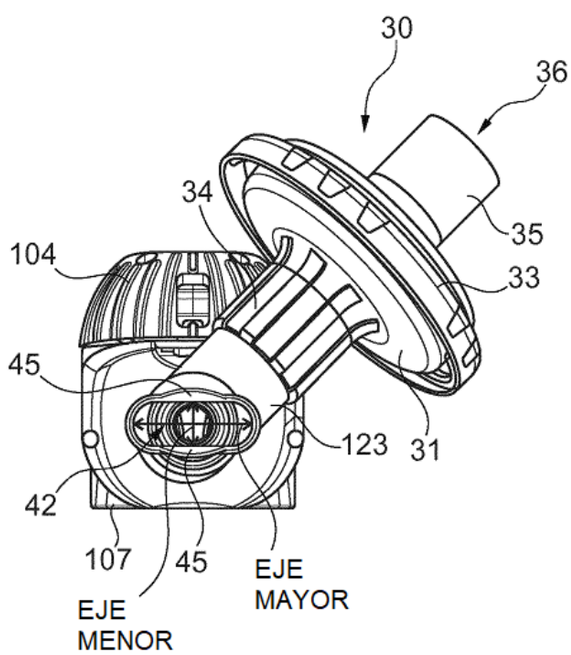
30
36
34
35
104
33
45
123
31
42
107
45
EJE
MAYOR
EJE
MENOR

Fig. 2

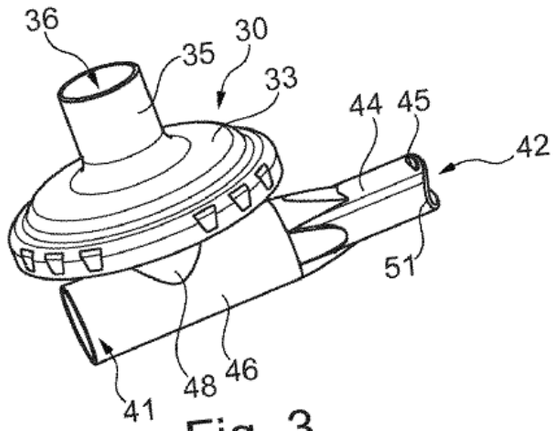
36
35
30
33
44
45
42
51
41
48
46

Fig. 3

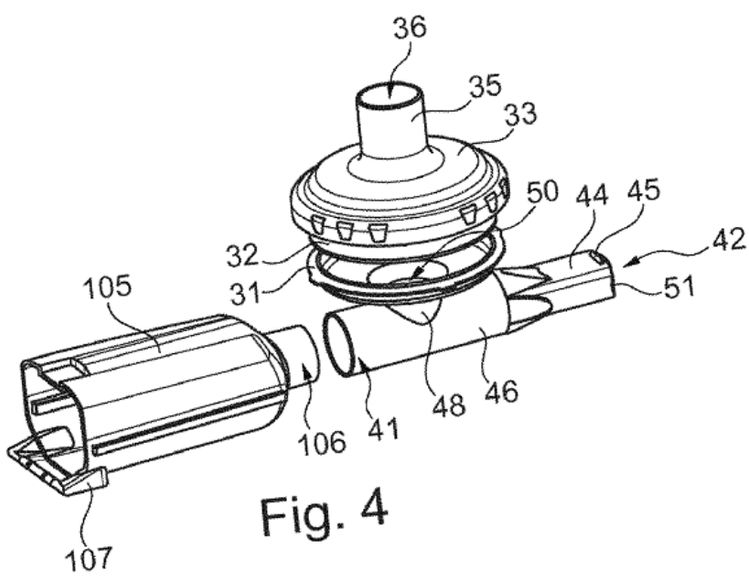
36
35
33
50
44
45
42
32
31
51
105
106
41
48
46
107

Fig. 4

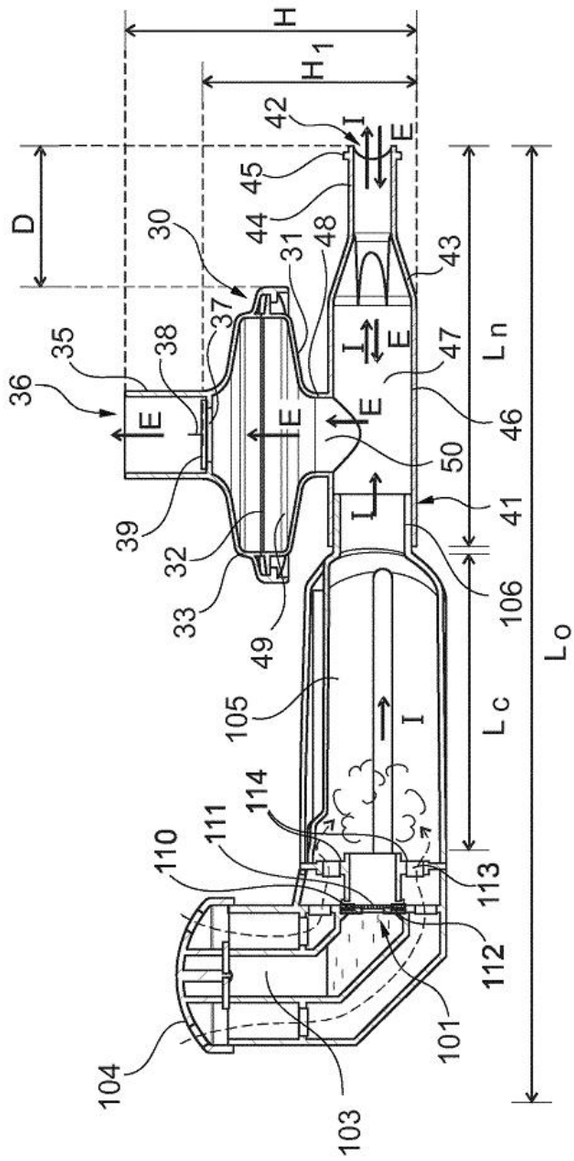
H
H1
D
42
45
44
48
43
30
31
37
38
35
36
47
46
50
41
39
32
33
49
106
105
114
111
110
113
112
101
104
103
Ln
Lc
Lo
I
E

Fig. 5