

P-2020/52054

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0015997**

Solicitud de patente a nombre de **BREATH THERAPEUTICS GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad BREATH THERAPEUTICS GMBH, domiciliada en Múnich, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6994** notificado electrónicamente el 26 de abril de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Del carácter público de la invención

Indica el examinador que es imposible mantener el carácter de confidencialidad de los documentos allegados al trámite, como el solicitante lo sugiere con las marcas de agua que ponen en aquellos, que dicen "(...) CONFIDENCIAL (...)".

En vista de lo anterior, y con el fin de cumplir con el requerimiento del examinador, se anexa al presente memorial, descripción, resumen las reivindicaciones (modificadas en esta oportunidad) y las figuras referentes a esta solicitud, sin incluir esta marga de agua "Confidencial".

2. Modificación al Título

Indica el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, se ha modificado el título de la presente solicitud así:

"KIT QUE ESTÁ CONFORMADO POR UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE UN INGREDIENTE ACTIVO MACROCÍCLICO INMUNOSUPRESOR
INHALABLE Y UN NEBULIZADOR".

En vista de lo anterior, es posible determinar que el título de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.

3. Modificación de las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte cuatro (24) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** El pliego reivindicatorio ya no incluye el término “aproximadamente”.
- 1.2.** La reivindicación 6 reclama que la composición farmacéutica del kit es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso.
- 1.3.** Se ha modificado la dependencia de la reivindicación 7 de conformidad con la modificación previa.
- 1.4.** La reivindicación 11 ya no hace referencia a la referencia de marca registrada ® y a “o una lectina comparable”.
- 1.5.** La reivindicación 23 ya no hace referencia a cómo es medido el diámetro de salida, es decir “medido por microscopia de escaneo de electrones (SEM)”.
- 1.6.** No se incluye la antigua reivindicación 24.
- 1.7.** En vista de lo anterior, la antigua reivindicación 25 se renumera como 24.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico. En vista de las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio, es posible afirmar que éste es claro y conciso, cumpliendo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Claridad del pliego reivindicatorio

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. Respecto a las objeciones específicas del examinador, se desea manifestar lo siguiente:

- 5.1.** Indica el examinador que la reivindicación 1 no es concisa cuando en ella se emplean los siguientes términos: "un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable", "en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso", ya que dichas definiciones son ambiguas e imprecisas y no permiten delimitar el objeto de la reivindicación 1. La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 7 a 10, 13, 15, 16, 19, 21, 23 y 24 dado que en ellas o bien se utiliza el término "aproximadamente", o bien no se señalan las cantidades y/o proporciones de cada uno de los componentes.

A fin de superar la objeción, el pliego reivindicatorio ya no incluye el término "aproximadamente".

- 5.2.** Objeta el examinador que la reivindicación 6 no es clara porque no describe alguna característica técnica particular, dado que esta describe esto: "El kit de acuerdo con cualquiera de una las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una...".

La reivindicación 6 reclama que la composición farmacéutica del kit es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso.

- 5.3.** El examinador ha indicado que la reivindicación 7 no es clara cuando reclama: "Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100", que es una marca registrada que no define el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Adicionalmente, la reivindicación 7 no es concisa cuando menciona: "o una lecitina comparable", puesto que con esta definición se podrían presentar múltiples opciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo.

Se solicita al examinador tener en cuenta que el término "Phospholipon" no es solo un nombre comercial, sino que describe un fosfolípido específico bien definido que, por ejemplo, incluso tiene un número de registro CAS (en el caso de Phospholipon 90 G: CAS-No. 97281 -47-5 como lo demuestra el catálogo de Lipoid adjunto; consulte "Lipoid List page 5.pdf"; p. 12).

De otra parte, la reivindicación 11 ya no hace referencia a la frase "o una lecitina comparable".

- 5.4.** La reivindicación 24 no es clara cuando menciona: "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", el cual es un resultado a alcanzar y no define el kit

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación 24 no se incluye en esta oportunidad.

- 5.5.** La expresión: "aproximadamente", encontrado en las reivindicaciones 1, 15, 16, 17, 19, 21, 23 y 24 precediendo una característica no es limitativa porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

Tal como se ha indicado previamente, el pliego reivindicatorio ya no incluye el término "aproximadamente".

- 5.6.** Afirma el examinador que la reivindicación 23 no es clara, puesto que indica un tamaño de aperturas de membrana por medio de un estándar: "(...) medido por microscopia de escaneo de electrones (SEM)", el cual se advierte que no es característica técnica si esta característica es esperada.

Siguiendo las recomendaciones del examinador, se ha eliminado la expresión “medido por microscopia de escaneo de electrones (SEM)”.

En vista de las aclaraciones presentadas y las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio, es posible afirmar que éste es claro y conciso, cumpliendo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

6. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de la presente solicitud en vista de la publicación WO2016/146645 (D1) en combinación con la publicación WO2006/102345 (D2) siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano al kit reclamado.

En particular, el examinador manifiesta que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y y el kit divulgado en el documento D1, consiste en que este presenta la configuración específica del nebulizador conformado por los siguientes componentes: a) un generador de aerosol; b) una cámara para acomodar temporalmente el aerosol generado por el generador de aerosol; y c) una boquilla para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador al sujeto, además que la boquilla tiene un filtro de exhalación. No hay evidencia asociada a dicha diferencia, ya que no se observan ensayos, pruebas o ejemplos que permitan identificar alguna ventaja técnica atribuible al tipo de nebulizador y tampoco se observan ejemplos comparativos que permitan identificar el salto técnico del kit reclamado. Por otra parte, es conocido en el estado de la técnica el empleo de inhaladores de aspersión, por ejemplo, nebulizadores de propulsión, ultrasónicos, piezoeléctricos, electrodinámicos, de membrana, membrana electrónica o de membrana vibratoria (D1, Pág. 12, líneas 21 a 23). Adicionalmente, considerando que las deficiencias de D1 se divulga en D2, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la información de construcción de nebulizador del documento D2 en los kits del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que “una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del método reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación.

El documento D1

En primer lugar, se debe enfatizar que el análisis proporcionado por el Examinador con respecto a las diferencias entre la divulgación del documento de referencia D1 y el kit según la presente invención (como se describe en la página 9, segundo párrafo) no contempla todas las características de la reivindicación.

Específicamente, al menos la característica *"en donde la composición comprende por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa en el rango de 5 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica"* no es mencionado en D1 como también se describe en la tabla según lo dispuesto en la Acción Oficial.

De otra parte, la característica *"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 50 a 150 ml"* no se describe en D1 (como también se describe en la Tabla comparativa incluida en la Acción Oficial).

Además, D1 no describe *"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 4.0 µm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio"*.

Finalmente, D1 no describe *"c) una boquilla (40) para entregar el aerosol suministrado por el nebulizador (100) al sujeto, la boquilla tiene un filtro de exhalación (30)"*.

Como admitió el Examinador, al menos en la tabla proporcionada en la Acción Oficial, todas estas características específicas y técnicamente muy relevantes no son reveladas por D1 como el estado de la técnica más cercano, ni explícita ni implícitamente.

Sobre el documento D2

En contraste con el análisis y la conclusión proporcionados por el Examinador, el documento D2 no revela ninguna de las características destacadas anteriormente: Tal como lo admitió el Examinador, en todo caso, el documento proporciona una divulgación muy genérica con respecto a un *"un miembro vibrante que se mueve respecto a la placa de apertura para la aspersión del medicamento"*. (ver párrafo [0075] según lo indicado por el Examinador).

Sin embargo, el documento D2 no describe *"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 4.0 μm medido con una solución acuosa al 0.9% (p/v) de cloruro de sodio"* según lo requiere la reivindicación 1 de la presente invención.

Además, D2 no describe una *"la cámara tiene un lumen interno con un volumen en el rango de 50 a 150 ml"* como requiere la reivindicación 1 de la presente solicitud. En cambio, el documento proporciona una divulgación muy genérica de una *"cámara de aerosol ejemplar"* (ver párrafos [0085] a [0086]); sin embargo, el documento D2 no dice absolutamente nada con respecto al volumen de dicha cámara de aerosol.

Cabe señalar que la divulgación de D2 citado por el Examinador en este contexto (ver tabla: "El volumen de medicamento almacenado es de 1 a 10 mL, y reservorios más amplios pueden albergar 10mL o más (Fig. 6; Pág. 16, Párr. 0072, líneas 4 a 6), se refiere simplemente al volumen de un reservorio para el almacenamiento del medicamento previo a la aerosolización y no tiene absolutamente nada que ver con el volumen de una cámara para el almacenamiento intermedio del aerosol generado previo a la inhalación.

Adicionalmente, como admitió el Examinador, (ver tabla comparativa de la acción oficial), el documento de referencia D2, al igual que el documento D1, no revela la aerosolización de composición comprende por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa en el rango de 5 a 15% en peso,

con base en el peso total de la composición farmacéutica, según lo requerido por la reivindicación 1 de la presente invención.

Sobre el efecto técnico

Indica el examinador que “no hay evidencia asociada a dicha diferencia, ya que no se observan ensayos, pruebas o ejemplos que permitan identificar alguna ventaja técnica atribuible al tipo de nebulizador y tampoco se observan ejemplos comparativos que permitan identificar el salto técnico del kit reclamado”.

En este sentido, se solicita tener en cuenta, como ya se discutió en detalle, el documento D1 describe la nebulización de una formulación líquida de ciclosporina liposomal reconstituida que se complementó con una cantidad no revelada de sacarosa como lioprotector antes de la liofilización. En consecuencia, el documento D1, no proporciona ningún indicio o motivación para el experto en la materia con respecto a la alta cantidad específica de lioprotector que debe añadirse a la composición líquida liposomal de L-CsA antes de la liofilización para lograr una concentración aceptable. resultados durante la aerosolización y la administración (por inhalación) de la composición.

Se ha demostrado que la administración por inhalación de ingredientes activos macrocíclicos inmunosupresores altamente insolubles en agua, como la ciclosporina A, es un desafío técnico que, como se describe en D1, podría resolverse, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador de membrana vibrante. En este contexto, sin embargo, debe tenerse en cuenta especialmente que un inhalador de membrana vibratoria podría adaptarse a la aerosolización de un compuesto o composición farmacéutica específica de varias formas, que incluyen, entre otras,

- el diseño de la membrana vibratoria,
- el volumen de la cámara de almacenamiento intermedia, y
- las características fisicoquímicas de la composición líquida a aerosolizar.

En consecuencia, es posible afirmar que la elección de las propiedades fisicoquímicas de la composición líquida que se va a aerosolizar es solo uno de una pluralidad de factores que el experto en la materia tiene que considerar junto con al menos otras dos opciones de diseño variables del nebulizador de membrana vibrante para llegar a un resultado mejorado que permita:

- a) la administración efectiva del compuesto o composición farmacéutica elegidos por inhalación; y

b) la protección efectiva del compuesto o composición farmacéuticos elegidos durante la liofilización o el almacenamiento.

Con respecto a la protección efectiva de la composición farmacéutica elegida como se menciona en el punto b) anterior, debe señalarse que dicha protección se logra de acuerdo con la presente invención debido a, por ejemplo, la adición o presencia de un disacárido lioprotector específico seleccionado del grupo de sacarosa, lactosa y trehalosa en una cantidad sorprendentemente grande de 5 a 15% en peso de la composición final (líquida). Si bien la protección o la estabilidad de la composición que se va a administrar es un aspecto importante en el desarrollo del producto, el experto en la materia ciertamente no habría considerado agregar el disacárido lioprotector elegido en una cantidad tan grande como grandes cantidades de estos excipientes que tienen el potencial de afectar negativamente el procedimiento de inhalación ya que al menos:

- a) contribuirían significativamente a la cantidad total de composición a ser nebulizada e inhalada por un paciente y, en consecuencia, aumentarían significativamente la carga para la paciente asociada con la inhalación de una cantidad significativamente mayor de composición farmacéutica para ser inhalada,
- b) tienen el potencial de afectar negativamente el proceso de nebulización, p. obstruyendo o pegando el nebulizador o partes técnicamente relevantes del mismo, como la membrana en el caso de un nebulizador electrónico de membrana vibratoria o por una viscosidad significativamente mayor de la composición líquida reconstituida,
- c) tienen el potencial de conducir a la agregación y daño de los liposomas comprendidos por la composición que podrían afectar negativamente a la distribución de tamaño de los liposomas, así como la fuga del fármaco como saben los expertos en la técnica, y
- d) tienen el potencial de desencadenar efectos adversos graves, especialmente cuando se administran a pacientes diabéticos.

Nuevamente, a partir del documento de referencia D1 como estado de la técnica más cercano, la persona con conocimientos ordinarios en la materia no habría recibido ninguna sugerencia o motivación sobre cuál de las variables enumeradas anteriormente con respecto a: a) el nebulizador a elegir para la administración y b) la composición a administrar o c) las posibles combinaciones de estos aspectos relacionados con el dispositivo y el compuesto tendrían que optimizarse para llegar al presente resultado inventivo.

En este contexto, el Solicitante respetuosamente afirma que la interdependencia de los aspectos técnicos mencionados anteriormente se ha demostrado en la presente solicitud presentada, especialmente en el Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 1.

- El Ejemplo 3 revela los resultados de experimentos de simulación de inhalación usando un nebulizador electrónico de membrana vibrante que tiene una membrana adaptada para producir un aerosol con partículas que tienen una masa diámetro aerodinámico medio (MMAD) en el rango de 2,4 a 4,0 μm (cuando se mide con una solución al 0,9 % (p/v) de cloruro de sodio acuoso) y una cámara de mezcla que tiene un volumen de 94 ml para nebulizar una composición líquida que comprende 10 % en peso de sacarosa. Los resultados se resumen en la Tabla 3.
- En contraste, el Ejemplo Comparativo 1 revela los resultados de los correspondientes experimentos de simulación de inhalación que difieren de los descritos en el Ejemplo 3 en que:
 - se usa un nebulizador de membrana vibratoria eléctrica que tiene una membrana adaptada para producir un aerosol con partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de 4,1 μm (cuando se mide con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % (p/v)), y
 - el nebulizador electrónico de membrana vibratoria utilizado tiene una cámara de mezcla con un volumen de sólo 48 ml.

Los resultados de este Ejemplo Comparativo 1 se resumen en la Tabla 5 de la presente solicitud (ver página 76 de la descripción de la presente solicitud).

Como puede verse a partir de la comparación de los resultados descritos en las Tablas 3 y 5, respectivamente, la variación del diseño de la membrana vibratoria, así como del tamaño del volumen de la cámara de mezcla, conduce a resultados significativamente diferentes y sorprendentemente mejorados cuando se elige una combinación de una cantidad específica de lioprotector, a saber, sacarosa en una cantidad del 10% en peso, en combinación con a) una membrana adaptada para producir un aerosol con partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) en el rango de 2,4 a 4,0 μm y, b) una cámara de mezclado que tiene un volumen seleccionado dentro de un rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mL, tal como de 94 mL.

Entre los resultados más significativos, en la Tabla 3 que resume los datos medidos para una composición líquida que comprende ciclosporina A para uso de acuerdo con la presente invención, se informa una "Dosis Entregada" (DD) de 72,0 % o 6,9 mg (ver Tabla 3, líneas 3 y 4). Esto corresponde a la cantidad o fracción de ingrediente farmacéuticamente activo realmente entregado (a los pulmones de un paciente).

En contraste con esto, la Dosis Entrega (DD) según el Ejemplo Comparativo 1 asciende a tan solo 36,5 % o 3,6 mg (ver Tabla 5, líneas 6 y 7) y, en consecuencia, es solo aproximadamente la mitad del valor medido en Ejemplo 3.

Se ha encontrado un efecto similar para la Dosis Respirable (RD) que denomina la cantidad o fracción de góticulas respirables con un diámetro de hasta 5 μm . En el Ejemplo 3 según la presente invención se tiene una RD media de 58,5 % o 5,6 mg. (ver Tabla 3, líneas 9 y 10), mientras que en el Ejemplo Comparativo 1 se encontró una DR media tan baja como 31,6% o 3,2 mg (ver Tabla 5, líneas 12 y 13).

Como ya se mencionó, este resultado fue completamente inesperado y sorprendente, especialmente en vista del hecho de que se ha nebulizado la misma composición con nebulizadores que difieren en las especificaciones de la membrana, así como en el tamaño de la cámara de almacenamiento temporal. Esto subraya el argumento del solicitante, tal como se presenta aquí, de que la cantidad de lioprotector que comprende la composición para usar según la presente invención no puede optimizarse independientemente del diseño del nebulizador que se use para la nebulización.

En consecuencia, la cantidad de lioprotector obviamente es solo un factor responsable para una administración mejorada de la composición para uso de acuerdo con la presente invención que debe equilibrarse cuidadosamente con una pluralidad de otros factores relacionados con las especificaciones del nebulizador para llegar al kit reivindicado de acuerdo con la presente invención que permita la administración efectiva de un ingrediente activo inmunosupresor macrocíclico inhalable así como para la protección efectiva del compuesto o composición farmacéutica elegida durante la liofilización o el almacenamiento. Además de esto, como se describe anteriormente, el experto en la materia no habría considerado incluir un disacárido lioprotector en una cantidad tan grande como de aproximadamente 5 a 15% en peso con respecto a la composición final y, en consecuencia, no habría realizado experimentos de prueba y error en este rango alto de concentración en absoluto.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas como se describen en la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

Por tanto, se solicita tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000

7. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre el documento D1 y D2 solos o en combinación, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinticuatro (24) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación de las reivindicaciones.

- Descripción, resumen y figuras presentadas al momento de ingresar en fase nacional, sin incluir esta marga de agua "Confidencial".
- Documento "Lipoid catalogue" en su idioma original.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende:

- una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable,
en donde la composición comprende por lo menos un disacárido seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, lactosa y trehalosa en el rango de 5 a 15% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica.
- 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 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 50 a 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. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable se proporciona en forma de una composición acuosa líquida preformada.

3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable se proporciona en forma de un liofilizado que comprende el ingrediente activo macrocíclico inmunosupresor inhalable y un vehículo líquido acuoso líquido estéril para la reconstitución del liofilizado para formar una composición farmacéutica líquida.

4. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable es ciclosporina A.

5. El kit de acuerdo con cualquiera de una las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable está presente en forma liposómicamente solubilizada (L-CsA).
6. El kit de acuerdo con cualquiera de una las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es una composición líquida que comprende un vehículo líquido acuoso.
7. El kit de acuerdo con la reivindicación 6, 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.
8. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, 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.
9. El kit de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una mezcla de fosfolípidos naturales.
10. El kit de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la sustancia formadora de membrana seleccionada del grupo de fosfolípidos es una lecitina que contiene residuos de ácido graso insaturado.
11. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, 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.
12. El kit de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición además comprende por lo menos una sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos.
13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el por lo menos un tensoactivo no iónico se selecciona del grupo de polisorbatos.

14. El kit de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la sustancia mejoradora de solubilidad seleccionada del grupo de tensoactivos no iónicos es polisorbato 80.

15. El kit de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde la relación en peso de fosfolípido a polisorbato se selecciona en el rango de 15:1 a 9:1.

16. El kit de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación de peso de fosfolípido a polisorbato se selecciona en el rango de entre 14:1 a 12:1.

17. El kit de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, en donde la relación de peso de fosfolípido a polisorbato es de 13:1.

18. El kit de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende sacarosa.

19. El kit de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones anteriores, 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 7.5 a aproximadamente 12.5% en peso, con base en el peso total de la composición farmacéutica resultante.

20. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 19, 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.

21. El kit de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones anteriores, en donde la membrana vibratoria (110) tiene de 100 a 400 aperturas por mm².

22. El kit de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones 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.

23. El kit de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones anteriores, en donde las aperturas de la membrana vibratoria (110) tienen un diámetro de salida en el rango de 1.5 µm a 3.0 µm.

24. Un kit de acuerdo con cualquiera una de las reivindicaciones 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.

COMPOSICIONES INHALABLES QUE COMPRENDEN INMUNOSUPRESORES

MACROCICLICOS

CAMPO TECNICO

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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

- 5 - 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.

10

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,

15

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:

20

- 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
- 25 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

5 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
10 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:

15 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
20 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
25 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;

5 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 (FEV₁) es usado como un indicador de la existencia de BOS y, en consecuencia, para el riesgo de rechazo crónico de injerto pulmonar. Las mediciones FEV₁ 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 (FEV₁) 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 (FEV₁), el BOS se puede clasificar así:

- BOS 0: FEV₁ > 90% de línea base
- BOS 0-p: FEV₁ 81% a 90% de línea base
- BOS 1: FEV₁ 66% a 80% de línea base
- BOS 2: FEV₁ 51% a 65% de línea base
- BOS 3: FEV₁ 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).

5 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,
10 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
15 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
20 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
25 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 como 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 comprender una 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 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- α -tocoferil polietilenglicol 1000) y tiloxapol.

En modalidades específicas, la sustancia mejoradora de solubilidad
5 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,
10 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
15 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
20 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,
25 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 ácido 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 ácidas 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 ácidos 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
5 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
10 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”
15 como se usa acá tiene el mismo significado y es usado como sinónimo para β -D-Fructofuranosil α -D-glucopiranosida; número CAS 57-50-1), lactosa (β -D-Galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucosa; Número CAS 63-42-3) y trehalosa (α -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 1)- α -D-glucopiranosida; número CAS 99-20-7). En modalidades específicas adicionales, el por lo menos un disacárido está presente en una cantidad
20 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
25 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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

5 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

10 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

15 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

20 agua o una solución acuosa de sales farmacéuticamente aceptables o agentes isotonzantes 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

25 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 10% 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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 mm², preferiblemente de aproximadamente 5 mm² a aproximadamente 30 mm², más preferido de aproximadamente 6 mm² a aproximadamente 20 mm² e incluso más preferido de aproximadamente 7 mm² a aproximadamente 15 mm², la membrana vibratoria típicamente puede tener de aproximadamente 30 a aproximadamente 700 aperturas por mm², a menudo de aproximadamente 60 a aproximadamente 600 o de aproximadamente 80 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 aperturas por mm² 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.

5 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.

15 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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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.

5 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
10 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.
15 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.

20 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
25 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
5 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.

10 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
15 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
20 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_0 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.

5 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
10 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
15 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.
20 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
25 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.

5 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.

10 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
15 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.

20 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
25 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/m²s 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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 permanecer
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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 H₁. 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
5	43	estrechamiento
	44	porción plana
	45	nervadura de retención
	46	cuerpo de boquilla
	47	trayectoria de fluido
10	48	empalme
	49	trayectoria de fluido adicional
	50	abertura de trayectoria de fluido adicional
	51	borde frontal del cuerpo
	100	nebulizador
15	101	generador de aerosol
	103	reservorio de fluido
	104	tapa
	105	cámara
	106	protuberancia (del nebulizador)
20	107	estante
	110	membrana vibratoria
	111	región central de la membrana
	112	elemento piezoeléctrico
	113	abertura al ambiente
25	114	válvula de una vía
	120	adaptador con forma de T
	121	puerto de conexión
	122	protuberancia

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 Siguierte 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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

5 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

10 - 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;

15 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

20 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

25 - 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 agudas 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),
5 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
10 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.
- 15 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 (CsA) y tacrolimus.
7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el ingrediente activo inmunosupresor inhalable es
20 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
25 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).
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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
5 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
10 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.

15 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
20 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.

25 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).
- 5 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 mm².
- 10 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.
- 15 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).
- 20 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).
- 25 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
5 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
10 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
15 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.
- 20 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.
- 25 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
5 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
10 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
15 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
20 - 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;

25 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
5 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
10 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

15 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
20 y se utilizó aproximadamente 5% (8.0 L) de agua para inyecciones para enjuagar. La 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
25 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 empackado

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 Siguiete Generación (Impactador en Cascada de Siguiete 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:

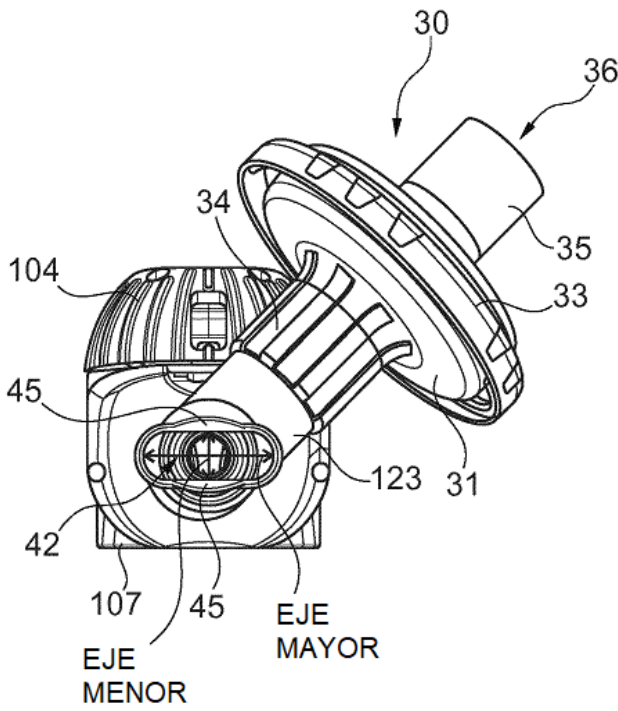
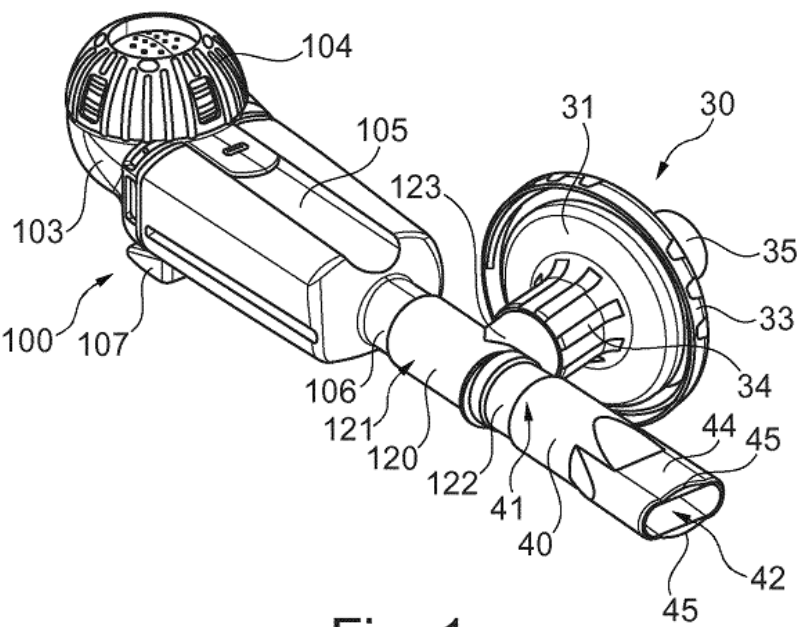
Los Ejemplos 3 y 4 se repitieron usando un nebulizador electrónico eFlow® Rapid (PARI GmbH, Alemania) que tiene una membrana vibratoria adaptada para producir un aerosol con partícula que tiene un diámetro aerodinámico medio de masa de 4.1 µ, cuando se mide con una solución de 0.9% (p/v) de cloruro de 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:

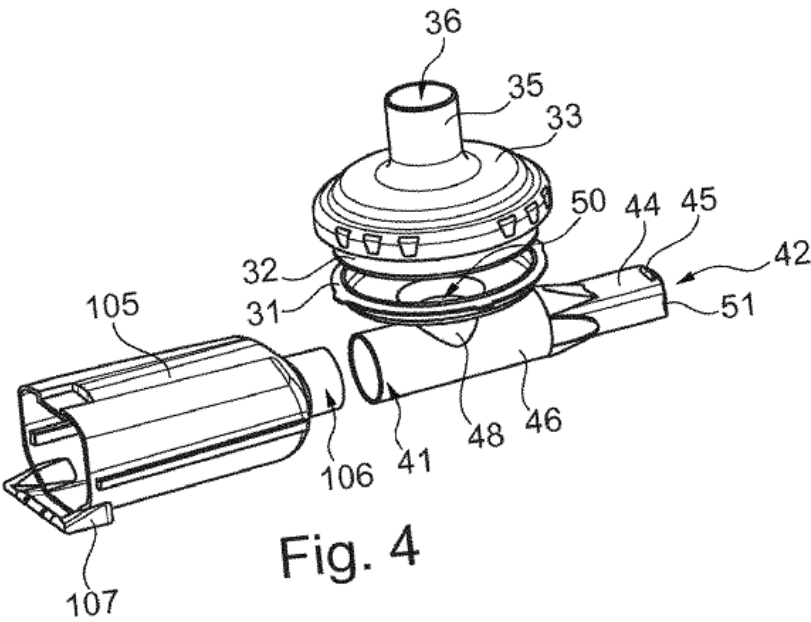
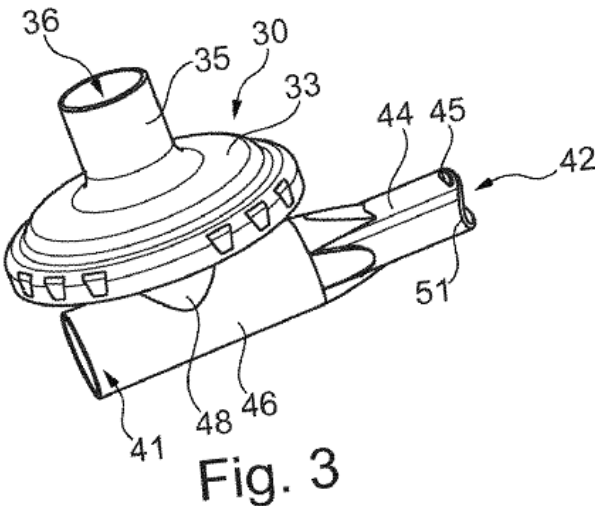
Tabla 5:

	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 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 sostener 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).





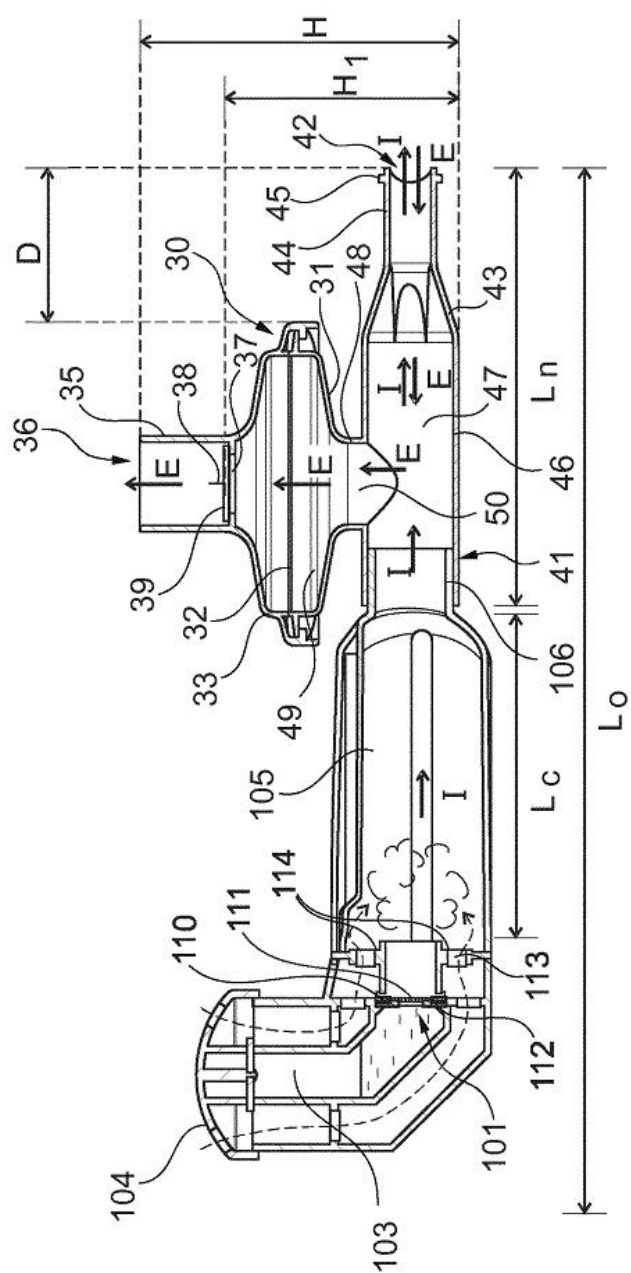


Fig. 5

PRODUCT CATALOG

**Phospholipids for
Pharmaceutical Applications**

We Invest in Quality.

CONTENT

Page 4	Introduction to Phospholipids
Page 6	Chemical Structure of Phospholipids
Page 7	Our Brands
Page 8	Products for Parenteral Applications
Page 12	Products for Oral and Topical Applications
Page 16	Reference Standards

Lipoid – Your Partner from Research up to the Approved Drug

Founded in 1977, Lipoid has gained an outstanding reputation in the development and industrial production of high quality lecithin and phospholipids for the pharmaceutical industry. Today, we are the only company worldwide offering the whole range of natural and synthetic phospholipids in industrial scale. Environmental protection and sustainability determines our strategy within all phases of the value chain. This long-standing expertise, in combination with the exceptional quality of our products, enables our customers to develop and market innovative products for the benefit of the general public.

Quality Management System

Lipoid’s quality system meets the highest standards set by the regulatory authorities and the pharmaceutical industry. All manufacturing sites of Lipoid are GMP and ISO 9001 certified. Our facility has also successfully been inspected by the FDA.

Regulatory Support

Drug Master Files (US DMF Type II and IV) and Active Substance Master Files (ASMF) are available for a number of products. Registration documents according to the requirements of other countries either already exist or are prepared on request.

Analytical Support

As one of the leading companies in phospholipid analytics we provide our customers with our in-house validated analytical methods and qualified reference standards.

Business Continuity

Lipoid operates four independent production facilities in Germany in order to guarantee the long term delivery of our products.

R&D

Lipoid develops customer specific products in close cooperation with our partners and depending on our customers’ needs and demands.

Sustainability

From the beginning, Lipoid has been committed to the principles of sustainability and environmental protection.



Introduction to Phospholipids

Phospholipids are excellent excipients for pharmaceutical applications. Due to their unique technological and physiological properties they are being used in a multitude of marketed drug products.

Depending on the properties of the drug substance (API) and type of formulation, phospholipids can be used as emulsifier, dispersant, solubilizer and liposome builder and act therefore as a key excipient in state of the art formulations and innovative drug delivery systems. For all systems, Lipoid recommends to consider the use of natural phospholipids.



Emulsions are excellent drug delivery systems, suitable for the solubilization of poorly water-soluble drugs for oral, topical and parenteral use.

Liposomes are suitable to encapsulate water soluble drugs and to solubilize poorly water soluble drugs for oral, topical and parenteral use. Neutral liposomes are formulated with phosphatidylcholine (PC). Negatively charged liposomes can be prepared by combining PC with negatively charged phospholipids such as PA, PG and PS, and positively charged by adding DOTAP. Controlled drug release and extended blood circulation times can be achieved by modulating the structural properties of the liposome. PEGylated phospholipids allow the formation of sterically stabilized and long circulating liposomes.

Suspensions are suitable to disperse poorly water-soluble drugs for oral, topical and parenteral use.

Mixed Micelles are a common alternative drug delivery system to liposomes and emulsions, solubilizing poorly water soluble drugs for oral and parenteral use.



Application Benefits

Bioavailability Enhancer	Phospholipid-based drug delivery systems have been proven to enhance the oral bioavailability both of lipophilic and hydrophilic drug substances.
Reduction of Side Effects	Phospholipids may reduce adverse effects of certain drugs after oral and parenteral administration, respectively.
Slow Release Depot	Multi Vesicular Liposomes can be used as local depot injection for release of hydrophilic drug substances up to several days.
Intravenous Solubilization	Lipophilic drugs can be solubilized with aid of phospholipids, in form of mixed micelles and liposomes, to enable their intravenous injection, without the risk of anaphylactic shocks, which is typical for alternative formulations with synthetic detergents.
Lung Interaction	Specific phospholipids like DPPC and DPPG are endogenous to lung epithelium and can be used to modulate drug release characteristics of formulations and to enhance drug permeability through the lung epithelium.
Skin Interaction	Dependent on the phospholipid, they can be used as a mild penetration enhancer or strengthen the skin barrier.

Dosage Forms

Phospholipids are suitable for all dosage forms because of their technical versatility, low toxicity and biocompatibility.

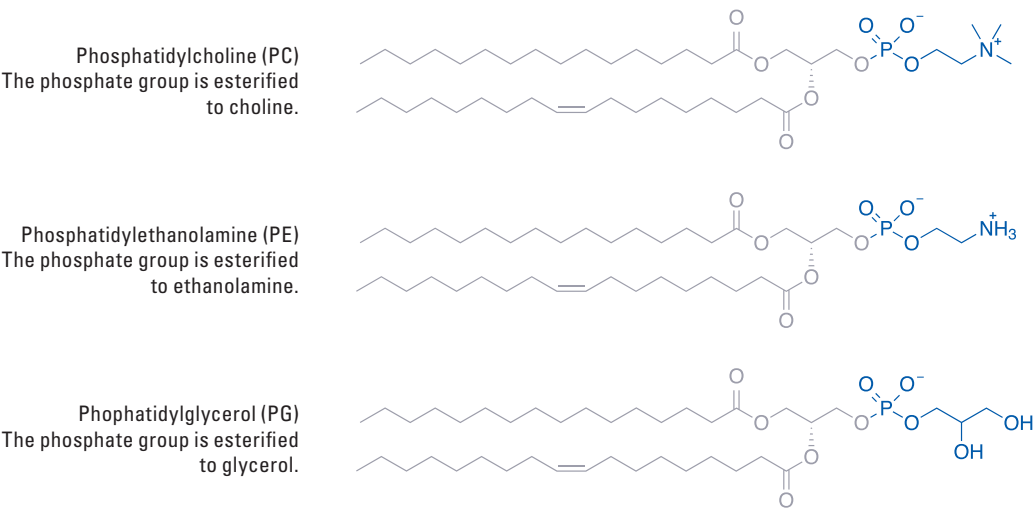
Dosage Form	Route of Administration
Injections	Parenteral
Tablets	Oral
Powders and Granules	
Hard/Soft Gelatin Capsules	
Syrups and Tonics	
Gels, Creams and Lotions	Topical
Eye drops	Pulmonary
Sprays and Aerosols	
Suppositories	
	Rectal



Chemical Structure of Phospholipids

Phospholipids are the phosphorus-containing lipids found in lecithin. Phospholipids are amphi-philic molecules with a polar head and a non-polar tail.

The chemical structure of phospholipids can be derived from glycerol. The non-polar (grey) region is formed by two fatty acids esterified to the position 1 and 2 of the glycerol backbone. The polar region (blue) consists of a phosphate ester at position 3. The functional properties of the various phospholipids are determined by the nature of their polar headgroups and fatty acid composition.



Fatty Acid Composition

The typical fatty acid composition of natural phospholipids from different sources is given in the following table (N = Natural, Unsaturated; H = Hydrogenated).

Fatty Acid	Soy PC		Egg PC		Sunflower PC		Rapeseed PC	
	N	H	N	H	N	H	N	H
16:0	15	13	33	34	9	10	5	6
18:0	3	86	14	57	3	89	<1	93
18:1	12	<1	27	<1	26	–	63	–
18:2	62	–	17	–	61	–	25	–
18:3	5	–	–	–	<1	–	3	–
20:0	–	–	–	4	<1	<1	<1	<1
20:4	–	–	4	–	–	–	–	–
22:6	–	–	2	–	–	–	–	–

Fatty Acid Nomenclature			
16:0 = Palmitic acid	18:1 = Oleic Acid	18:3 = Linolenic Acid	20:4 = Arachidonic Acid
18:0 = Stearic Acid	18:2 = Linoleic Acid	20:0 = Arachidic acid	22:6 = Docosahexaenoic acid (DHA)

Our Brands

Natural Phospholipids	
LIPOID E	Source: Egg Yolk
LIPOID S	Source: Soybean
LIPOID R	Source: Non GMO Rapeseed
LIPOID H	Source: Non GMO Sunflower
LIPOID P	Source: Non GMO Soybean
PHOSPHOLIPON®	Source: Soybean

Synthetic Phospholipids	
LIPOID PC	Phosphatidylcholines
LIPOID PE	Phosphatidylethanolamines
LIPOID PG	Phosphatidylglycerols
LIPOID PA	Phosphatidic Acids
LIPOID PS	Phosphatidylserines

Formulations with Phosphatidylcholine	
PHOSAL®	Liquid Systems with Soybean Phosphatidylcholine
SLM Skin Lipid Matrix®	Base Formulation with Hydrogenated Phosphatidylcholine
LIPOID PPL	Viscous Formulations with Soybean Phosphatidylcholine





LIPOID E 80



LIPOID S 75



LIPOID S 100

Natural Phospholipids

Egg Yolk Phospholipids

LIPOID E 80

Phosphatidylcholine content: approx. 80%, CAS-No. 93685-90-6

LIPOID E 80 S

Phosphatidylcholine content: approx. 70%, CAS-No. 93685-90-6

LIPOID E PC S

Phosphatidylcholine content: ≥96%, CAS-No. 97281-44-2

LIPOID E PG

Phosphatidylglycerol content: ≥98%, CAS-No. 92347-24-5

LIPOID E SM

Sphingomyelin content: ≥98%, CAS-No. 85187-10-6

LIPOID E PE

Phosphatidylethanolamine content: ≥97%, CAS-No. 97281-50-0

Soybean Phospholipids

LIPOID S 75

Phosphatidylcholine content: approx. 70%, CAS-No. 8030-76-0

LIPOID S 100

Phosphatidylcholine content: ≥94%, CAS-No. 97281-47-5

LIPOID S PC

Phosphatidylcholine content: ≥98%, CAS-No. 97281-47-5

Hydrogenated Phospholipids

LIPOID S PC-3

Phosphatidylcholine content: ≥98%, hydrogenated, CAS-No. 97281-48-6

LIPOID E PC-3

Phosphatidylcholine content: ≥98%, hydrogenated, CAS-No. 97281-45-3

Other Hydrogenated Soybean Phospholipids are available on request.

Synthetic Phospholipids

Phosphatidylcholines

LIPOID PC 14:0/14:0 (DMPC)

1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 18194-24-6

LIPOID PC 16:0/16:0 (DPPC)

1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 63-89-8

LIPOID PC 18:0/18:0 (DSPC)

1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 816-94-4

LIPOID PC 18:1/18:1 (DOPC)

1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 4235-95-4

LIPOID PC 16:0/18:1 (POPC)

1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 26853-31-6

LIPOID PC 22:1/22:1 (DEPC)

1,2-Dierucoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, CAS-No. 51779-95-4

Phosphatidylglycerols

LIPOID PG 14:0/14:0 (DMPG-Na)

1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-glycerol, sodium salt, CAS-No. 67232-80-8

LIPOID PG 16:0/16:0 (DPPG-Na)

1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-glycerol, sodium salt, CAS-No. 67232-81-9

LIPOID PG 18:0/18:0 (DSPG-Na)

1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-glycerol, sodium salt, CAS-No. 200880-42-8

LIPOID PG 18:1/18:1 (DOPG-Na)

1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-glycerol, sodium salt, CAS-No. 67254-28-8

LIPOID PG 16:0/18:1 (POPG-NH₄)

1-Palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-*rac*-glycerol, ammonium salt, CAS-No. 81490-05-3



LIPOID E PC-3



LIPOID S PC-3



LIPOID PG 18:0/18:0



Phosphatidylethanolamines

LIPOID PE 14:0/14:0 (DMPE)

1,2-Dimyristoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine, CAS-No. 998-07-2

LIPOID PE 16:0/16:0 (DPPE)

1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine, CAS-No. 923-61-5

LIPOID PE 18:0/18:0 (DSPE)

1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine, CAS-No. 1069-79-0

LIPOID PE 18:1/18:1 (DOPE)

1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine, CAS-No. 4004-05-1

Phosphatidylserine

LIPOID PS 18:1/18:1 (DOPS-Na)

1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine, sodium salt, CAS-No. 70614-14-1

Phosphatidic Acids

LIPOID PA 16:0/16:0 (DPPA-Na)

1,2-Dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphate, monosodium salt, CAS-No. 169051-60-9

LIPOID PA 18:0/18:0 (DSPA-Na)

1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphate, monosodium salt, CAS-No. 108321-18-2

PEGylated Phospholipids

LIPOID PE 16:0/16:0-PEG 5000 (MPEG 5000-DPPE)

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-5000)-1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phospho-ethanolamine, sodium salt, CAS-No. 384835-61-4

LIPOID PE 18:0/18:0-PEG 2000 (MPEG 2000-DSPE)

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phospho-ethanolamine, sodium salt, CAS-No. 147867-65-0

Other Synthetic Phospholipids are available on request.

LIPOID E 80



+

Purified Oil



+

Sodium Oleate



Lipid Emulsion



Purified Oils

LIPOID Purified Soybean Oil (Ph. Eur., USP)

CAS-No. 8001-22-7

LIPOID Purified Olive Oil (Ph. Eur., USP)

CAS-No. 8001-25-0

LIPOID MCT (Ph. Eur., USP)

CAS-No. 73398-61-5

LIPOID Purified Fish Oil (Ph. Eur., Type I)

CAS-No. 8016-13-5

LIPOID Omega-3-Acid Triglycerides (Ph. Eur.)

Purified Fatty Acids and Fatty Acid Salts

LIPOID FA 16:0

Palmitic acid of vegetable origin, purity: ≥98%, CAS-No. 57-10-3

LIPOID FA 18:1

Oleic acid of vegetable origin, purity: ≥98%, CAS-No. 112-80-1

LIPOID Sodium Oleate B

Oleic acid of vegetable origin (content ≥50%), sodium salt, CAS-No. 143-19-1

Cationic Lipids

LIPOID DOTAP-CI

1,2-Dioleoyloxy-3-trimethylammonium-propane chloride, CAS-No. 132172-61-3

Glycerophosphocholine (Choline Alfoscerate)

LIPOID GPC 85 F

Fluid concentrate of *sn*-glycero-3-phosphocholine in water, CAS-No. 28319-77-9



-  Powders
-  Tablets
-  Liquids
-  Hard Capsules
-  Soft Gelatine Capsules
-  Creams/Lotions

Natural Phospholipids

Natural phospholipids from soybean, sunflower and rapeseed (canola) are characterized by a high content of unsaturated fatty acids (including omega-3 and omega-6). Besides their excellent technical properties as emulsifier, liposome builder, solubilizer and dispersant they are widely used as a bioavailability enhancer for oral applications and mild penetration enhancer for topical applications.

Soybean Phospholipids



LIPOID S 45

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: ≥45%, CAS-No. 8030-76-0,

LIPOID S 75

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: approx. 70%, CAS-No. 8030-76-0

LIPOID S 80

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: approx. 75%, CAS-No. 8030-76-0

PHOSPHOLIPON® 90 G

Soybean phosphatidylcholine (≥94%), CAS-No. 97281-47-5

Non-GMO Plant Phospholipids



LIPOID P 45

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: approx. 45%, CAS-No. 8030-76-0

LIPOID R 50

Rapeseed (canola) lecithin, phosphatidylcholine content: ≥45%, CAS-No. 8002-43-5

LIPOID P 75

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: approx. 70%, CAS-No. 8030-76-0

LIPOID P 100

Soybean phosphatidylcholine (≥90%) CAS-No. 97281-47-5

LIPOID H 100

Sunflower phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 97281-49-7

LIPOID R 100

Rapeseed (Canola) phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 97281-46-4

Natural Saturated (Hydrogenated) Phospholipids

Hydrogenated phospholipids consist of saturated fatty acids and are versatile excipients for oral and topical applications (e.g. emulsifier, dispersant, liposome builders). O/W emulsions with hydrogenated phosphatidylcholine form lamellar structures which mimic the natural skin barrier.

Hydrogenated Soybean Phospholipids



PHOSPHOLIPON® 80 H

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: ≥70%, CAS-No. 92128-87-5

PHOSPHOLIPON® 90 H

Soybean phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 97281-48-6

Hydrogenated Non-GMO Plant Phospholipids



LIPOID P 75-3

Soybean lecithin, phosphatidylcholine content: approx. 70%, CAS-No. 92128-87-5

LIPOID P 100-3

Soybean phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 97281-48-6

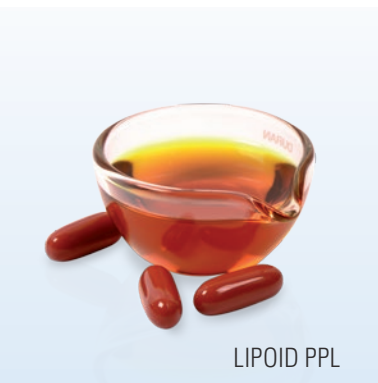
LIPOID H 100-3

Sunflower phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 92128-87-5

LIPOID R 100-3

Rapeseed (Canola) phosphatidylcholine (≥90%), CAS-No. 92128-87-5





LIPOID PPL



Powders



Tablets



Liquids



Hard Capsules



Soft Gelatine Capsules



Creams/Lotions

Formulations

PHOSAL® Products

PHOSAL® products are liquid formulations which are excellent carriers for lipophilic and amphiphilic APIs. They can be easily dispersed in aqueous systems forming emulsions and/or liposomes.

PHOSAL® 50 PG



Soybean phosphatidylcholine (≥50%) in propylene glycol

PHOSAL® 53 MCT



Soybean phosphatidylcholine (≥53%) in medium-chain triglycerides

PHOSAL® 40 IP



Non-GMO soybean phosphatidylcholine (approx. 40%) in organic sunflower oil

PHOSAL® 75 SA



Soybean phosphatidylcholine (72-78%) in ethanol and safflower oil

PPL Products

LIPOID PPL products contain soybean phospholipids with a high phosphatidylcholine content (approx. 75%). They can be used as delivery system or as a phosphatidylcholine source for pharmaceutical and dietetic applications, especially as capsule filling mass.

LIPOID PPL-400



Soybean phospholipids in hard fat and soybean oil

LIPOID PPL-600



Soybean phospholipids in soybean oil and medium-chain triglycerides

LIPOID PPL



Soybean phospholipids in soybean oil and medium-chain triglycerides

Monoacyl Phospholipids

Monoacyl phospholipids are modifications of natural phospholipids with excellent emulsifying and solubilizing properties.

LIPOID R LPC 20



Monoacyl phospholipids from rapeseed (canola), monoacyl phosphatidylcholine content: ≥20%, CAS-No. 85711-58-6

Other products with increased monoacyl content are available on request for formulation research and development.

Glycerophosphocholine (Choline Alfoscerate)

LIPOID GPC



sn-Glycero-3-phosphocholine (≥98%), powder, CAS-No. 28319-77-9

PHOSAL® GPC 85



Fluid concentrate of *sn*-glycero-3-phosphocholine in water, CAS-No. 28319-77-9

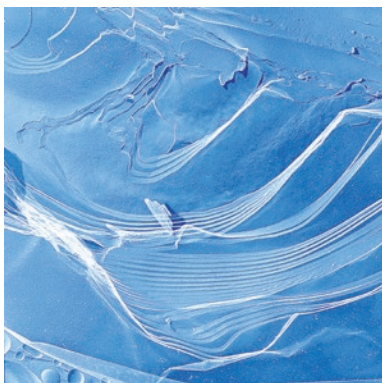
SLM Skin Lipid Matrix®

Base formulation for topical applications with hydrogenated phosphatidylcholine.

SLM 2026



SLM (Skin Lipid Matrix) with hydrogenated soybean phosphatidylcholine and pentyleneglycol



Reference Standards

Lipoid offers highly characterized reference substances suitable as primary Reference Standards for the quality control of phospholipids and lipid formulations by pharmaceutical, clinical, research or other analytical laboratories. The purity of the phospholipids in general is not less than 98.0%. Synthetic phospholipids are composed of high purity fatty acids of vegetable or synthetic origin.

The Reference Standards are established according to the USP and Ph. Eur. requirements. They are prepared in Lipoids cGMP certified facilities, analyzed by validated methods and fully documented.

Packaging

The standard packaging of the Reference Standards is 1 g in tightly closed screw-cap glass-vials. The vials are easy to handle for safe and proper storage and multiple uses. Shipping is done by cooling with dry ice.

Characterization

The Reference Standards are labeled as RS and supplied together with a specific Certificate of Analysis including

- Physical description of the material
- Appropriate analytical data
- Characterization by spectroscopic methods applicable
- Assigned content
- Expiry date

Structural data

Typical spectra of NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P), mass spectroscopy, IR and chromatograms of GC and LC are compiled specifically for each substance.

Egg Yolk Phospholipids

LIPOID E PC RS

LIPOID E LPC RS

LIPOID E PE RS

LIPOID E PG RS

LIPOID E PA RS

LIPOID E SM RS

Soybean Phospholipids

LIPOID S PC RS

LIPOID S LPC RS

LIPOID S PE RS

LIPOID N-Oleoyl-PE RS

LIPOID S PA RS

LIPOID GPC RS

Rapeseed Phospholipids

LIPOID R PC RS

LIPOID R LPC RS

Sunflower Phospholipids

LIPOID H PC RS

LIPOID H LPC RS

Hydrogenated Soybean Phospholipids

LIPOID S PC-3 RS

LIPOID S LPC-3 RS



Phosphatidylcholines

LIPOID PC 14:0/14:0 RS
LIPOID PC 16:0/16:0 RS
LIPOID PC 16:0/18:1 RS
LIPOID PC 18:0/18:0 RS
LIPOID PC 18:1/18:1 RS

Lysophosphatidylcholines

LIPOID PC 14:0/0 RS
LIPOID PC 16:0/0 RS
LIPOID PC 18:0/0 RS

Phosphatidylglycerols*

LIPOID PG 16:0/16:0 RS
LIPOID PG 16:0/18:1 NH ₄ RS
LIPOID PG 16:0/18:1 RS
LIPOID PG 18:0/18:0 RS
LIPOID PG 18:1/18:1 RS

Lysophosphatidylglycerols*

LIPOID PG 16:0/0 RS
LIPOID PG 18:0/0 RS

Phosphatidylethanolamines

LIPOID PE 18:0/18:0 RS

Phosphatidic Acids*

LIPOID PA 16:0/16:0 RS
LIPOID PA 18:0/18:0 RS
LIPOID PA 18:1/18:1 RS

Phosphatidylserines*

LIPOID PS 90 RS

PEGylated Phospholipids*

LIPOID PE 18:0/0 - PEG 2000 RS
LIPOID PE 18:0/18:0 - PEG 2000 RS

* Sodium salts. Other reference standards are available on request.

Disclaimer: All data and recommendations made herein are based on our present state of knowledge. We disclaim any liability on risks or formulae that may result from the use of our products, including improper and illicit use.

Contact Germany Headquarters and Manufacturing

Lipoid GmbH
Frigenstraße 4
67065 Ludwigshafen
Germany
Phone: +49 621 538190
Fax: +49 621 553559
E-Mail: info@lipoid.com

Contact Worldwide

Lipoid AG
Sennweidstrasse 44
6312 Steinhausen
Switzerland
Phone: +41 41 741 74 08
Fax: +41 41 748 63 89
E-Mail: info@lipoid.com

USA/Canada/Mexico

Lipoid LLC
The National Newark Building
744 Broad Street, Suite 1801
Newark, NJ 07102-3802
USA
Phone: +1 973 735 2692
Fax: +1 973 735 2698
E-Mail: info-lipoidllc@lipoid.com

France

Lipoid
23 Bd Emile Zola
BP 43125
06131 Grasse Cedex
France
Phone: +33 4 93 36 63 26
Fax: +33 4 93 36 95 85
E-Mail: info@lipoid.fr

Korea

Lipoid Korea
#1109, Byucksan Digital Valley VI
481-4, Gasan-dong
Geumcheon-gu
Seoul, 153-704
Korea
Phone: +82 2 335 1154
Fax: +82 2 335 1156
E-Mail: korea@lipoid.com

Russia

Lipoid AG
Representative Office Moscow
Acad. Pilugina Str. 24
Office 105
Moscow, 117393
Russia
Phone: +7 495 747 5942
Fax: +7 495 747 5942
E-Mail: moscow@lipoid.com

Manufacturing in four independent plants in Germany

www.lipoid.com





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0015997
Recibo: 23-195350
Fecha: 24/07/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 850926
CUS: 62344297

Patente PCT
COMPOSICIONES INHALABLES QUE COMPRENDEN INMUNOSUPRESORES MACROCICLICOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000